

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

Die Rolle des dorsolateralen präfrontalen Cortex
während der Regulation appetitiver Reaktionstendenzen
bei Alkoholabhängigkeit

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Anna-Katharina Zesewitz
aus Würzburg

Würzburg, Februar 2015



Referent: Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. M. Romanos

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2015

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Ätiologie und Klassifikation der Substanzabhängigkeit	1
1.2.	2-Prozess-Modell der Abhängigkeit als Modell motivierten Verhaltens.....	6
1.3.	Darstellung angewandter indirekter Messmethode: die Approach-Avoidance-Task (AAT)	11
1.4.	Überlappung der Modellvorstellung mit neurobiologischen Darstellungen...	14
1.5.	Hypothesen	16
2.	Material und Methoden	18
2.1.	Versuchspersonen.....	18
2.2.	Messmethode Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	21
2.2.1.	Theorie der neurovaskulären Kopplung	21
2.2.2.	Messtechnik.....	22
2.2.3.	Vor- und Nachteile der Nahinfrarot-Spektroskopie.....	24
2.3.	Testaufbau Approach-Avoidance Task	25
2.4.	Versuchsdurchführung	29
2.5.	Datenerhebung und Analyse	30
2.5.1.	Verhaltensdatenanalyse	30
2.5.2.	Auswertung Nahinfrarot-Spektroskopie	31
2.6.	Statistische Analyse	32
2.6.1.	3-faktorielle Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance, ANOVA)	32
2.6.2.	Präferenzscoreberechnung	33
2.7.	Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige (IDTSA-G).....	36

3.	Ergebnisse.....	38
3.1.	Deskriptive Daten	38
3.2.	Bilderrating	39
3.3.	Verhaltensdaten	40
3.3.1.	Fehlerhäufigkeiten	40
3.3.2.	Reaktionszeiten	40
3.3.2.1.	Analyse D-scores	40
3.3.2.2.	Analyse individueller Median-Reaktionszeiten	41
3.4.	Auswertung funktioneller Daten (NIRS).....	42
3.4.1.	Oxygeniertes Hämoglobin (HbO ₂)	42
3.4.1.1.	Orbitofrontalcortex (OFC).....	42
3.4.1.2.	Dorsolateraler Präfrontalcortex (DLPFC)	45
3.4.1.3.	Dorsaler fronto-medianer Cortex (DFMC)	46
3.4.2.	Deoxygeniertes Hämoglobin (HbR).....	47
3.4.3.	Korrelation zwischen rechtem DLPFC und linkem OFC.....	49
3.4.4.	Latenzen hämodynamischer Antwort	50
4.	Diskussion	54
4.1.	Erwartungen vorliegender Studie	54
4.2.	Diskussion der Verhaltensdaten	54
4.3.	Diskussion der NIRS-Daten.....	56
4.3.1.	Orbitofrontalcortex (OFC).....	56
4.3.2.	Dorsolateraler Präfrontalcortex (DLPFC)	57
4.4.	Beziehung zwischen DLPFC und OFC	59
4.5.	Vergleich impliziter und expliziter Messergebnisse	60
4.6.	Einschränkungen der Studie	61
4.7.	Klinische Bedeutung der Ergebnisse.....	64
5.	Zusammenfassung	65
6.	Literaturverzeichnis.....	67
7.	Abbildungsverzeichnis.....	72
8.	Tabellenverzeichnis	73
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	74

1. Einleitung

Obwohl von einer Abhängigkeit betroffene Personen die schädigenden Auswirkungen ihres Verhaltens bewusst wahrnehmen, ist es für sie schwer möglich, ihr Suchtverhalten zu kontrollieren oder zu beenden. So lassen sich Lungenkarzinompatienten auch weiterhin beim Rauchen beobachten, Alkohol wird trotz schwerwiegender Leberzirrhosen weiter konsumiert und auch bei bedrohlichsten Konsequenzen seitens Familie, Arbeit und sozialem Umfeld gelingt es lediglich unter Aufbietung aller Kräfte, dem Konsum der Droge ein Ende zu setzen. Eine freie Willensentscheidung betreffend suchtassoziierter Fragestellungen ist für den Betroffenen nur noch bedingt möglich. Selbst wenn eine erfolgreiche Abstinenz zunächst erreicht werden kann, bleibt die Gefahr eines Rückfalls auch mit „bestem Willen“ des Betroffenen doch immer bestehen (Wiers und Stacy 2006).

1.1. Ätiologie und Klassifikation der Substanzabhängigkeit

Erklärungsversuche abhängigen Verhaltens und eines damit einhergehenden Kontrollverlustes gibt es zahlreich. Integrative Modelle psychischer Störungen haben dabei unter Berücksichtigung neurobiologischer, psychodynamischer sowie kognitiv-behavioraler Aspekte die größte Bedeutung und folgen traditionell einem biopsychosozialen Erklärungsansatz (Abb. 1).

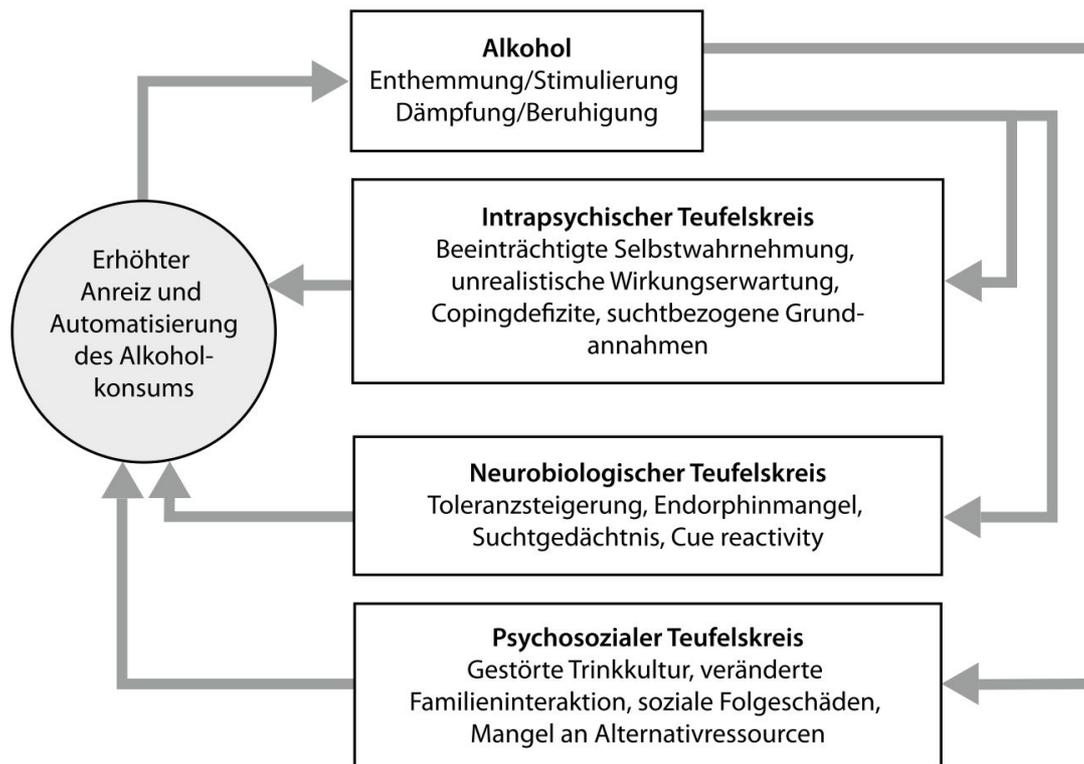


Abbildung 1: Biopsychosoziales Modell der Abhängigkeit (Wittchen und Hoyer 2011)

Sowohl biologische, psychologische als auch soziale Komponenten haben demnach, wenn auch zum Teil mit unterschiedlicher Gewichtung, Einfluss auf menschliches Verhalten und die Entstehung psychischer Störungen. Eine Vielzahl an möglichen Dispositionsfaktoren, bei Abhängigkeit dem Trias Drogen-Person-Umwelt zuzuordnen, können so zu einem bestimmten Maß an Anfälligkeit (Vulnerabilität) führen. Eine darauf folgende Konfrontation mit entsprechender Stresssituation beinhaltet bei mangelnder Adaptationsfähigkeit die Möglichkeit zur Störungsmanifestation (Vulnerabilitäts-Stress-Modell).

Neuere Konzepte nach Koob und Le Moal (1997) oder Koob und Volkow (2010) verstehen die Entwicklung einer Abhängigkeit ebenfalls unter dem Einfluss genannter Risikofaktoren, jedoch als dynamischen Spiralprozess bestehend aus drei zentralen Komponenten: positive Erwartung bzw. starkes Verlangen (preoccupation/anticipation/craving), Konsumexzesse (binge/intoxication) und Entzug bzw. negative Effekte (withdrawal/negative affect) (Abb. 2).

Sozialpsychologische, psychiatrische oder neurobiologische Betrachtungsweisen setzen diese miteinander in Beziehung und führen letztendlich zum Ergebnis einer manifesten Abhängigkeit. Sowohl der Verlust selbstregulatorischer Fähigkeiten und ein damit entstehender emotionaler Stress als auch positive und negative Verstärkungsmechanismen sowie neuronale Adaptationsvorgänge wie Sensitivierungs- und Desensitivierungsprozesse führen immer tiefer in die Spirale der Abhängigkeit (spiralling distress) und zu einer Automatisierung abhängigen Verhaltens.

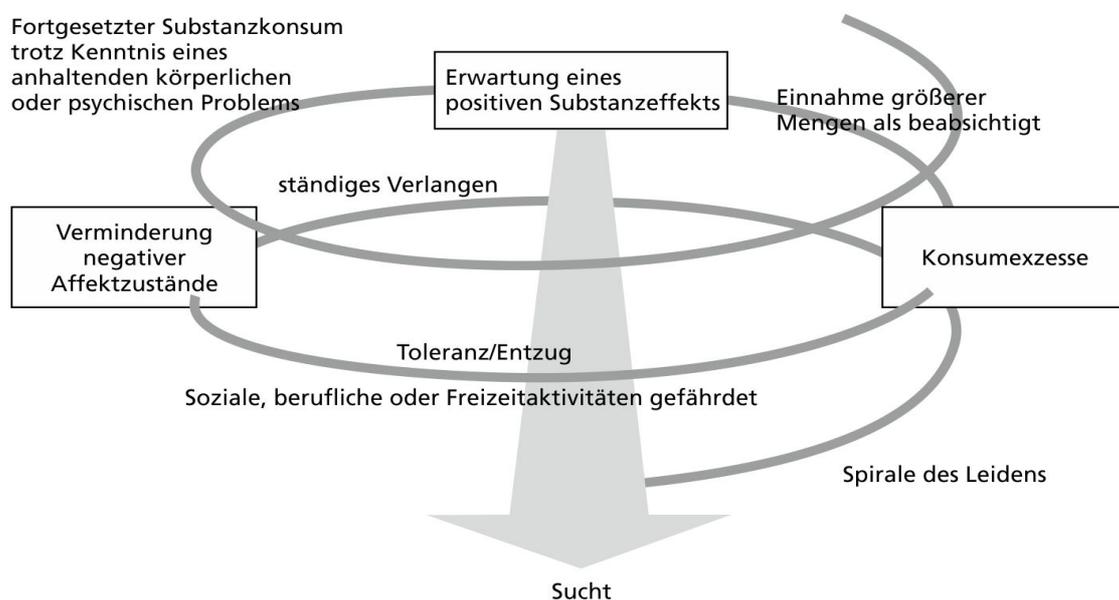


Abbildung 2: Spiralprozess der Abhängigkeit

Ergänzung um gültige Diagnosekriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der 4. Version (DSM-IV, s.u.); (Förstl, Hautzinger et al. (2006); Koob und Le Moal (1997))

Aspekte dieser Prozesse wie ständiges Verlangen, Toleranz, Entzug, Konsum größerer Mengen als beabsichtigt, Vernachlässigung sozialer und beruflicher Aktivitäten sowie Fortsetzung des Konsums trotz Kenntnis physischer und psychischer Probleme werden als Kardinalsymptome der Abhängigkeit in den gültigen Klassifikationssystemen wie der International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10. Revision – ICD-10 oder dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Version – DSM-IV zur Diagnose gefordert.

In beiden Diagnoseschemata wird dabei der neutrale und wenig wertende Begriff der „Störung“ verwendet. Substanzstörungen werden als „Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen“ verstanden. Unterscheidet das DSM-IV zwischen „Störungen durch Substanzkonsum“ mit Unterteilung in Missbrauch bzw. Abhängigkeit und „substanzinduzierten Störungen“ (Intoxikation, Entzug, induzierte psychische Störungen), so werden im ICD-10 in prinzipiell hoher Übereinstimmung „schädlicher Konsum“ und „Abhängigkeitssyndrom“ differenziert. Das ICD-10 verzichtet dabei bei Diagnostik eines „schädlichen Konsums“ anders als das DSM-IV auf Stellungnahmen und Wertungen Dritter und bezieht nur aktuell vorhandene drogenbedingte physische oder psychische Schäden mit ein (Abb. 3).

Störungen durch Substanzkonsum nach DSM-IV-TR in verkürzter Darstellung	
<p>Substanzmissbrauch</p> <p>A. Unangepasstes Muster des Substanzgebrauchs, das in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen/Leiden führt (zumindest ein Kriterium innerhalb von 12 Monaten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholtes Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen (z. B. Schule, Arbeitsplatz, Haushalt) - Wiederholte körperliche Gefährdung (z. B. im Straßenverkehr) - Wiederholte Probleme mit dem Gesetz (z. B. Verhaftungen) - Fortgesetzter Gebrauch trotz wiederholter sozialer und interpersoneller Probleme (z. B. Familienstreit) <p>B. Zu keiner Zeit Erfüllung der Kriterien für Abhängigkeit</p>	<p>Substanzabhängigkeit</p> <p>Unangepasstes Muster des Substanzgebrauchs, das in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen/Leiden führt (zumindest drei Kriterien innerhalb des gleichen Zeitraums von 12 Monaten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toleranz <ul style="list-style-type: none"> a) Dosissteigerung oder b) Verminderte Wirkung bei gleicher Dosis - Entzugssymptome <ul style="list-style-type: none"> a) Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz oder b) Gebrauch zur Vermeidung von Entzugssymptomen - Häufige Einnahme in größeren Mengen oder längeren Zeiträumen als beabsichtigt - Anhaltender Wunsch/erfolglose Versuche den Gebrauch zu verringern bzw. zu kontrollieren - Hoher Zeitbedarf für Substanzbeschaffung, Konsum und Erholung von den Folgen Aufgabe/Einschränkung wichtiger Aktivitäten (Beruf, Freizeit, Kontakte) - Fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis vorliegender negativer psychischer und physischer Auswirkungen
Einteilung nach diagnostischen Leitlinien des ICD-10	
<p>F1x.1 Schädlicher Gebrauch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aufgrund des Substanzgebrauchs eingetretene körperliche oder psychische Schäden - Die Art der Störung sollte deutlich festgestellt und bezeichnet werden können - Das Konsummuster besteht seit mindestens einem Monat oder trat wiederholt in den letzten 12 Monaten auf 	<p>F1x.2 Abhängigkeitssyndrom</p> <p>Drei oder mehr der folgenden Kriterien müssen gleichzeitig während eines zusammenhängenden Zeitraums von einem Monat bestehen oder, falls sie für eine kürzere Zeit gemeinsam aufgetreten sind, sollten sie innerhalb von 12 Monaten wiederholt bestanden haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Körperliches Entzugssyndrom bei Reduktion oder Absetzen der Substanz 2. Toleranzentwicklung gegenüber den Substanzeffekten (Wirkungsverlust einer Substanz nach wiederholtem Konsum derselben) 3. Starkes Verlangen («Craving») oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren 4. Verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch, d. h. über Beginn, Beendigung oder die Menge des Konsums 5. Einschränkung wichtiger anderer Aktivitäten 6. Anhaltender Substanzkonsum trotz eindeutig schädlicher Folgen <p>Kriterien 1 und 2 beschreiben körperliche Abhängigkeitszeichen, Kriterien 3–6 Anzeichen der psychischen Abhängigkeit.</p>

Abbildung 3: Gegenüberstellung gültiger Diagnoseschemata
Kriterien für Störungen durch Substanzkonsum (Wittchen und Hoyer (2011); Schneider (2012))

1.2. 2-Prozess-Modell der Abhängigkeit als Modell motivierten Verhaltens

In der vorliegenden Forschungsarbeit bilden 2-Prozess-Modelle als allgemeine Modelle motivierten Verhaltens die Grundlage zur Erklärung von Entstehung und Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens (Wiers, Gladwin et al. 2013). Motiviertes Verhalten wird hierbei als auf einen Reiz hin folgendes zielgerichtetes Verhalten verstanden. Je nach emotionaler Stimuluswertigkeit (positiv/negativ, bzw. angenehm/unangenehm) und nach Abgleich mit bestehenden reizassoziierten Erinnerungen sind prinzipiell zunächst zwei Verhaltensrichtungen auf einen dargebotenen Reiz möglich: Annäherung und Vermeidung (Ernst und Fudge (2009); Krieglmeier, Deutsch et al. (2010)). Welche Reiz-Verhaltenskombinationen letztendlich gezeigt werden, ist auf die Interaktion zweier in Verbindung stehender, aber unabhängig voneinander arbeitender Systeme zurückzuführen: Die automatisierten, schnell ablaufenden Prozesse des impulsiven Systems, auch als Implizitsystem bezeichnet, bleiben unbewusst und können der vor allem im Bewusstsein erfolgenden, übergeordneten, langsameren Kontrolle des reflektiven Systems, auch als Explizitsystem bezeichnet, gegenübergestellt werden (Strack und Deutsch 2004). Die erste Reizeinordnung verläuft so zunächst automatisiert und ist bewusst kaum zu beeinflussen. Hieraus resultiert vorerst eine Annäherungs- bzw. Vermeidungstendenz. Ist das übergeordnete Explizitsystem in der Lage regulatorisch einzugreifen, ermöglicht dies eine situationsgerechte Handlungssteuerung. So kann entweder einer sehr rasch erfolgten ersten Reizeinordnung mit daraus resultierender Verhaltenstendenz nachgegeben werden oder es wird auf die automatisierten Prozesse eingewirkt und gegengesteuert. Es ergibt sich ein Zusammenspiel aus Annäherungs- bzw. Vermeidungstendenzen und regulativer Kontrolle (Abb. 4).

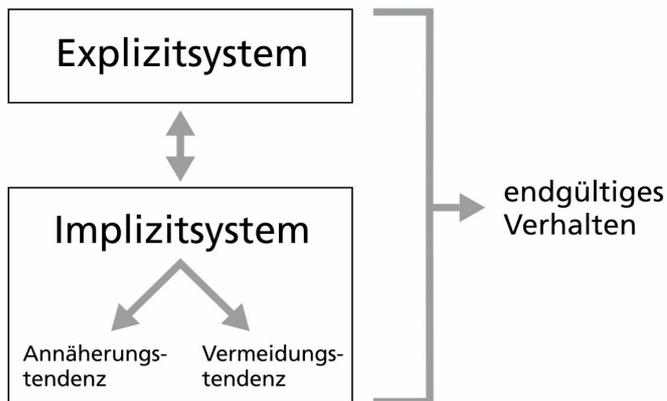


Abbildung 4: Schematisches Funktionsprinzip des Explizit- und Implizitsystems

Die unterschiedliche Funktionsweise der genannten Prozesse gründet sich auf die zugrundeliegenden Mechanismen der Informationspräsentation sowie deren Verarbeitung (Strack und Deutsch 2004).

Das ständig aktive Implizitsystem verarbeitet Wahrnehmungen und Vorstellungen in einem assoziativen Netzwerk. Als eine Art Langzeitgedächtnis beinhaltet es neben Verhaltensschemata gebahnte Informationen, sogenannte assoziative Cluster, die über die Zeit immer wieder mit bestimmten Wahrnehmungen und Ereignissen in Verbindungen gebracht werden. Veränderungen dieser assoziativen Cluster sind nur langsam und in geringem Ausmaß möglich. Basierend auf diesem Hintergrund erfolgt die erste Reizbewertung und emotionale Einordnung. Über diese Verschaltungsprinzipien ist das impulsive System direkt und ohne größere kognitive Kapazität in der Lage, Verhalten auszulösen. Routineverhalten kann so umgesetzt werden. Entscheidend dabei ist der bidirektionale Aufbau des Systems. So ist es nicht nur möglich, über Reize und Vorstellungen Verhalten auszulösen, auch Verhaltensweisen können in umgekehrter Richtung motivationale Orientierung sowie die Sicht auf die dargebotene Umwelt beeinflussen (Wiers, Rinck et al. 2010). Palfai (2006) stellt beispielsweise den Einfluss von gezeigtem Verhalten auf die daraufhin empfundene Motivation, Alkohol zu konsumieren, dar. Testpersonen, die ihr Glas um zu trinken zu sich heranzuführen, konsumieren mehr Alkohol als Personen, die im Gegensatz dazu ihren Körper um zu trinken zum Glas hin bewegen müssen.

Das davon unabhängig arbeitende Explizitsystem setzt zunächst eine Aktivierung voraus. Es ist nicht kontinuierlich in die Verarbeitungsprozesse des Implizitsystems einbezogen. Reize und Wahrnehmungen müssen zunächst eine gewisse Bedeutung bzw. Intensität erlangen. Zudem muss neben einer ausreichenden kognitiven Leistungsfähigkeit und Kapazität die passende motivationale Grundeinstellung vorhanden sein. Das reflektive System arbeitet vor allem dann wenn es um das Erreichen langfristiger Ziele geht. Die vollständige Entwicklung kann bis zum dreißigsten Lebensjahr andauern. Dies liefert einen möglichen Erklärungsansatz für eine oft verminderte Verhaltenskontrollfähigkeit im jugendlichen Lebensabschnitt. Die überaus flexiblere, dafür jedoch auch langsamere Arbeitsweise des Explizitsystems erfolgt nach propositionalem Format. Wahrnehmungen werden hier zunächst nach ihrem Wahrheitsgehalt beurteilt und mit Begriffen und Merkmalen verknüpft. Es erfolgt eine im Vergleich zu den eher willkürlich erfolgenden Assoziationen des Implizitsystems logische Strukturierung von Wissen. Es finden durch Hinzuziehen abgespeicherter Fakten und Konsequenzen bewusste Entscheidungsprozesse statt. Diese Vorgänge müssen um bestehen zu bleiben aufgrund der Arbeitsweise als Kurzzeitgedächtnis immer wieder durchlaufen werden. Ohne häufige und stete Wiederholung gehen gemachte Verknüpfungen verloren.

Ein endgültig auf einen Reiz hin gezeigtes Verhalten entsteht somit aus der Zusammenarbeit von Implizit- und Explizitsystem (Abb. 5). Dafür befinden sich die kontrollierenden und automatischen Prozesse normalerweise im Gleichgewicht. Je nachdem welches der beiden Systeme mehr Aktivität erlangt wird das resultierende Verhalten eher impulsiv oder reflektiv gesteuert.

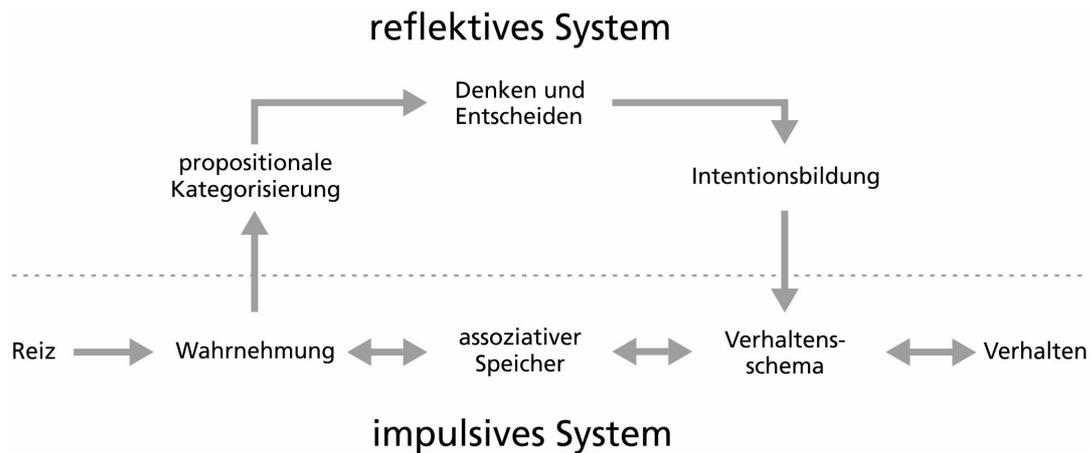


Abbildung 5: Arbeitsweise des impulsiven sowie reflektiven Systems (Strack und Deutsch 2004)

Im Rahmen einer Abhängigkeit kommt es nun aber über eine zunehmende Dominanz des impulsiven Systems mit gleichzeitiger Schwächung der regulatorischen Kontrolle des reflektiven Systems zu einem Ungleichgewicht der genannten Prozesse (Wiers, Bartholow et al. 2007).

Dies wird zum einen durch Veränderungen der assoziativen Strukturen des Implizitsystems bedingt (Wiers und Stacy 2006). Durch regelmäßigen Konsum erlangt die Droge eine bedeutendere Repräsentation, Verhaltensschemata werden spezifiziert, Voraussetzungen und Konsequenzen des Drogenkonsums intensiver miteinander verknüpft. Entwicklung von Toleranz, Erfahrungen gemachten Entzugs sowie immer wieder durch den Konsum erreichte Befriedigung verändern nachhaltig die ablaufenden Prozesse im impulsiven System.

Zum anderen trägt eine speziell gerichtete Aufmerksamkeit bei abhängigen Personen zu der genannten Dominanz des Implizitsystems bei: Die Droge selbst sowie drogenassoziierte Stimuli werden über Sensitivierungsprozesse zu überaus motivierenden Reizen (incentive salience), welche die Aufmerksamkeit eines Abhängigen überaus stark anziehen (Robinson und Berridge 1993). Frühere Trinkanlässe oder auch nur Erinnerungen an ehemalige Alkoholwirkungen führen so zu einem schwer beherrschbaren Verlangen (Craving).

Letzten Endes werden so neben den genannten Veränderungen im Bereich der Reizverarbeitung auch Veränderungen auf der Verhaltensebene ausgelöst: Es entstehen automatische Annäherungstendenzen gegenüber suchtassoziierten Stimuli (Field, Kiernan et al. 2008). Entscheidet gewöhnlich der emotionale Wert eines Stimulus über das gezeigte Annäherungs- oder Vermeidungsverhalten, so wird im Rahmen einer Abhängigkeit nun auch bei einer bereits fehlenden angenehmen Suchtmittelwirkung die Droge konsumiert.

Zusätzlich werden durch den Konsum von Alkohol die Kapazitäten des reflektiven Systems gemindert. Es resultiert ein geschwächtes Explizitsystem, welches seiner gegensteuernden Kontrollfunktion immer weniger nachkommen kann. Der Einfluss des Implizitsystems auf die Verhaltenskontrolle nimmt überhand und auf alkoholassoziierte Reize wird automatisiert mit Annäherungsverhalten reagiert. Selbst wenn die mit einer Abhängigkeit in Zusammenhang stehenden negativen Konsequenzen dem Betroffenen dann deutlich bewusst sind und Abstinenzentschlüsse fest gefasst werden, gelingt es nur schwer, sich den aufkommenden Verhaltenstendenzen entgegenzusetzen und den Konsum zu beenden.

1.3. Darstellung angewandter indirekter Messmethode: die Approach-Avoidance-Task (AAT)

Zur Erfassung des bei einer Alkoholabhängigkeit nun veränderten Zusammenspiels zwischen Explizit- und Implizitsystem dienen indirekte Messmethoden (Musch 2003). Unbewusst auf einen Reiz hin aufkommende automatisierte Verhaltenstendenzen des Implizitsystems müssen mit dem vom Explizitsystem bestimmten kontrollierten Verhalten nicht übereinstimmen. Über einen Umweg, die Analyse des gezeigten Verhaltens, kann mithilfe dieser Messmethoden nun „indirekt“ auf motivationale Tendenzen geschlossen werden. Dadurch wird es möglich, einen Einblick in im Implizitsystem vorherrschende Assoziationen zwischen emotionaler Stimuluswertigkeit und ersten Verhaltenstendenzen zu erhalten, auch wenn diese dem Bewusstsein und somit der bewussten Verhaltenskontrolle nicht zugänglich sind. Durch für den Probanden zusammenhanglos wirkende Aufgabenstellungen, z. B. Reaktionszeitaufgaben und somit ohne Kenntnisse über die beabsichtigten Ziele und zugrundeliegende Hypothesen können assoziative Prozesse deutlich gemacht werden. Die so erhobenen Daten werden als implizite Messergebnisse verstanden (Wiers und Stacy 2006). Diese sind im Gegensatz zu expliziten Resultaten, erhoben durch direkte Messmethoden wie Fragebögen oder Interviews, von Messfehlern durch soziale Erwünschtheit weniger betroffen (Rinck und Becker (2007); Margraf und Schneider (2009)).

Spontan entstehende Verhaltenstendenzen können dabei sehr gut mit der von Rinck und Becker (2007) publizierten Approach-Avoidance-Task erfasst werden. Annahme ist, dass grundsätzlich als positiv bewertete Stimuli vorrangig mit Annäherungsverhalten, Stimuli mit Negativbewertung dagegen eher mit Vermeidungsverhalten verknüpft werden. Diese Verhaltenstendenzen werden mit gegenläufigen Armbewegungen gleichgesetzt: Werden die Arme zum Körper hin geführt, symbolisiert dies eine positive Reaktion auf einen Stimulus und dessen Annäherung. Umgekehrt geben abwehrende Armbewegungen die Antwort auf als negativ empfundene Stimuli. Mithilfe eines an einem Bildschirm angeschlossenen Joysticks können nun als Stimuli gezeigte Bilder entweder auf

den Probanden zu (Joystick heranziehen) oder von ihm wegbewegt (Joystick wegdrücken) werden. Dieser Eindruck entsteht über verschieden nacheinander geschaltete Bildgrößen. So wird bei Stimulusannäherung das Bild größer, bis es die gesamte Bildschirmgröße erreicht, bei Vermeidungsverhalten verkleinert sich das Bild stetig, bis es verschwindet. Je nach Aufgabenstellung werden Reizvalenz und geforderte motorische Reaktion unterschiedlich kombiniert. So ergeben sich kompatible bzw. inkompatible Kombinationen zwischen dargebotenem Reiz, geforderter Reaktion (Annäherung vs. Vermeidung) und empfundener Assoziation (positiv vs. negativ). Dies wiederum beeinflusst die gezeigte Antwortgeschwindigkeit und Fehlerrate der Aufgabenbearbeitung (Musch 2003). Bei Kompatibilität zwischen der geforderten Reaktion und der vorhandenen Assoziation werden schnellere Reaktionen mit niedrigerer Fehlerrate auf dargebotene Stimuli gezeigt als bei einer inkompatiblen Aufgabenstellung (Krieglmeyer, Deutsch et al. 2010). Dies wird als Kompatibilitätseffekt bezeichnet und lässt auf vorhandene Annäherungs- bzw. Vermeidungstendenzen gegenüber bestimmten Stimuli schließen. Zudem kann die sich ergebende Reaktionszeitdifferenz als relative Assoziationsstärke interpretiert werden.

So können Heuer, Rinck et al. (2007) Vermeidungstendenzen bei Sozialphobikern nachweisen. Diese drücken präsentierte Bilder mit lachenden oder weinenden Gesichtern schneller weg, als sie heranzuholen. Auch Spinnenphobiker zeigen diesen Effekt gegenüber Spinnenbildern, sogar dann, wenn der Bildinhalt aufgabenirrelevant war und das Bildformat im Fokus steht (Rinck und Becker 2007). Annäherungstendenzen dagegen werden bei jeglicher Art von Sucht in Konfrontation mit suchtassoziierten Stimuli erwartet und können in Verbindung mit Variationen im OPRM-1 Gen (Opioid Receptor Mu 1) bei stark trinkenden jungen Erwachsenen gegenüber abgebildeten alkoholischen Produkten nachgewiesen werden (Wiers, Rinck et al. 2009). Field, Kiernan et al. (2008) weisen bei starken Alkoholkonsumenten verglichen mit Testpersonen mit leichtem Konsum ebenfalls höhere Annäherungsgeschwindigkeiten für alkoholische Produktbilder nach. Eine

mögliche Veränderung der vorhandenen Annäherungstendenzen und eine somit potentielle Beeinflussung des bestehenden Trinkverhaltens können Wiers, Rinck et al. (2010) durch ein regelmäßiges Training von Vermeidungsverhalten gegenüber alkoholassoziierten Stimuli nachweisen, siehe 4.7. Eine Wirkungsgeneralisation bei Konfrontation mit nicht trainierten Produktbildern oder Schlüsselwörtern sowie ein verbessertes Behandlungsergebnis nach einem Jahr durch regelmäßiges Training stellt die Arbeit von Wiers, Eberl et al. (2011) dar. Wiers, Eberl et al. (2011) und Barkby, Dickson et al. (2012) untersuchen differenziert betrachtet für alkoholabhängige sowie gesunde Probanden das Ausmaß an Übereinstimmung zwischen den vorhandenen automatisierten Verhaltenstendenzen und der möglichen bewussten Wahrnehmung dieser. Sie weisen eine positive Korrelation zwischen der Stärke der vorhandenen automatisierten Annäherungstendenzen und der von alkoholabhängigen Teilnehmern geschilderten Stärke des wahrnehmbaren Annäherungsbedürfnisses gegenüber alkoholassoziierten Stimuli nach. Inwieweit die zugrundeliegende Stimmungslage Einfluss auf die gezeigten Verhaltenstendenzen nimmt, untersuchen Cousijn, Luijten et al. (2014) mit einer leicht abgewandelten Form der AAT. Positive und negative Stimmungsbilder sind hier in die gezeigten Bilderabfolgen integriert. Sind die teilnehmenden Probanden (Alkoholabhängige und Gelegenheitstrinker) mit negativen Emotionen konfrontiert, ist es für beide Gruppen offensichtlich schwerer auf abgebildete alkoholische Produkte mit Vermeidungsverhalten zu reagieren: Alkoholassoziierte Bilder werden im Vergleich zum positiven Stimmungskontext langsamer weggedrückt. Dagegen werden alkoholische Substanzen in Konfrontation mit einer negativen Stimmungslage nicht wie erwartet beschleunigt angenähert. In negativer Stimmungslage scheint es somit vor allem schwierig zu sein alkoholassoziierten Stimuli zu widerstehen.

1.4. Überlappung der Modellvorstellung mit neurobiologischen Darstellungen

Zusätzlich zu rein verhaltensorientierten Beobachtungen können neurobiologische Modelle motivierten Verhaltens wichtige Ergänzung liefern. So können den genannten Systemen der Verhaltenssteuerung überlappend arbeitende neuronale Schaltkreise zugeordnet werden. Diese sind mit den bei einer Abhängigkeit bevorzugt aktiven neurologischen Strukturen identisch.

Koob und Volkow (2010) ordnen folgenden Hirnstrukturen eine bestimmte Schlüsselrolle in den jeweiligen Suchtstadien zu: Im frühen Stadium der Intoxikation durch Konsumexzesse (binge/intoxication) lassen sich vor allem im ventralen Striatum sowie im ventralen Tegmentum neuroplastische Veränderungen nachweisen. Im Stadium der Entzückigkeit und der damit verbundenen negativen Affektzustände (withdrawal/negative affect stage) stehen Veränderungen des erweiterten Amygdalabereiches im Mittelpunkt, während im Stadium der Erwartung eines positiven Substanzeffektes (preoccupation/anticipation/craving) veränderte Arbeitsweisen im orbitofrontalen Cortex, dorsalen Striatum, präfrontalen Cortex, in basolateraler Amygdala, Hippocampus und Insel nachgewiesen werden können. Veränderungen im Gyrus cinguli sowie im dorsolateralen präfrontalen und inferioren Frontalcortex werden mit einer verminderten Kontrollfähigkeit assoziiert. Zusammenfassend betrachtet kommt es bedingt durch neuroplastische Veränderungen zu einer Verschiebung von noch freiwilligem impulsivem Substanzgebrauch hin zu automatisiertem zwanghaftem Konsumverhalten.

Bereits Bechara (2005) beschreibt eine Beteiligung der genannten anatomischen Strukturen: Bei Stimuluskonfrontation erfolgt eine Integration der Impulse aus Striatum, Amygdala und präfrontalem Cortex. Es entsteht eine Verhaltenstendenz. Dem im Bereich der Amygdala und des Striatums lokalisierten impulsiven System („bottom-up influence“) wird das im präfrontalen Cortex ansässige reflektive System („top-down control“) gegenübergestellt. Bei einer Abhängigkeit verändern sich dann durch regelmäßigen Konsum der Droge die Gewichtung und das Zusammenspiel der beteiligten Systeme. Die

unbewussten Impulse aus Amygdala und Striatum erlangen bei Konfrontation mit suchtassoziierten Stimuli eine vermehrte Gewichtung und automatisiertes Annäherungsverhalten wird generiert. Dieses entzieht sich bei einer geschwächten Funktion des präfrontalen Cortex der bewussten Kontrolle. In gewisser Weise erfolgt ein Verlust der Willenskraft.

Ernst und Fudge (2009) ordnen in ihrem triadischen Modell motivierten Verhaltens den genannten neuronalen Strukturen explizit die möglichen Verhaltenstendenzen zu: Impulse des Striatums generieren Annäherungstendenzen, im Bereich der Amygdala entsteht nach dieser Vorstellung vor allem Vermeidungs- und Abwendungsverhalten gegenüber den konfrontierten Stimuli. Beiden übergeordnet befähigt auch hier der präfrontale Cortex zur bewussten Entscheidungsfindung und zur Verhaltenskontrolle. Bei erwachsenen Menschen beschreiben die Autoren das System im Gleichgewicht. Anders im Jugendalter, hier überwiegen die Impulse des Striatums und führen zu einer gesteigerten Antwortbereitschaft für belohnungsversprechende Reize. Dies in Kombination mit einer unreifen Verhaltenskontrolle liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die erhöhte Risikobereitschaft im jugendlichen Lebensabschnitt. Diese Vorstellungen lassen sich gut mit dem beschriebenen verhaltensorientierten 2-Prozess-Modell der Abhängigkeit (s.o.) kombinieren (Abb. 6).

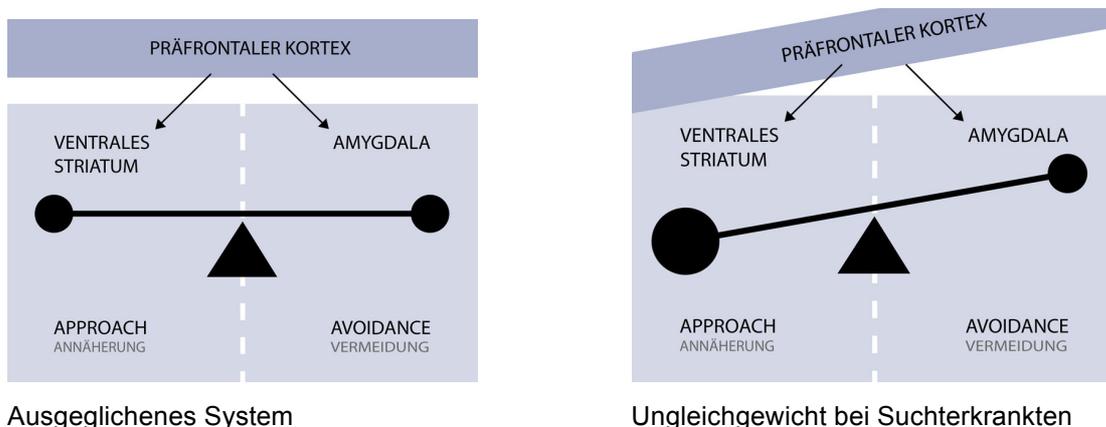


Abbildung 6: 2-Prozess-Modell der Abhängigkeit ergänzt um die neurobiologischen Korrelate modifiziert nach Ernst und Fudge (2009)

Im Fokus der vorliegenden Studie stehen dabei vor allem die mittels der gewählten Messmethode der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) zu erfassenden kortikalen Anteile des Modells. Der dorsolaterale Anteil des präfrontalen Cortex (DLPFC) wird vor allem mit der Hemmung unerwünschten Verhaltens über bewusste Entscheidungsprozesse assoziiert und wird hier als Hauptrepräsentant des reflektiven Systems betrachtet (Ridderinkhof, Ullsperger et al. 2004). Im Rahmen einer Abhängigkeit scheint es hier durch eine verminderte Aktivität zu einer gestörten Kommunikation mit den Anteilen des impulsiven Systems zu kommen (Buhler und Mann 2011). Der orbitofrontale Anteil des präfrontalen Cortex (OFC) ist der einzige kortikale Anteil des menschlichen Belohnungssystems und reagiert auf Drogenreize mit einer besonders hohen Aktivität. Je höher das empfundene Verlangen nach dem Konsum der Droge, umso höher ist das Ausmaß an Aktivierung des OFC (Volkow und Fowler 2000). Koob und Volkow (2010) sehen diesen Cortexanteil neben Striatum und Amygdala mitbeteiligt in der Generierung automatisierter Verhaltenstendenzen. Da mittels NIRS gut zu erfassen wird der OFC in dieser Forschungsarbeit als Vertreter des impulsiven Systems betrachtet.

1.5. Hypothesen

Ziel ist es mittels der AAT die appetitiven Verhaltenstendenzen gegenüber den alkoholassoziierten Stimuli sowie die übergeordnete kortikale Kontrolle zu erfassen und zwischen 21 alkoholabhängigen Probanden und 21 gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Verhaltensbeobachtend wird über die Messung der Reaktionszeiten in schnellere bzw. langsamere Reaktionen bei Bearbeitung der einzelnen Stimuli differenziert. Die neuronalen Aktivitäten des präfrontalen und orbitofrontalen Cortex können mittels NIRS erfasst werden. Auf Verhaltensebene werden in der getesteten Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schnellere Annäherungsreaktionen sowie langsamere Vermeidungsreaktionen gegenüber den alkoholassoziierten Stimuli erwartet. Bezüglich der Hirnaktivität wird bei alkoholabhängigen Probanden mit einem vermehrt aktiven Areal des anterioren lateralen Orbitofrontalcortex als

Teil des Belohnungssystems bei Annäherung der alkoholassoziierten Stimuli gerechnet. Zudem wird eine erhöhte Regulationsaktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei gefordertem Vermeidungsverhalten gegenüber den alkoholassoziierten Stimuli und bei somit inkompatibler Reiz-Verhaltenskombination erwartet. Dagegen soll die gemessene Regulationsaktivität bei Annäherung von Alkoholbildern und einer somit bestehenden Kompatibilität zwischen Reiz und gefordertem Verhalten geringer sein. Als unabhängige Variablen werden neben dem präsentierten Bildmaterial (alkohol- bzw. nicht-alkoholassoziierte Produktbilder sowie IAPS-Bilder mit positiver bzw. negativer Wertigkeit aus dem International Affective Picture System) die vorgegebene Armbewegungsrichtung (Annähern bzw. Vermeiden) sowie die Gruppenzugehörigkeit der Versuchspersonen (alkoholabhängige Probanden bzw. gesunde Kontrollen) betrachtet. Abhängige Variablen sind mit dem Ausmaß an NIRS-Aktivierung, mit den gemessenen Reaktionszeiten und den abgegebenen Bewertungen (Ratings) des eingesetzten Bildmaterials sowie dem Beantworten der Fragebögen gegeben.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen

Es wurden 21 gesunde Probanden und 21 alkoholabhängige Patienten der psychiatrischen Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (suchtmedizinische Abteilung, Station 4 West) des Universitätsklinikums Würzburg untersucht. Das zulässige Alter war zwischen 18 und 60 Jahren beschränkt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Alkoholabhängigkeitsdiagnose nach ICD-10 (F10.2) und abgeschlossener Entgiftung als Teilnehmer eines qualifizierten dreiwöchigen Entzugsprogramms. Zum Ausschluss führten Erkrankungen des schizophrenen Spektrums, neurologische sowie schwere internistische Erkrankungen.

13 Patienten hatten neben der Abhängigkeitserkrankung weitere psychische Erkrankungen. Dabei wiesen neun Patienten eine, drei Patienten zwei und ein Patient vier komorbide Diagnosestellungen auf. Insgesamt erhielten in dieser Stichprobe zehn Patienten die Zusatzdiagnose einer Depression (F31.4, F32.2, F33.2), zwei Patienten galten als polytoxikoman (F19.2). Ein Teilnehmer mit bekannter Bulimia nervosa (F50.2) sowie ein Proband mit generalisierter Angststörung (F41.1) nahmen teil. Die Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung (F43.1) wurde in zwei, eine Persönlichkeitsstörung (F60.2, F60.31, F60.6, F60.8) in vier Fällen zusätzlich erhoben. Aufgrund der geschilderten Erkrankungen wurden vier Probanden mit selektiven Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie jeweils zwei Teilnehmer mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und atypischen Neuroleptika therapiert. Ein Patient wurde mit trizyklischen Antidepressiva behandelt.

Ergebnisse bildgebender Diagnostik mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie befundet von der neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik lagen bei 15 von 21 Patienten vor und ergaben bei sechs der untersuchten Patienten keinen Hinweis auf eine Hirnatrophie. Bei acht Probanden konnte eine generalisierte Hirnatrophie, bei einem der Teilnehmer eine Kleinhirnatrophie nachgewiesen werden.

Zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Studie waren die Patienten durchschnittlich 7,5 ($\pm 6,3$) Jahre alkoholabhängig, hatten sich 4 ($\pm 2,63$) Entzugsbehandlungen unterzogen und waren seit 12 ($\pm 9,03$) Tagen abstinent.

Zur Testung geeignete Patienten wurden vom zuständigen Stationsarzt mithilfe eines Rekrutierungsformulars empfohlen. Für eine Teilnahme waren neben oben genannten Kriterien gute Deutschkenntnisse und ein ausreichendes Durchhaltevermögen Voraussetzung. Eine persönliche Aufklärung über Ablauf und angewandtes Messverfahren erfolgte, ergänzt um die Abgabe schriftlichen Informationsmaterials, seitens des Studienleiters. Auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und eine jederzeit mögliche Beendigung der Teilnahme ohne Angabe von Gründen oder mögliche Konsequenzen wurde hingewiesen. Zwischen Aufklärung und Testung bestanden mindestens 24 Stunden Bedenkzeit. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag vor.

Teilnehmende Kontrollpersonen fanden sich aus dem Bekanntenkreis und mithilfe von Informationsflyern. Bezüglich der Aspekte Alter, Geschlecht, Händigkeit und Schulbildung wurde die Kontrollgruppe passend zur teilnehmenden Patientengruppe ausgewählt mit dem Ziel, dass sich beide Stichproben im Mittel nicht unterscheiden (Tabelle 2). Psychiatrische, neurologische und internistische Ausschlusskriterien wurden über einen Screening-Fragebogen abgeprüft, der am Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV orientiert war (Wittchen, Wunderlich et al. 1997). Zum Ausschluss führte ebenso die aktuelle Einnahme psychotroper Medikation. Über einen Fragebogen zur Screening-Diagnostik alkoholbezogener Störungen (Alcohol

Use Disorders Identification Test, AUDIT) nach Rumpf, Meyer et al. (2003) erfolgte bei verwendeten geschlechtsspezifischen Trennwerten (Männer >8 Punkte, Frauen >5 Punkte, nach Neumann, Neuner et al. (2004)) eine Differenzierung in 18 Probanden mit geringem, nur unregelmäßigem Alkoholkonsum und drei Testpersonen mit regelmäßigem, unproblematischem Alkoholkonsum. Alle Testpersonen waren normalsichtig bzw. erreichten eine durch Sehhilfen ausgeglichene Sehkraft. Die Durchführung der Studie erfolgte nach eingehender Prüfung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg in Übereinstimmung mit ethischen Grundsätzen nach geltender Deklaration von Helsinki.

2.2. Messmethode Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

2.2.1. Theorie der neurovaskulären Kopplung

Bei der Nahinfrarot-Spektroskopie handelt es sich um ein bildgebendes, optisches Verfahren (Obrig und Villringer 2003). Zur Anwendung kam das ETG 4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Co., Japan). Über eine Messung der Oxygenierung von Hirngewebe kann basierend auf der Theorie der neurovaskulären Koppelung indirekt auf die Aktivität der jeweiligen Hirnareale geschlossen werden. Mithilfe einer Vielzahl an Stoffwechselfaktoren sowie Neuronen-, Gliazell- und Gefäßbeteiligung kann auf vermehrten Sauerstoffbedarf bei Aktivitätssteigerung des Hirngewebes reagiert werden. Dies wird mit einer auf den Aktivierungsort begrenzten Vasodilatation möglich. Kurz nach einer Hirnaktivitätssteigerung finden sich zunächst eine Abnahme des oxygenierten (HbO_2) sowie ein Anstieg des reduzierten (HbR) und damit deoxygenierten Hämoglobin-Anteils. Über eine nach kurzer Latenzzeit folgende, durch Vasodilatation bedingte Hyperämie („Perfusionsovershoot“) kommt es dann jedoch zur HbO_2 -Zunahme sowie HbR -Abnahme und somit zu einem genau umgekehrten HbO_2/HbR Verhältnis. Folglich lassen HbO_2 -Konzentrationsanstiege sowie eine Minderung der HbR -Konzentration auf eine gesteigerte Hirnaktivität schließen (Strangman, Boas et al. (2002); Obrig und Villringer (2003)). Diese nach erfolgter Hirnaktivierung leicht verzögerten Vorgänge der hämodynamischen Antwort sind am typischen NIRS-Signal nachvollziehbar (Abb. 7).

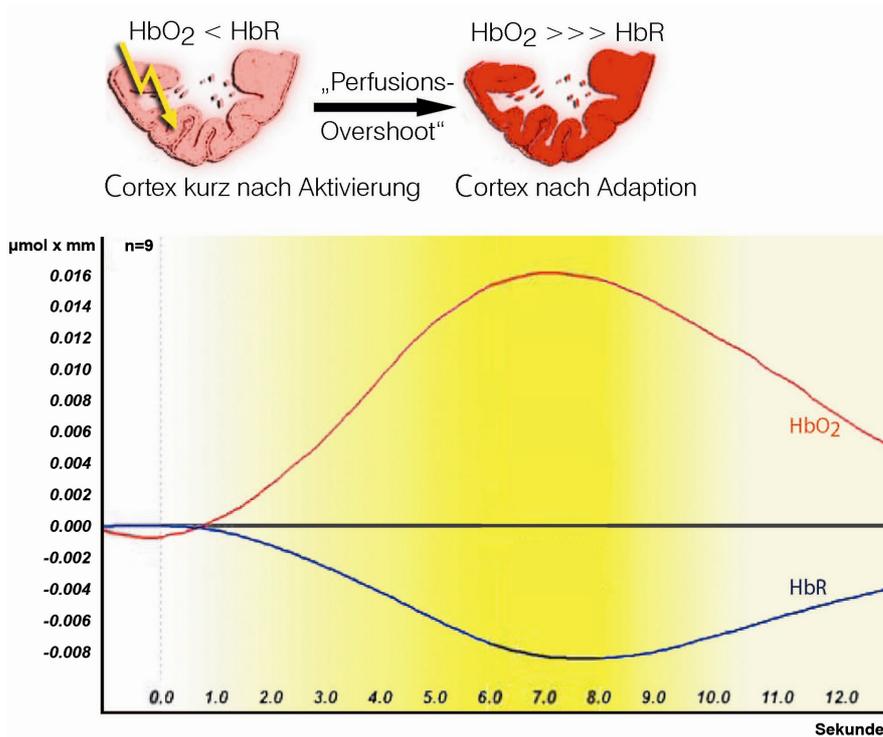


Abbildung 7: Typisches NIRS-Signal

Ergänzung um die hämodynamischen Vorgänge bei Hirnaktivierung, oxygenierter Anteil des Hämoglobins HbO₂, deoxygenierter Anteil des Hämoglobins HbR;

Grafik verändert nach einer Vorlage der Arbeitsgruppe Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg

2.2.2. Messtechnik

Zur Messung wird nahinfrarotes Licht zweier Wellenlängen (695±20 nm und 830±20 nm) verwendet, welches mittels 17 an einer Messhaube befestigter Emittoren (rot markiert in Abb. 8, Abb. 9) bis 15 mm Eindringtiefe die Schädelkalotte durchstrahlt. Je nach Oxygenierungszustand des darunter liegenden kortikalen Gewebes (hier des präfrontalen Cortex) wird ein bestimmter Anteil des Lichtes absorbiert. Der nicht absorbierte Lichtanteil wird durch 16 jeweils 30 mm von den jeweiligen Emittoren entfernten Detektoren (blau markiert in Abb. 8, Abb. 9) wieder aufgenommen.

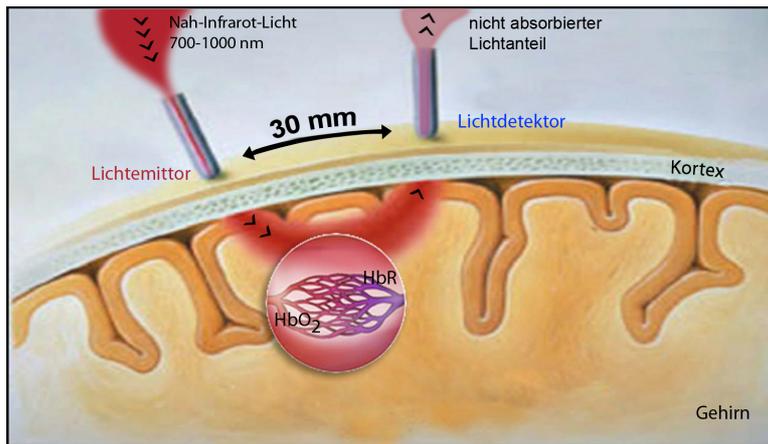


Abbildung 8: Vereinfachte Darstellung der NIRS-Funktionsweise (Strangman, Boas et al. 2002)

Aufgrund unterschiedlicher Absorptionsspektren beider Chromophore (HbO₂ und HbR) können aus der Menge absorbierten Lichtes die im Zeitverlauf der Messung vorherrschenden relativen Konzentrationsveränderungen von HbO₂ bzw. HbR mithilfe eines modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes errechnet werden. Eine absolute Konzentrationsangabe ist aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren (nicht genau bekannte Lichteindringtiefe, extrakranielle Streuung/Absorption nahinfrarotenen Lichtes, mögliche weitere intrazerebrale Chromophore) nicht möglich (Fallgatter, Ehlis et al. 2004). Aus den gemessenen Konzentrationsveränderungen kann dann auf die Aktivität eines Hirnareals rückgeschlossen werden.

Die Emittoren und Detektoren waren in der verwendeten Messhaube in drei Reihen angeordnet (Abb. 9). Es entstand somit eine 52-Kanalordnung bestehend aus 52 Messregionen zwischen Emittoren und Detektoren. In der vorliegenden Arbeit wurde die NIRS-Haube über den präfrontalen Hirnregionen des dorsolateralen Präfrontalcortex (DLPFC) sowie des Orbitofrontalcortex (OFC) platziert. Es ergab sich so eine messbare Fläche von 6 x 30 cm. Die Haube wurde nach standardisierten Elektroencephalographie-Positionen (internationales 10/20 System; (Jasper 1958)) nach festgelegtem Vorgehen bei allen Probanden identisch lokalisiert. Die Messhaubenenden wurden hierzu symmetrisch in Richtung T3 bzw. T4 orientiert, die Mitte der untersten Messreihe kam auf Fpz zu liegen.

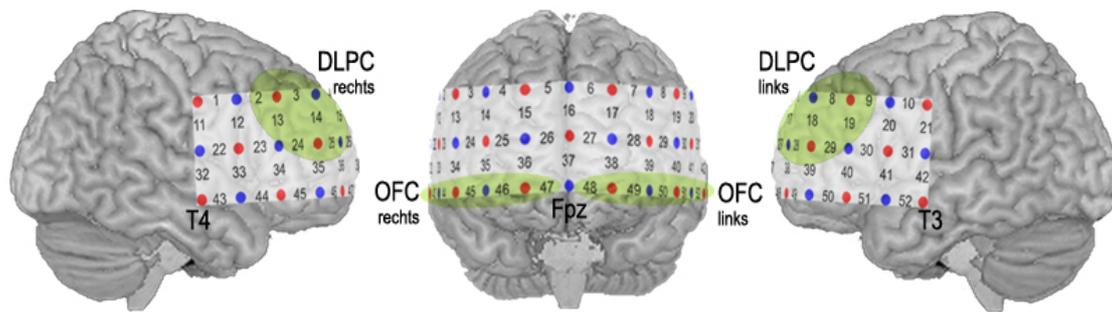


Abbildung 9: 52-NIRS-Kanalmessanordnung des präfrontalen Cortex
 Markierungen der Messregionen des dorsolateralen Präfrontalcortex (DLPFC), des Orbitofrontalcortex (OFC) sowie der Fixierungspunkte des internationalen 10/20 Systems Fpz, T3, T4 (Ernst, Plichta et al. 2013); in grün markiert die Regions of interest, siehe 2.6.1.

2.2.3. Vor- und Nachteile der Nahinfrarot-Spektroskopie

Bei der hier vorliegenden Studie überwiegen zahlreiche Vorteile der gewählten Messmethode. So überzeugen die kostengünstige und relativ unkomplizierte, von den Probanden gut zu tolerierende Durchführung. Hervorragende Eignung besteht zudem für den der Studie zugrunde liegenden Versuchsaufbau mit Einsatz eines Joysticks. Dank flexibler Messkabelführung, wenig beeinträchtigender Fixierung der Messhaube am Kopf und einer möglichen aufrecht sitzenden Position der Probanden bleiben die erfassten NIRS-Signale auch durch größere Bewegungen bei der Bedienung des Joysticks weitgehend unbeeinflusst. Nahezu natürliche Annäherungs- bzw. Vermeidungsreaktionen sind ausführbar. Die leise Arbeitsweise des Gerätes sowie eine großzügig bemessene räumliche Messanordnung verhindern Stressentstehung durch Lärm bzw. Platzangst und deren Einfluss auf emotionale sowie kognitive Prozesse. Mittels NIRS ergibt sich somit eine perfekte Kombinationsmöglichkeit für die Messungen kortikaler Aktivität und die Bearbeitung der Approach-Avoidance-Task.

Als nachteilig zu betrachten ist eine zu anderen Messmethoden vergleichsweise geringe räumliche Auflösung mit einer lediglich möglichen Erfassung von kortikalen Strukturen. Subkortikale Regionen können aufgrund einer begrenzten Eindringtiefe nicht mehr erreicht werden. Zudem besteht bei der Nahinfrarot-Spektroskopie ein ungünstiges Signal-Rausch-Verhältnis (Fallgatter, Ehlis et al. 2004).

2.3. Testaufbau Approach-Avoidance Task

Zur Versuchsdurchführung wurden die Probanden sitzend in 50 cm Entfernung zu einem Computerbildschirm platziert. Vor ihnen befand sich ein auf einer rutschfesten Unterlage befestigter frei positionierbarer Computerjoystick (Logitech Attack 3). Die Stimuluspräsentation sowie die Erfassung der Reaktionszeiten erfolgte mithilfe der Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, CA, USA). Die Sammlung des Bildmaterials, dessen Rating und eine Vorstudie zum Test auf Durchführbarkeit der AAT bei gleichzeitiger NIRS-Messung fanden im Vorfeld der eigentlichen Testphase statt (Ernst, Plichta et al. 2013). Zur Anwendung kamen jeweils zehn Bilder alkoholischer, zehn Bilder nicht-alkoholischer Getränke sowie zehn Bilder mit positiver und zehn Bilder mit negativer Wertigkeit¹ (Valenz) aus dem International Affective Picture System (IAPS), (Lang, Bradley et al. 2005) (Abb. 10, 11).

¹ verwendete Bildnummern mit positiver Valenz: 4626, 4660, 4689, 7330, 7450, 8080, 8200, 8370, 8490, 8501, negative Valenz: 1052, 1200, 1205, 1280, 1525, 1930, 6244, 6250.1, 6370, 6510



Abbildung 10: Beispielbilder verwendeter alkoholassoziierter sowie nicht-alkoholassoziierter Stimuli; Stimuliwahl nach Kriterien optischer Ähnlichkeit wie Flaschenform und Farbe sowie ähnlichem Schwierigkeitsgrad der Produktwiedererkennung (Ernst, Plichta et al. 2014)



Abbildung 11: Beispielbilder verwendeter IAPS-Bilder (International Affective Picture System) positiv: Schmetterling, Robbe; negativ: Hund, Spinne; (Lang, Bradley et al. 2005)

In vier aufeinander folgenden Durchgängen sollten die gezeigten Bilder je nach der gegebenen Anweisung sofort nach Erscheinen auf dem Bildschirm entweder per Joystick herangezogen und damit dem Probanden angenähert oder durch Joystickwegdrücken vom Betrachter entfernt werden.

In Experiment I wurden zunächst in zwei aufeinander folgenden Durchgängen Abbildungen alkoholischer und nicht-alkoholischer Getränke bearbeitet. Je nach geforderter Armbewegung ergaben sich für jedes gezeigte Bild je eine kompatible und eine inkompatible Reiz-Verhaltenskombination:

kompatibel: Alkohol annähern, Nicht-Alkohol vermeiden

inkompatibel: Alkohol vermeiden, Nicht-Alkohol annähern

Maßgeblich war hierfür die Sicht des Patienten, indem sich die Definition von Kompatibilität bzw. Inkompatibilität aus der jeweils angenommenen Patientenmotivation ergab: Alkoholabhängige Personen verspüren bei Konfrontation mit alkoholischen Produkten das Verlangen diese anzunähern und zu konsumieren. Im Vergleich dazu stehen sie nicht-alkoholischen Substanzen eher ablehnend gegenüber. Die Reiz-Verhaltenskombinationen wurden als Aufgabenstellungen in pseudorandomisierter Reihenfolge (unterschiedliche Aufgabenstellungen pro Versuchsblock; s.u.) den Probanden mitgeteilt und sollten auf innerhalb der Versuchsblöcke randomisiert gezeigtes Bildmaterial angewendet werden.

Das Experiment II verlief vergleichbar unter Verwendung der IAPS-Bilder mit positiver sowie negativer Wertigkeit. Auch hier variierte die Reihenfolge pseudorandomisiert für zuerst durchzuführende kompatible bzw. inkompatible Reiz-Reaktionskombinationen:

kompatibel: positiv hin, negativ weg

inkompatibel: positiv weg, negativ hin

Innerhalb jeder der Durchgänge wurden die zehn Bilder einer Kategorie in zufälliger Reihenfolge mit dreimaliger Wiederholung präsentiert. Pro Durchgang (Trial) ergaben sich so 60 Einzeltrials (10 Bilder x 2 Kategorien x 3 Wiederholungen).

Jeder Durchgang (Abb. 12) begann mit der Präsentation eines Stimulus in der Mitte des Bildschirms mit 8 x 10,5 cm Bildgröße und einer Auflösung von 400 x 300 Pixeln. Durch Kopplung der Bildgröße an unterschiedliche Joystickauslenkungen (sechs Neigungsgrade à 4 Grad Differenz pro Richtung) (Rinck und Becker 2007) konnte ein Zooming-Effekt erreicht werden: Gezeigte Bilder wurden bei Heranziehen des Joysticks größer bzw. kleiner bei Wegdrücken². Bewegungen des Joysticks nach links oder rechts waren mit keinem Effekt belegt. Bei maximaler Auslenkung des Joysticks von ± 30 Grad erreichte das gezeigte Bild die maximale bzw. minimale Größe und verschwand. Zwischen den präsentierten Stimuli erschien ein „Wartekreuz“ mit unterschiedlicher Dauer (randomisierte Wartezeit zwischen 3000-8500 ms) und der Aufforderung, den Joystick in seine Ausgangsposition zurückzuführen sowie ein schwarzer Bildschirm für weitere 500 ms. Ein Durchgang konnte in ca. 7 Minuten durchgeführt werden. Bei den gezeigten IAPS-Bildern wurden dabei lediglich Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Fehlerdaten) erhoben und es fand keine NIRS-Messung statt. Somit musste in diesem Experiment die Latenzzeit der hämodynamischen Antwort nicht berücksichtigt werden. Die Inter-Trial-Intervalle konnten folglich reduziert werden (2000-3500 ms). Die Testdauer betrug hier ca. 8 Minuten (2x4 min).

² Bei 7 Grad Auslenkung durch Heranziehen wurde eine Vergrößerung um den Faktor 1,2 sichtbar, um den Faktor 1,3 bei 11 Grad, 1,4 bei 15 Grad, 1,55 bei 19 Grad, 1,7 bei 23 Grad und 1,85 bei 27 Grad. Ab -7 Grad veränderter Joystickstellung ergab sich eine Verkleinerung um den Faktor 0,75, bei -11 Grad um 0,65, bei -15 Grad um 0,55, bei -19 Grad um 0,44, bei -23 Grad um 0,33 und bei -27 Grad um 0,17.

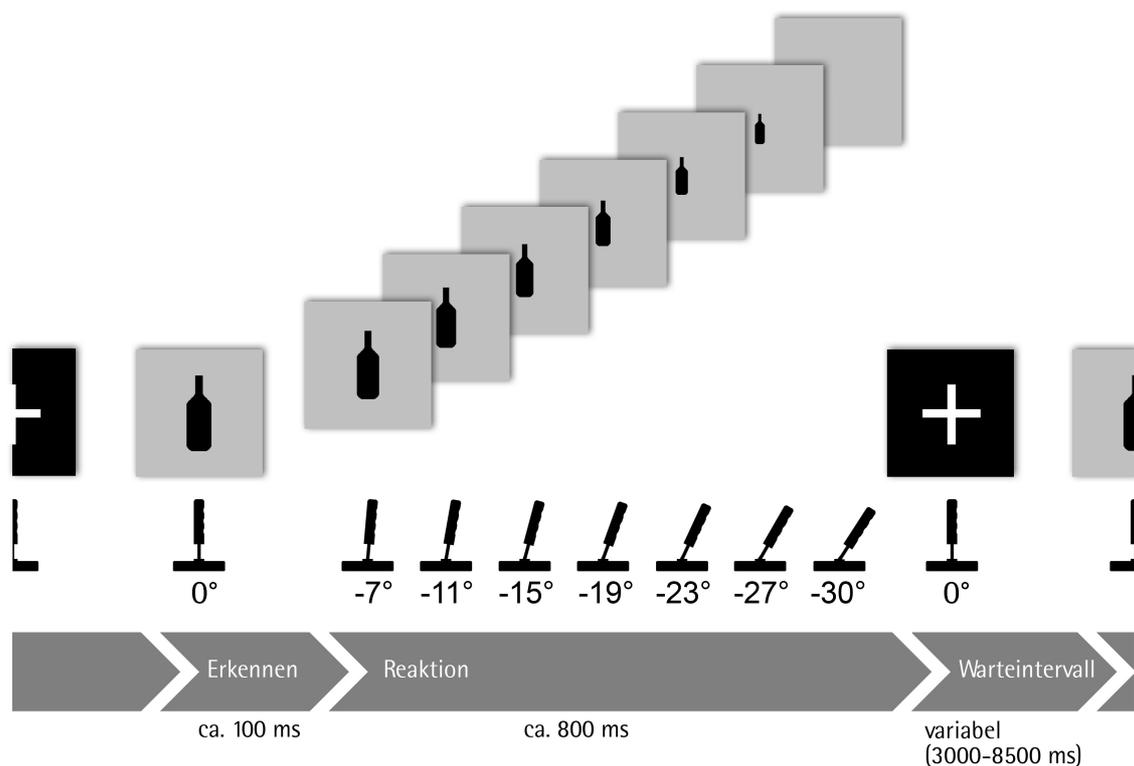


Abbildung 12: Ablauf eines Trials bei gezeigten Getränkebildern

2.4. Versuchsdurchführung

Nach Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung und bearbeiteten Fragebögen wurden Ablauf und Inhalt des Experiments erklärt und auf Mechanismen der Joysticksteuerung hingewiesen. Die verwendeten Abbildungen alkoholischer und nicht-alkoholischer Getränke wurden zunächst gezeigt und seitens der Probanden benannt. Ein eindeutiges Erkennen und richtiges Zuordnen in beide Kategorien konnte so erreicht werden. Durch darauf folgende Übungsdurchgänge wurde zudem ein ausreichendes Verständnis der Probanden für den Versuchsablauf sichergestellt. Anschließend erfolgte die Anpassung der NIRS-Messhaube und die genaue Anweisung auszuführender AAT-Bedingung. Zwei Messungen mit kompatibler sowie inkompatibler Reiz-Verhaltenskombination bei Abbildung alkoholassoziierter bzw. nicht-alkoholassoziierter Stimuli wurden durchlaufen. Anschließend wurden zwei Durchgänge mit IAPS-Bildern als Verhaltensbeobachtung durch Reaktionszeitenmessung ohne NIRS-Aufzeichnung bearbeitet. Weitere

Fragebögen, ein Intelligenztest (Untertest des Leistungsprüfsystems, LPS, (Horn 1983)) zur Messung der momentanen Auffassungsgabe (fluide Intelligenz) und ein Rating (Self Assessment Manikin, (Lang, Bradley et al. 2005)) der verwendeten Getränkebilder zum Vergleich der subjektiven Angaben mit den gemessenen Reaktionszeiten und NIRS-Aktivitäten folgten. Die gezeigten Bilder sollten dabei nach Wertigkeit (unangenehm -4 bis angenehm +4) und Erregung (nicht erregend 1 bis sehr erregend 9) eingeordnet werden. Zusätzlich sollte der Schwierigkeitsgrad der Bilderkennung mithilfe einer Fünf-Punkte Skala von 1 (sehr leicht zu erkennen) bis 5 (schwer zu erkennen) beurteilt werden.

2.5. Datenerhebung und Analyse

Fehlerhaft bearbeitete Trials wurden sowohl bei der Verhaltensdatenanalyse (Reaktionszeiten) als auch bei der Auswertung der NIRS-Messungen ausgeschlossen und blieben somit unberücksichtigt (vgl. Rinck und Becker (2007); Ernst, Plichta et al. (2014)).

2.5.1. Verhaltensdatenanalyse

Es erfolgte eine Reaktionszeit (RT)-Messung: Gemessen wurde ab dem Erscheinen des Bildes auf dem Monitor bis zur ausgeführten Joystickbewegung in Endstellung einer der beiden vorgegebenen Richtungen. Zur Auswertung wurde zunächst für jeden Probanden und jede Reiz-Verhaltenskombination der Median gemessener Reaktionszeiten gebildet (Heuer, Rinck et al. (2007); Ernst, Plichta et al. (2014)). Zusätzlich verwendeten wir einen verbesserten Auswertelgorithmus, der sich in zuletzt publizierten AAT-Studien mit alkoholabhängigen Patienten als vorteilhaft erwiesen hatte (Wiers, Eberl et al. (2011); Barkby, Dickson et al. (2012)). Über eine so genannte D-Punktewertermittlung (D-score, siehe 2.6) werden die Ergebnisse weniger stark durch voneinander abweichende Reaktionszeiten beeinträchtigt. Der Einfluss großer Varianzschwankungen bei Patientengruppen sollte so reduziert werden.

2.5.2. Auswertung Nahinfrarot-Spektroskopie

Die Analyse der mittels ETG 4000 aufgezeichneten Daten erfolgte mittels MATLAB (Version 7.9.0.; MathWorks, MA, USA). Die erhaltenen Rohdaten wurden zunächst durch ein Moving-Average-Verfahren (5 s Zeitfenster) sowie mithilfe linearer Driftkorrektur mit sieben diskreten Kosinusfunktionen bearbeitet. Hochfrequente sowie langsame Drifts konnten so als störende Signalanteile entfernt werden. Die weitere Verarbeitung erfolgte ereigniskorreliert (event-related): Jedes NIRS-Signal nach erfolgter Bildpräsentation wurde anhand des allgemeinen linearen Modells (general linear model, GLM) analysiert (Plichta, Heinzl et al. (2007); Plichta, Herrmann et al. (2007)). Die so berechnete Aktivierung innerhalb der einzelnen Testbedingungen wurde anschließend über alle Durchgänge einer Versuchsbedingung gemittelt. Unter Anwendung eines zweistufigen Verfahrens nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate konnten dabei Modellantwortfunktionen (haemodynamic response function, HRF) mit den gemessenen Sequenzen verglichen werden (Bullmore, Brammer et al. (1996); Marchini und Smith (2003)). Zum Vergleich wurde die HRF als Funktion mit Gauß'scher Werteverteilung mit maximaler Auslenkung bei 6,5 Sekunden nach erfolgter Stimuluspräsentation angenommen. Im ersten Schritt der Schätzung erfolgte mittels eingefügter Delta-Funktionen eine Markierung der zu Beginn erfolgten Stimuluspräsentation. Diese wurde anschließend mit der Modellantwortfunktion überlagert und erhaltene Residuen auf Modellkonformität überprüft. Serienkorrelationsfehler konnten mithilfe des Cochrane-Orcutt-Verfahrens, bei dem ein autoregressives Verfahren erster Ordnung an den Fehler-Term angepasst wird, korrigiert werden (Cochrane und Orcutt 1949). Anschließend wurden als Grundlage der Gruppenanalyse und der weiteren statistischen Auswertung so genannte Betagewichte als ein Maß der Stärke an Hirnaktivierung für die einzelnen Testpersonen abgeschätzt (single subject level).

2.6. Statistische Analyse

Statistisch wurden die Daten mittels SPSS für Windows (Version 19.0) analysiert.

2.6.1. 3-faktorielle Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance, ANOVA)

Sowohl die unter 2.5 beschriebenen Reaktionszeiten als auch die funktionellen NIRS-Daten wurden anhand einer 3-faktoriellen Varianzanalyse mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (Patienten/Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Produkt“ (Alkohol/Nicht-Alkoholbilder) und „Bewegungsrichtung“ (Annäherung/Vermeidung) weiter ausgewertet. Die NIRS-Daten-Varianzanalyse erfolgte dabei jeweils getrennt für HbO₂ bzw. HbR für jeden der 52 Messkanäle. Die Problematik multiplen Testens wurde mit dem Verfahren der so genannten false discovery rate (FDR) kontrolliert, indem die Signifikanzschwelle für die mehrfachen Tests entsprechend erhöht wurde (Benjamini und Yekutieli 2001). In die Auswertung einbezogen war zunächst die gesamte 52-Kanal-Messanordnung. Diese wurde durch eine eingeschränkte Analyse bezogen auf signifikante Aktivierungen in a priori definierten, aufgabenassoziierten und funktionell wichtigen Hirnregionen (Regions of interest, ROI) des DLPC und OFC ergänzt³ (Abb. 9). In den genannten Regionen wurden die Aktivierungsmuster auch bei einem weniger strengen Signifikanzlevel untersucht: Die Testsensitivität wurde im Sinne einer Small Volume Correction (SVC) nach Worsley durch Einschränkung des Suchvolumens erhöht (Worsley, Marrett et al. 1996). Zur Post-hoc-Analyse wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=.05$ verwendet.

³ DLPC rechts: Kanal #2, #3, #13, #14, #24, #25, links: Kanal #8, #9, #18, #19, #28, #29
OFC rechts: Kanal #44, #45, #46, #47, links: Kanal #48, #49, #50, #51

2.6.2. Präferenzscoreberechnung

Individuell vorhandene Annäherungs- bzw. Vermeidungstendenzen wurden mittels Stimulus-Antwort-Kompatibilitätsscores (stimulus response compatibility scores, SRC-scores) bestimmt (Heuer, Rinck et al. (2007); Krieglmeyer, Deutsch et al. (2010)). Diese auch als Präferenzscores bezeichneten Daten dienten der post-hoc-Analyse der signifikanten 3-fach-Interaktion zwischen „Gruppe“, „Produkt“ und „Richtung“ und wurden sowohl für die Messungen der Reaktionszeit als auch für die erhaltenen NIRS-Daten berechnet. Die Definition der Kompatibilitäts- bzw. Inkompatibilitätsbedingungen basierte wie bereits erwähnt auf der Patientenperspektive. Die Bedingung „Alkohol annähern“ galt als kompatible Bedingung, die Bedingung „Alkohol vermeiden“ als inkompatibel. Die Berechnung der genannten Präferenzscores erfolgte nun durch Differenzbildung beider Bedingungen (Abb.13).

Hinsichtlich der RTs und HbO₂-Daten des DLPFC als regulatorisches Zentrum ergaben sich diese aus der Differenz „Alkohol vermeiden“ minus „Alkohol annähern“. Bei positivem Differenzwert konnte somit von längeren RTs bzw. stärkeren Aktivierungen in der inkompatiblen Bedingung „Alkohol vermeiden“ als in der kompatiblen Bedingung „Alkohol annähern“ ausgegangen werden. Folglich reflektierten positive Differenzwerte Annäherungspräferenzen, negative Differenzwerte hingegen Vermeidungspräferenzen.

Bezogen auf den OFC als Teil des menschlichen Belohnungszentrums mit Aktivierung bei vorherzusehender bzw. eintreffender Belohnung erfolgte die Berechnung der Scores mit Differenzbildung „Alkohol annähern“ minus „Alkohol vermeiden“ in umgekehrter Weise. Positive Differenzwerte konnten somit weiterhin als Annäherungspräferenz, negative Werte als Vermeidungspräferenz interpretiert werden.

RT-Präferenzscores errechneten sich dabei zum einen aus den Median-Reaktionszeiten, zum anderen nach Wiers, Eberl et al. (2011) und Barkby, Dickson et al. (2012) als D-scores. Zur D-score-Errechnung dienten die Mittelwerte der erhaltenen Reaktionszeiten: Für jede Testperson wurde die Differenz „Alkohol vermeiden“ minus „Alkohol annähern“ durch die individuell gemittelte Standardabweichung dieser beiden Bedingungen dividiert (Greenwald, Nosek et al. 2003).

Bezüglich des reduzierten, deoxygenierten Hämoglobins wurden die Präferenzscores auf gleiche Weise berechnet. Die Annahme sinkender HbR-Werte bei erfolgreicher Hirnaktivierung (siehe 2.2.1) erforderte jedoch die umgekehrte Interpretation positiver wie negativer Differenzwerte: Positive Scores repräsentieren bevorzugtes Vermeidungs-, negative Scores bevorzugtes Annäherungsverhalten.

Die Auswertung sowie Interpretation der erhaltenen Daten bei abgebildeten nicht-alkoholischen Getränken erfolgte genau entsprechend dem genannten Vorgehen.

RTs		Differenzwerte
DLPFC	„Alk vermeiden“ - „Alk annähern“ „Nicht-Alk vermeiden“ - „Nicht-Alk annähern“	⊕ Annäherungspräferenzen Vermeidungspräferenzen
HbO ₂ HbR		
OFC	„Alk annähern“ - „Alk vermeiden“ „Nicht-Alk annähern“ - „Nicht-Alk vermeiden“	⊖ Vermeidungspräferenzen Annäherungspräferenzen
HbO ₂ HbR		

Abbildung 13: Übersicht der Präferenzscoreberechnung sowie deren Interpretation bei Betrachtung alkoholassoziierter bzw. nicht-alkoholassoziierter Stimuli. Die Präferenzscoreberechnung für den deoxygenierten Anteil des Hämoglobins (HbR) erfolgte identisch der Berechnung für den oxygenierten Anteil (HbO₂) bei jedoch umgekehrter Interpretation der Differenzwerte (siehe farbliche Kennzeichnung).

Vergleichbar wurden die Versuchsdurchgänge mit Bildern des IAPS-Systems analysiert. Die genaueren Ausführungen sind nicht Inhalt dieser Dissertation.

Post-hoc-Tests der signifikanten 3-fach-Interaktionen bestanden einerseits aus der Analyse der Präferenzscores innerhalb jeder Gruppe: Die errechneten Präferenzscores für alkoholassoziierte Stimuli wurden mit denen der nicht-alkoholassoziierten verglichen. Zudem erfolgte die Testung gegen Null. Analysiert wurde mittels zweiseitigem t-Test für gepaarte Stichproben und t-Tests für eine Stichprobe. Andererseits wurden beide Präferenzscores zwischen den Patienten und Kontrollpersonen verglichen. Zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben ermöglichten diese Zwischengruppenvergleiche. Zusätzlich wurden Ratings, Reaktionszeiten und NIRS-Daten auf Varianzhomogenität (Levene-Test) sowie auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Z-Test) mit einem Signifikanzlevel für Voraussetzungstests von $\alpha=.2$ getestet. Waren diese für die Varianzanalyse vorausgesetzten Bedingungen nicht erfüllt, wurde das weitere Analyseprocedere mittels nicht-parametrischer Tests abgesichert. Interaktionen und Haupteffekte wurden nach der Wald-Type Statistik (WTS) analysiert⁴. Vergleiche zwischen zwei Bedingungen wurden mittels Wilcoxon-Z-Tests (unabhängige Stichproben) bzw. Wilcoxon-W-Tests (abhängige Stichproben) abgesichert. Interaktionen wurden dabei als Zwischengruppen-Vergleich aus der Differenz der Bedingungen analysiert, die in der jeweiligen Interaktion enthalten waren. So wurde beispielsweise die 3-fach-Interaktion zwischen Gruppe x Produkt x Richtung durch die Differenz „Präferenzscores für alkoholassoziierte Stimuli (vermeiden minus annähern) minus Präferenzscores für nicht-alkoholassoziierte Stimuli (vermeiden minus annähern)“ mittels Wilcoxon-Z-Test im Zwischengruppenvergleich auf Signifikanz getestet. Bei Varianzheterogenität, aber normalverteilten Werten erfolgten die post-hoc- Zwischengruppen-Vergleiche mittels Welch-Test⁵.

⁴ enthalten im nparLD package für R, (Noguchi K 2012)

⁵ erkennbar an der korrigierten Zahl der Freiheitsgrade

2.7. Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige (IDTSA-G)

Der hier in der deutschen Version verwendete Testaufbau (Lindenmeyer und Florin 1998) diente der Erfassung von typischen Trinksituationen alkoholabhängiger Personen. Mithilfe von 50 Items gruppiert in 8 Subskalen wurden sowohl intra- als auch interpersonelle potentielle Risikosituationen des Alkoholkonsums abgefragt. Die hiermit erhobenen Angaben wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben hinsichtlich jeder Subskala sowie hinsichtlich der übergeordneten Skalen „intrapersonelle Gründe“ und „interpersonelle Gründe“ zwischen Patienten- und Kontrollgruppe verglichen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleiche zwischen Patienten (n=18) und gesunden Kontrollen (n=21) nach dem Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige (IDTSA-G)
Vergleich für acht Subskalen zur Erhebung intra- sowie interpersoneller potentieller Gründe für Alkoholkonsum, 3 Patientenfragebögen waren nicht auswertbar.

Subskalen	T-Test für unabhängige Stichproben	nicht parametrischer Wilcoxon-W-Test
Intrapersonelle Subskalen	t(18.75) = 5.96 p < .001	Z = -4.53 p < .001
unangenehme Gefühlszustände	t(18.57) = 7.09 p < .001	Z = -4.92 p < .001
körperliche Beschwerden	t(18.92) = 5.1 p < .001	Z = -4.22 p < .001
angenehme Gefühlszustände	t(37) = 1.87 p = .07	Z = -1.68 p = .093
kontrolliertes Trinken	t(17.94) = 5.31 p < .001	Z = -5.08 p < .001
plötzliches Verlangen	t(17.74) = 5.28 p < .001	Z = -4.71 p < .001
Interpersonelle Subskalen	t(18.7) = 3.66 p = .002	Z = -3.3 p = .001
soziale Konflikte	t(17.43) = 5.81 p < .001	Z = -5.01 p < .001
soziale Verführung	t(19.86) = 2.41 p = .026	Z = -1.63 p = .1
Geselligkeit	t(23.62) = 1.06 p = .3	Z = -.27 p = .76

Die Unterschiede innerhalb jeder Gruppe zwischen den beiden Subskalenhauptkategorien (intra-/interpersonell) konnten durch t-Tests für abhängige Stichproben erfasst werden. Die Auswertungen wurden aufgrund durchgeführter Mehrfachtestung (12 Tests) auf ein Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau ($\alpha=.05/12=.004$) bezogen. Bei einer fehlenden Wertennormalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Z Test, alle $p<.2$) erfolgte eine Ergebnisverifizierung mittels nicht-parametrischer Wilcoxon-W- bzw. -Z-Tests.

Mit Geselligkeit und einer positiven Stimmungslage begründeten beide Teilnehmergruppen ihren regelmäßigen Alkoholkonsum gleichermaßen. Anders bei den verbleibenden Subskalen sowie übergreifend betrachtet für die beiden Hauptkategorien: Diese wurden von alkoholabhängigen Probanden häufiger als von gesunden Kontrollprobanden als mögliche Gründe für den Konsum von Alkohol angegeben. Innerhalb der Patientengruppe wurden dabei die inter- sowie intrapersonellen Trinksituationen in gleicher Häufigkeit angegeben. ($t(17)=-.21$, $p=.84$; $Z=-.48$, $p=.63$). Bei den untersuchten gesunden Kontrollprobanden überwogen jedoch die interpersonellen Begründungen die intrapersonellen Anlässe des Alkoholkonsums ($t(20)=5.54$, $p<.001$; $Z=-3.98$, $p<.001$). Letzteres stimmt mit bereits vorliegenden Erkenntnissen überein (Lindenmeyer und Florin 1998): Während für nicht abhängige Personen vor allem soziale Beweggründe Anlass für den Konsum von Alkohol sind, steht bei einer Alkoholabhängigkeit die durch den Konsum erreichte emotionale Kontrolle im Vordergrund. Weder für die Gruppe der Patienten, noch für die teilnehmenden Kontrollprobanden wurden signifikante Korrelationen zwischen den genannten Trinkgründen und den erfassten Verhaltens- oder NIRS-Daten gefunden.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Daten

Beide Stichproben, Patienten wie Kontrollprobanden, wurden auf Unterschiede bezüglich der Aspekte Geschlecht, Händigkeit und Raucherstatus mit dem exakten Fisher-Test für 2x2-Kontingenztafeln getestet. Bezüglich des Aspekts Schulbildung mit den drei Stufen Haupt-, Realschule und Gymnasium wurde die Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2x2-Kontingenztafeln nach Freeman-Halton eingesetzt (Freeman und Halton 1951). Lediglich bei Betrachtung des Raucherstatus ließ sich ein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen. So waren in der Patientengruppe mehr Raucher als in der Gruppe gesunder Kontrollen. Zudem erfolgte eine Testung beider Gruppen mittels t-Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiede hinsichtlich der Variablen „Alter“ und „fluide Intelligenz“. Während sich keine Altersunterschiede ergaben, zeigten die Kontrollprobanden im Mittel eine höhere fluide Intelligenz als die teilnehmenden Patienten (Tab. 2).

Tabelle 2: Demographische Angaben der Patienten- vs. Kontrollgruppe χ^2 nach Lindenmeyer und Florin (1998); Auswertung des Intelligenztestes (Untertest des Leistungsprüfensystems LPS) für Patienten n=20, 1 Patient war nicht auswertbar

	Patientengruppe (n = 21)	Kontrollgruppe (n = 21)	Test auf Unterschied
Geschlecht (männlich/weiblich)	14 / 7	10 / 11	$\chi^2 = 1.56$ p = .21
dominante Hand am Joystick (rechts/links)	18 / 3	21 / -	$\chi^2 = 3.23$ p = .23
Rauchen (Raucher/Nichtraucher)	14 / 7	2 / 19	$\chi^2 = 14.54$ p < .001
Ausbildung (Hauptschule/ Realschule/ Gymnasium)	14 / 4 / 3	9 / 5 / 7	$\chi^2 = 2.8$ p = .25
Alter	43.52 ± 11.72	42.57 ± 12.22	t(40) = .26 p = .8
Fluide Intelligenz (LPS)	21.8 ± 6.07	27.38 ± 4.02	t(39) = 3.49 p = .001 d = 1.18

3.2. Bilderrating

Mittels durchgeführter zweifaktorieller Varianzanalyse ergab sich eine hochsignifikante Interaktion Produkt x Gruppe ($F(1,40)=8.96$, $p=.005$, $\eta^2=.18$; $WTS(1)=1.59$, $p=.006$) sowie ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Produkt ($F(1,40)=42.31$, $p<.001$, $\eta^2=.51$; $WTS(1)=70.21$, $p<.001$). Bilder nicht-alkoholischer Produkte wurden dabei im Allgemeinen als angenehmer empfunden als Bilder alkoholischer Substanzen. Letztere wurden in den sich anschließenden post-hoc-t-Tests seitens der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden als weniger angenehm bewertet ($t(32.09)=3.12$, $p=.004$, $d=0.96$; $Z=-3.3$, $p=.001$; Patienten: $m=3.73$ ($SD=\pm 1.5$), Kontrollprobanden: $m=4.91$ ($SD=\pm 0.87$)). Keine Unterschiede im Zwischengruppenvergleich gab es dagegen für die Bewertung der abgebildeten nicht-alkoholischen Produkte ($t(34.91)=1.3$, $p=.2$; $Z=-1.07$, $p=.28$; Patienten: $m=6.35$ ($SD=\pm 1.38$), Kontrollprobanden: $m=8.88$ ($SD=\pm 0.92$)). Zudem zeigten sich in der errechneten ANOVA keine signifikanten Effekte für die Bewertung der beim Betrachten der Bilder empfundenen Erregung (Arousal) (alle $p>.05$). Ein signifikanter Haupteffekt ergab sich allerdings bei der Auswertung der Ratings in denen die Frage nach Einfachheit bzw. Leichtigkeit der Bilderkennung gestellt wurde ($F(1,40)=32.52$, $p<.001$, $\eta^2=.45$; $WTS(1)=31.84$, $p<.001$). Beide Versuchsgruppen gaben demnach an die verwendeten Alkoholproduktbilder einfacher erkannt zu haben als die Abbildungen nicht-alkoholischer Getränke.

3.3. Verhaltensdaten

3.3.1. Fehlerhäufigkeiten

Sowohl die Gruppe der Patienten als auch die teilnehmenden Kontrollpersonen bewältigten die durchgeführten Versuche nahezu ohne Fehler. Als „Fehler“ wurden hierbei sowohl Fehlreaktionen (z.B. Alkohol annähern statt – wie instruiert – Alkohol vermeiden) als auch Korrekturbewegungen (z.B. Alkohol annähern und dann doch noch vermeiden statt – wie instruiert – Alkohol vermeiden) gewertet. Es zeigten sich insgesamt niedrige Fehlerraten, was in mehr als 20 gültigen, auswertbaren Durchgängen pro Teilnehmer und Bedingung resultierte. Durch einen Vergleich der Fehlerraten mittels nicht-parametrischer Friedman-Rangvarianzanalyse konnte innerhalb der Patientengruppe kein Unterschied zwischen den einzelnen Bedingungen festgestellt werden ($\chi(3)=6.1$, $p=.107$). Die Durchführung des gleichen Tests war in der Gruppe der Kontrollprobanden aufgrund zu niedriger Fehlerraten nicht durchführbar. Aus gleichem Grund war auch ein Vergleich der Fehlerraten zwischen Patienten und Kontrollprobanden mittels Wilcoxon-Z-Tests nicht möglich.

3.3.2. Reaktionszeiten

3.3.2.1. Analyse D-scores

Als signifikant erwies sich die angenommene 3-fach-Interaktion Gruppe x Produkt x Richtung ($F(1,40)=8.59$, $p=.006$, $\eta^2=.18$; $WTS(1)=5.97$, $p=.0015$) (Abb. 16A). Dabei zeigten die getesteten Patienten gegenüber Bildern alkoholischer Substanzen stärkere Annäherungstendenzen als gegenüber abgebildeten nicht-alkoholischen Produkten ($t(20)=2.19$, $p=.04$, $d=.48$), wenngleich die Annäherungspräferenz gegenüber Abbildungen alkoholischer Getränke bei Testung gegen Null nicht-signifikant war ($t(20)=1.56$, $p=.135$). In Konfrontation mit nicht-alkoholassozierten Stimuli waren trendweise Vermeidungstendenzen zu erkennen ($t(20)=-2.0$, $p=.058$, $d=.44$). Die Auswertungen der Kontrollgruppe ergaben ein genau umgekehrtes

Ergebnisbild: Es ließen sich verstärkt Annäherungstendenzen gegenüber Bildern nicht-alkoholischer Substanzen im Vergleich zu Alkoholproduktbildern ($t(20)=2.08$, $p=.05$, $d=.45$) mit zusätzlich signifikantem Unterschied bei Testung gegen Null ($t(20)=1.77$, $p=.092$, $d=.39$) nachweisen. Gegenüber alkoholassozierten Stimuli ergaben sich trendweise Vermeidungstendenzen ($t(20)=-1.81$, $p=.085$, $d=.4$). Zwischengruppenvergleiche zeigten für die teilnehmende Patientengruppe eine verstärkte Annäherungspräferenz gegenüber Bildern alkoholischer Getränke ($t(40)=2.38$, $p=.022$, $d=.37$) sowie verstärkte Vermeidungstendenzen bei Konfrontation mit Abbildungen nicht-alkoholischer Substanzen ($t(40)=-2.59$, $p=.013$, $d=.08$).

3.3.2.2. Analyse individueller Median-Reaktionszeiten

Die Analyse der gemessenen Reaktionszeiten erfolgte zusätzlich anhand individueller Mediane der RTs. Verglichen mit der obigen Auswertung ergab sich insgesamt ein sehr ähnliches Bild mit vernachlässigbaren Unterschieden der Signifikanzwerte. Auch hier erwies sich die 3-fach-Interaktion Gruppe x Produkt x Richtung als signifikant ($F(1,40)=8.4$, $p=.006$, $\eta^2=.17$; $Z=-2.5$, $p=.012$). Für die untersuchte Patientengruppe ergaben sich stärkere Annäherungstendenzen gegenüber Bildern alkoholischer Substanzen als gegenüber präsentierter nicht-alkoholassoziierter Stimuli ($t(20)=2.35$, $p=.029$; $d=.51$; $Z=-2$, $p=.046$), wenngleich auch hier die Annäherungspräferenz für abgebildete alkoholische Produkte nicht-signifikant von Null verschieden war ($t(20)=1.14$, $p=.27$). Gegenüber nicht-alkoholassozierten Stimuli wurden signifikante Vermeidungstendenzen errechnet ($t(20)=2.62$, $p=.016$, $d=.57$; $Z=-1.89$, $p=.048$). In der untersuchten Gruppe der Kontrollen ergaben sich wiederum dem entgegengesetzte Ergebnisse: Es konnten stärkere Annäherungstendenzen gegenüber abgebildeten nicht-alkoholischen als gegenüber alkoholischen Substanzen ($t(20)=1.74$, $p=.09$, $d=.38$) sowie ein signifikanter Unterschied dieser Annäherungspräferenz bei Testung gegen Null ($t(20)=2.14$, $p=.045$, $d=.46$) nachgewiesen werden. In Konfrontation mit alkoholassozierten Stimuli ergaben sich nicht-signifikante

Vermeidungstendenzen ($t(20)=1.06$, $p=.3$). Zwischengruppen vergleichend fielen – ebenso wie bei obiger Auswertung – für die Gruppe der Patienten stärkere Annäherungstendenzen gegenüber Bildern alkoholischer Substanzen ($t(40)=1.6$, $p=.1$, $d=.47$) sowie stärkere Vermeidungstendenzen gegenüber abgebildeten nicht-alkoholassoziierten Stimuli auf ($t(40)=3.38$, $p=.002$, $d=1.03$; $Z=-3.06$, $p=.002$).

3.4. Auswertung funktioneller Daten (NIRS)

Signifikante 3-fach-Interaktionen zwischen Gruppe x Produkt x Richtung ließen sich mittels 3-faktorieller ANOVA für die folgenden Regionen nachweisen. Die Auswertung erfolgte dabei differenziert für oxygeniertes bzw. deoxygeniertes Hämoglobin. Dies wurde zunächst auf die gesamte NIRS-Messkanalanordnung bezogen, gefolgt von der Auswertung der jeweiligen Regions of Interest (ROIs), siehe 2.6.

3.4.1. Oxygeniertes Hämoglobin (HbO₂)

3.4.1.1. Orbitofrontalcortex (OFC)

Die FDR⁶-kontrollierte Analyse der gesamten NIRS-Messkanalanordnung zeigte im Bereich des linken anterioren lateralen OFC in Kanal #51 eine signifikante 3-fach-Interaktion zwischen Gruppe x Produkt x Richtung ($F(1,40)=13.64$, $p=.001$, $\eta^2=.25$; $WTS(1)=10.43$, $p=.001$; inferiorer Frontalgyrus, pars orbitalis), (Abb. 14, 16B).

⁶ false-discovery-rate

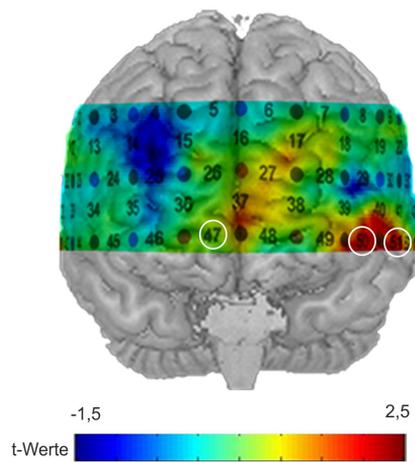


Abbildung 14: Graphische Darstellung der Annäherungspräferenzscores des Orbitofrontalcortex gegenüber Abbildungen alkoholischer Produkte bei Patienten in den NIRS-Kanälen #47, #50, #51 errechnet aus der Differenz des Aktivierungsausmaßes bei Annäherung minus Vermeidung alkoholassoziierter Stimuli

Nach der genaueren Analyse der 3-fach-Interaktion ergaben sich für die Gruppe der Patienten stärkere Annäherungstendenzen gegenüber Bildern alkoholischer Substanzen als gegenüber Abbildungen nicht-alkoholassoziierter Stimuli ($t(20)=2.67$, $p=.015$, $d=.58$). Dabei war die Annäherungspräferenz für alkoholassozierte Stimuli trendweise von Null verschieden ($t(20)=1.89$, $p=.073$, $d=.41$), während die Patienten gegenüber nicht-alkoholassozierte Stimuli trendweise Vermeidungstendenzen zeigten ($t(20)=1.81$, $p=.085$, $d=.40$). Im Vergleich hierzu zeigten die Kontrollpersonen in den durchgeführten post-hoc-Analysen signifikante Annäherungstendenzen in Konfrontation mit Bildern nicht-alkoholischer Getränke ($t(20)=2.74$, $p=.013$, $d=.60$; $Z=-3.15$, $p=.002$). Diese waren stärker als gegenüber abgebildeter alkoholassoziierter Stimuli ($t(20)=2.55$, $p=.019$, $d=.56$; $Z=-2.49$, $p=.013$). Bei Konfrontation mit letztgenannten Stimuli wurden nicht-signifikante Vermeidungstendenzen festgestellt ($t(20)=1.45$, $p=.163$). Wurde auf Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe getestet, so ließen sich in der Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollprobanden stärkere Annäherungstendenzen gegenüber gezeigten Bildern alkoholischer Produkte ($t(40)=2.37$, $p=.023$, $d=.73$) sowie stärkere Vermeidungstendenzen gegenüber Abbildungen nicht-alkoholischer Substanzen nachweisen ($t(37.06)=3.09$, $p=.004$, $d=.95$; $Z=-2.76$, $p=.006$).

Die Analyse der ROIs (SVC- und FDR-korrigiert) ergab zudem für die Kanäle #50 ($F(1,40)=5.78$, $p=.021$, $\eta^2=.13$) und #47 ($F(1,40)=4.66$, $p=.037$, $\eta^2=.1$; $WTS(1)=3.7$, $p=.05$) eine signifikante 3-fach-Interaktion bei identischen Interaktionsmustern. Bezüglich der erhobenen Patientendaten konnte die Auswertung kortikaler Aktivierungen in Kanal #50 stärkere Annäherungstendenzen gegenüber Bildern alkoholischer Substanzen ($t(20)=2.39$, $p=.027$, $d=.52$) als bei Abbildungen nicht-alkoholischer Produkte nachweisen. Auch hier zeigten die Patienten trendweise Annäherungspräferenzen bei Konfrontation mit gezeigten alkoholischen Getränken ($t(20)=1.75$, $p=.095$, $d=.38$) und trendweise Vermeidungspräferenzen gegenüber abgebildeter nicht-alkoholischer Produkte ($t(20)=1.87$, $p=.076$, $d=.41$). Ohne Signifikanz blieben diese Auswertungen für Kanal #47 ($t(20)=.52$, $p=.61$; $t(20)=.79$, $p=.44$; $t(20)=.58$, $p=.57$). Bei den Kontrollprobanden zeigten sich dagegen in den durchgeführten post-hoc-Analysen bei der Betrachtung der kortikalen Aktivierung in Kanal #47 gegenüber präsentierter nicht-alkoholischer Substanzen signifikante Annäherungstendenzen ($t(20)=2.22$, $p=.038$, $d=.48$; $Z=-1.62$, $p=.11$), die stärker waren als im Vergleich gegenüber der Präsentation alkoholassoziierter Stimuli ($t(20)=2.05$, $p=.054$, $d=.45$; $Z=-2$, $p=.046$). Gegenüber Letztgenannten konnten nicht-signifikante Vermeidungstendenzen beobachtet werden ($t(20)=1.51$, $p=.15$). Diese Testungen blieben ohne Signifikanz für Kanal #50 ($t(20)=.93$, $p=.37$; $t(20)=1.05$, $p=.31$; $t(20)=.93$, $p=.36$). In den Zwischengruppenvergleichen zeigten die Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden stärkere Annäherungspräferenzen gegenüber Abbildungen alkoholischer Produkte (Kanal #47: $t(40)=1.99$, $p=.054$, $d=.61$, Kanal #50: $t(40)=1.89$, $p=.066$, $d=.58$) sowie stärkere Vermeidungspräferenzen bei Konfrontation mit nicht-alkoholassoziierter Stimuli (Kanal #47: $t(40)=1.57$, $p=.124$, Kanal #50: $t(40)=2.04$, $p=.048$, $d=.63$).

3.4.1.2. Dorsolateraler Präfrontalcortex (DLPFC)

Im rechten DLPFC, Kanal #14, konnte die ROI-Analyse eine signifikante Interaktion zwischen Produkt x Richtung zeigen (SVC- sowie FDR-korrigiert; $F(1,40)=8.9$, $p=.005$, $\eta^2=.18$; $WTS(1)=7.88$, $p=.005$), (Abb. 15, 16C). Bei ausgeführtem Vermeidungsverhalten gegenüber alkoholassoziierten Stimuli konnte dabei unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit eine stärkere kortikale Aktivierung als bei gezeigtem Annäherungsverhalten registriert werden ($t(41)=2.24$, $p=.03$, $d=.35$; $Z=-1.84$, $p=.06$). Somit zeigten die Probanden unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit Annäherungspräferenzen in Konfrontation mit Abbildungen alkoholischer Produkte. Wie die signifikante Interaktion zeigt, waren diese Annäherungspräferenzen stärker als gegenüber der abgebildeten nicht-alkoholischen Substanzen. Hier sah das Ergebnis anders aus, da bei Konfrontation mit nicht-alkoholassoziierten Stimuli Vermeidungspräferenzen nachweisbar waren ($t(41)=3.05$, $p=.004$, $d=.47$; $Z=-2.88$, $p=.004$).

Bei Analyse des gesamten NIRS-Probesets mit FDR-korrigiertem Signifikanz-Niveau ergaben sich keine signifikanten Effekte.

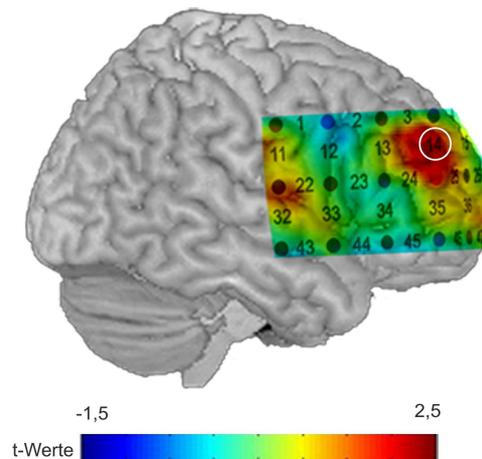


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Annäherungspräferenzscores des dorsolateralen Präfrontalcortex gegenüber Abbildungen alkoholischer Produkte bei Patienten und Kontrollprobanden im NIRS- Kanalbereich #14 errechnet aus der Differenz des Aktivierungsausmaßes bei Vermeidung minus Annäherung alkoholassoziierter Stimuli

3.4.1.3. Dorsaler fronto-medianer Cortex (DFMC)

Aufgrund der fehlenden Gruppenunterschiede bei Auswertung der Daten des DLPFC erfolgte die explorative Datenanalyse für den DFMC. Dieses Hirnareal scheint ebenso in verhaltenskontrollierende Prozesse involviert zu sein (Brass 2007). Vor allem bei Abbruch einer zunächst angedachten Handlung wurde im Vergleich zu spontan ausgeführtem Verhalten eine erhöhte Hirnaktivität gemessen. Unter Berücksichtigung einer FDR-kontrollierten Analyse der gesamten NIRS-Messkanalanordnung ließ sich hier ein signifikanter Haupteffekt für den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ bei den Kanälen #35 ($\alpha_{\text{corr}}=.006$; $F(1,40)=10.82$, $p=.002$, $\eta^2=.21$) und #39 ($F(1,40)=12.26$, $p=.001$, $\eta^2=.24$; $WTS(1)=11.84$, $p=.0006$) nachweisen. Trendweise ergab sich dies für die Kanäle #36 ($F(1,40)=6.88$, $p=.012$, $\eta^2=.15$), #38 ($F(1,40)=7.41$, $p=.01$, $\eta^2=.16$) und #49 ($F(1,40)=7.48$, $p=.009$, $\eta^2=.16$). Dabei zeigten sich für die gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zur Patientengruppe erhöhte Sauerstoffsättigungswerte.

3.4.2. Deoxygeniertes Hämoglobin (HbR)

Auch bei der Auswertung der Messwerte für HbR konnte in einer FDR-kontrollierten Analyse der gesamten NIRS-Messkanalanordnung ein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor „Produkt“ in den Kanälen #15 ($\alpha_{\text{corr}}=.006$; $F(1,40)=12.23$, $p=.001$, $\eta^2=.23$), #16 ($F(1,40)=9.98$, $p=.003$, $\eta^2=.2$), #26 ($F(1,40)=13.52$, $p=.001$, $\eta^2=.25$; $WTS(1)=7.47$, $p=.006$), #37 ($F(1,40)=9.83$, $p=.003$, $\eta^2=.2$) und trendweise in Kanal #27 ($F(1,40)=8.83$, $p=.005$, $\eta^2=.18$) des rechten DFMC nachgewiesen werden. Abbildungen alkoholischer Produkte lösten im Vergleich zu nicht-alkoholassoziierten Stimuli einen stärkeren Abfall des deoxygenierten Hämoglobins und damit eine stärkere kortikale Aktivierung aus. Mittels SVC- und FDR-Korrektur ergaben sich für keinen der betrachteten Kanäle signifikante Messungen.

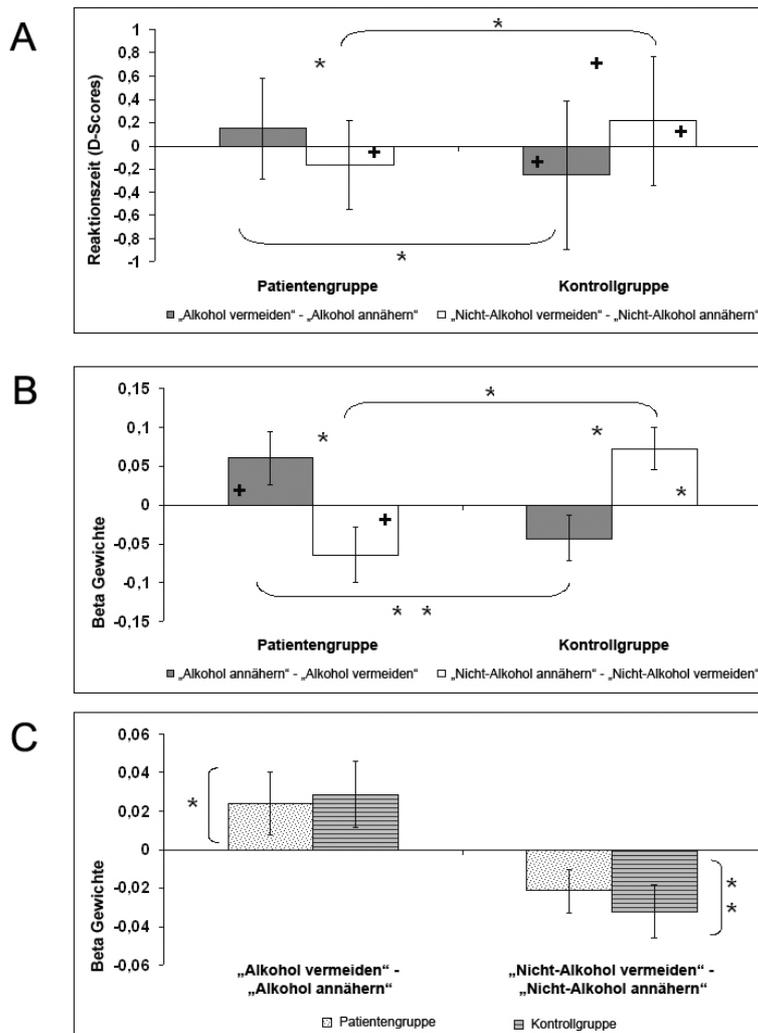


Abbildung 16: Grafische Darstellung der errechneten Präferenzscores für bevorzugt gezeigtes Annäherungs- bzw. Vermeidungsverhalten (positive/negative Werte) gegenüber alkoholassoziierten und nicht-alkoholassoziierten Stimuli; Mittelwerte und deren Standardfehler jeweils für die betrachtete Gruppe und Bedingung

Signifikanzkürzel (+ $p < .1$, * $p < .05$, ** $p < .01$) finden sich an den Bogenklammern (t-Test zum Vergleich miteinander verbundener Stichproben) sowie innerhalb der Balken (t-Test gegen Null).

A D-scores Reaktionszeiten

B Aktivität des linken anterioren Orbitofrontalcortex, Kanal #51

Patienten zeigten verstärkte Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassoziierten verglichen zu nicht-alkoholassoziierten Stimuli. Gegenüber Letztgenannten waren Vermeidungstendenzen zu erkennen. In der Gruppe der Kontrollprobanden ließen sich dem entgegengesetzte Ergebnisse nachweisen. In Zwischengruppenvergleichen wiesen Patienten gegenüber Kontrollprobanden verstärkte Annäherungstendenzen bei Abbildung alkoholassoziierten Stimuli sowie verstärkte Vermeidungstendenzen bei nicht-alkoholassoziierten Stimuli auf.

C Regulatorische Aktivität des rechten dorsolateralen Präfrontalcortex

Im Vergleich zur Annäherung alkoholassoziierten Stimuli konnte bei Vermeidung dieser für beide Teilnehmergruppen eine vermehrte regulatorische kortikale Aktivität nachgewiesen werden. Auch bei Annäherung nicht-alkoholassoziierten Stimuli waren verglichen zu gezeigtem Vermeidungsverhalten kortikale Hirnanteile aktiver, siehe Klammern senkrecht.

3.4.3. Korrelation zwischen rechtem DLPFC und linkem OFC

Wurden die Hirnaktivitäten von rechtem DLPFC (Kanal #14) und linkem OFC (Kanal #51) miteinander korreliert, so ergaben sich für die Kontrollprobanden keine signifikanten Zusammenhänge. Anders verhielt es sich bei der untersuchten Patientengruppe. Hier korrelierten die DLPFC- und OFC-Aktivitäten signifikant. Die resultierenden Korrelationsrichtungen waren dabei entgegengesetzt für Abbildungen alkoholischer und nicht-alkoholischer Produkte (Abb. 17).

Die Annäherungspräferenzen gegenüber den alkoholassoziierten Stimuli in DLPFC und OFC waren trendweise negativ miteinander korreliert ($r=-.376$, $p=.093$; $r^2=.14$): Je geringer die Aktivierung des DLPFC während der Bedingung „Alkohol vermeiden“ im Vergleich zur Bedingung „Alkohol annähern“ war, desto stärker war der OFC während der Bedingung „Alkohol annähern“ im Vergleich zur Bedingung „Alkohol vermeiden“ aktiviert.

Die Annäherungstendenzen gegenüber den nicht-alkoholassoziierten Stimuli waren zwischen den betrachteten Hirnarealen positiv korreliert ($r=.439$, $p=.046$; $r^2=.19$): Je stärker die Aktivierung des DLPFC während der Bedingung „Nicht-Alkohol vermeiden“ im Vergleich zur Bedingung „Nicht-Alkohol annähern“, desto stärker war der OFC während der Bedingung „Nicht-Alkohol annähern“ im Vergleich zur Bedingung „Nicht-Alkohol vermeiden“ aktiviert.

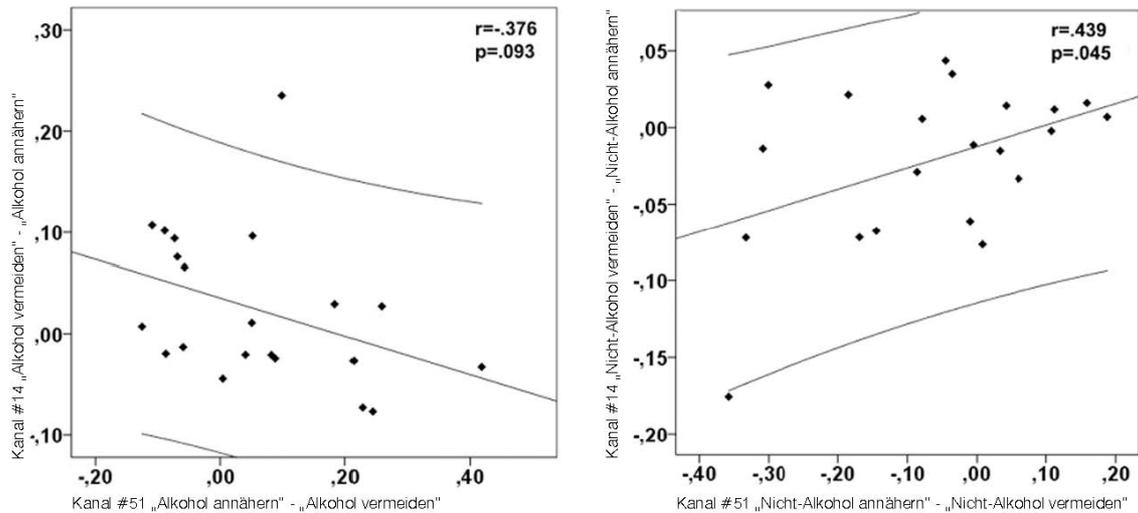


Abbildung 17: Signifikante Korrelation der Hirnaktivität Korreliert wurde zwischen rechtem dorsolateralem Präfrontalcortex (Kanal #14) und linkem anteriorem lateralem Orbitofrontalcortex (Kanal #51) in der untersuchten Patientengruppe. Links bei Konfrontation mit alkoholassoziierten, rechts mit nicht-alkoholassoziierten Stimuli. (Konfidenzintervall 95%)

3.4.4. Latenzen hämodynamischer Antwort

Acht von 15 untersuchten Patienten zeigten in der durchgeführten bildgebenden Diagnostik per Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) eine generalisierte Hirnatrophie, siehe 2.1. Es blieb die Frage inwieweit sich dies auf die Passgenauigkeit der NIRS-Optoden, auf die damit verbundene Messgenauigkeit und die Adäquatheit der zur Auswertung verwendeten Modellantwortfunktion (haemodynamic response function, HRF) auswirkt, da bei atrophischen Prozessen von strukturellen, plastischen sowie metabolischen Veränderungen des kortikalen Gewebes ausgegangen werden muss.

Indem die Peaks der hämodynamischen Antworten einer Latenzanalyse unterzogen wurden, konnten in den Kanälen des OFC (Kanal #51: $F(1,40) = .07$, $p = .79$, Kanal #50: $F(1,40) = .19$, $p = .66$, Kanal #47: $F(1,40) = .06$, $p = .81$) und DLPFC (Kanal #14: $F(1,40) = 2.44$, $p = .13$) mit signifikanten Effekten in der modellbasierten Auswertung keine systematischen Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden im Sinne eines Haupteffektes für den Faktor „Gruppe“ festgestellt werden (Abb. 18). Wie bei der durchgeführten

modellbasierten Auswertung auch wurde eine 3-faktorielle ANOVA für jeden Kanal erstellt.

Zudem wurde diese Überprüfung explorativ mittels t-Tests für unabhängige Stichproben vertieft. Die beiden Gruppen wurden innerhalb jeder der vier Bedingungen „Alkohol annähern“, „Alkohol vermeiden“, „Nicht-Alkohol annähern“, „Nicht-Alkohol vermeiden“ auf Unterschiede in den Latenzen getestet. Es ergaben sich keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch innerhalb der Gruppen wurden die Bedingungen durch t-Tests für abhängige Stichproben miteinander verglichen. Es zeigten sich ebenfalls keine systematischen Unterschiede (Tab. 3A, B, C). Auf Grund der geringen Häufigkeit signifikanter Vergleiche wurde auf eine statistische Prüfung der Häufigkeitsverteilung mittels Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2x2 Kontingenztafeln nach Freeman-Halton verzichtet (Freeman und Halton 1951).

Tabelle 3: Latenzanalyse der Peaks hämodynamischer Antworten

A				
Kanal	Alkohol annähern	Alkohol vermeiden	Nicht-Alkohol annähern	Nicht-Alkohol vermeiden
#51	t(40) = 2.17 p = .036 Kontrollen < Patienten	t(40) = -1.57 p = .125	t(40) = -1.19 p = .24	t(40) = .31 p = .76
#50	t(40) = .93 p = .36	t(40) = -.79 p = .44	t(40) = -.034 p = .97	t(40) = -.85 p = .4
#47	t(40) = -.05 p = .96	t(40) = -.34 p = .74	t(40) = .13 p = .9	t(40) = .63 p = .53
#14	t(40) = -2.25 p = .03 Kontrollen > Patienten	t(40) = -.99 p = .33	t(40) = .141 p = .89	t(40) = .143 p = .89

B				
Kanal	Alkohol vermeiden vs. Alkohol annähern	Nicht-Alkohol vermeiden vs. Nicht-Alkohol annähern	Alkohol vermeiden vs. Nicht-Alkohol vermeiden	Alkohol annähern vs. Nicht-Alkohol annähern
#51	t(20) = -1.85 p = .08 vermeiden < annähern	t(20) = .17 p = .87	t(20) = -.5 p = .63	t(20) = 1.44 p = .17
#50	t(20) = -1.11 p = .28	t(20) = -1.64 p = .12	t(20) = .61 p = .55	t(20) = .01 p = .991
#47	t(20) = -.4 p = .69	t(20) = .26 p = .8	t(20) = -.55 p = .59	t(20) = -.07 p = .94
#14	t(20) = 1.71 p = .103	t(20) = -.54 p = .6	t(20) = -.62 p = .54	t(20) = -2.0 p = .06 Alkohol < Nicht-Alkohol

C				
Kanal	Alkohol vermeiden vs. Alkohol annähern	Nicht-Alkohol vermeiden vs. Nicht-Alkohol annähern	Alkohol vermeiden vs. Nicht-Alkohol vermeiden	Alkohol annähern vs. Nicht-Alkohol annähern
#51	t(20) = 1.68 p = .11	t(20) = -1.44 p = .16	t(20) = 1.3 p = .21	t(20) = -2.17 p = .04 Alkohol < Nicht-Alkohol
#50	t(20) = .57 p = .57	t(20) = -.92 p = .37	t(20) = .68 p = .503	t(20) = -1.12 p = .28
#47	t(20) = -.03 p = .98	t(20) = -.3 p = .77	t(20) = .3 p = .71	t(20) = .09 p = .93
#14	t(20) = -.45 p = .66	t(20) = -.41 p = .69	t(20) = .51 p = .62	t(20) = .5 p = .63

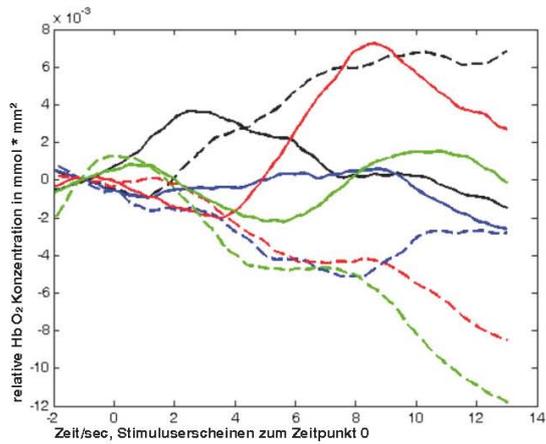
A Zwischengruppenvergleiche bezüglich jeder der vier Bedingungen

B: Vergleiche innerhalb der Patienten

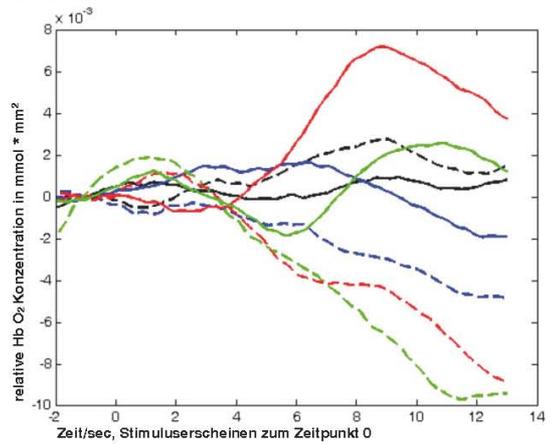
C: Vergleiche innerhalb der Kontrollen

(Signifikante Vergleiche jeweils kenntlich gemacht durch Ausformulierung in Worten)

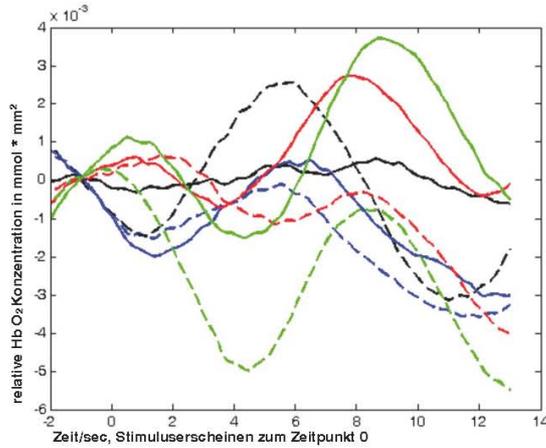
Kanal 51



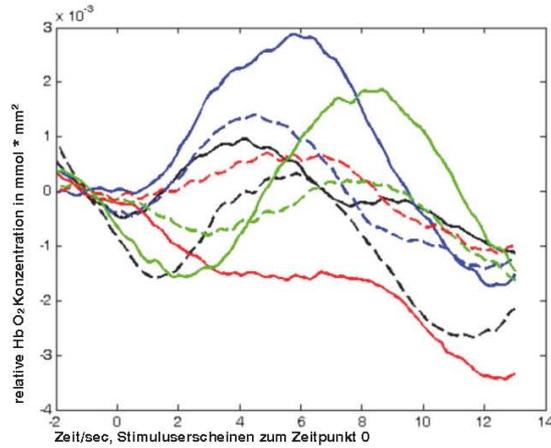
Kanal 50



Kanal 47



Kanal 14



Kontrollen

- Alkohol annähern
- - - Alkohol vermeiden
- Nicht-Alkohol annähern
- - - Nicht-Alkohol vermeiden

Patienten

- Alkohol annähern
- - - Alkohol vermeiden
- Nicht-Alkohol annähern
- - - Nicht-Alkohol vermeiden

Abbildung 18: Zeitreihen für den oxygenierten Anteil des Hämoglobins (HbO₂)
 Es ergaben sich keine systematischen Unterschiede der Latenzen zwischen Patienten und Kontrollprobanden bei zum Teil diagnostizierter kortikaler Atrophie.

4. Diskussion

4.1. Erwartungen vorliegender Studie

Von Alkoholabhängigkeit betroffene Personen zeigen Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Stimuli. In der vorliegenden Studie sollten diese zum einen mithilfe einer Reaktionszeiterfassung bei AAT Bearbeitung bestätigt werden. Zum anderen war es Ziel die kortikalen Korrelate dieser Verhaltenstendenzen mittels Nahinfrarot-Spektroskopie zu erfassen. Im Fokus standen hierbei vor allem Auffälligkeiten in der Aktivität des präfrontalen Cortex während der Konfrontation mit alkoholassozierten Stimuli. Bei Betrachtung des regulierend und kontrollierend einwirkenden DLPFC sollte eine vermehrte Hirnaktivität bei Vermeidung alkoholassoziierter Produktbilder im Vergleich zur Annäherung dieser zu erkennen sein. Bei Auswertung der gemessenen Hirnaktivität bezogen sich unsere Erwartungen ebenso auf den OFC. Als Teil des Belohnungszentrums erwarteten wir hier eine vermehrte Aktivität bei der Annäherung alkoholassoziierter Stimuli. Verminderte Aktivität sollte dagegen bei der Aufforderung den genannten Stimuli mit Vermeidungsverhalten zu begegnen vorliegen.

4.2. Diskussion der Verhaltensdaten

Auf Verhaltensebene zeigte die teilnehmende Patientengruppe stärkere Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Stimuli als gegenüber nicht-alkoholassozierten. Für diese waren zudem Vermeidungstendenzen bei alkoholabhängigen Probanden darstellbar. Gegenteiliges war für die gesunden Kontrollprobanden nachzuweisen. Bei ihnen ließen sich Annäherungstendenzen gegenüber Bildern nicht-alkoholischer Produkte sowie Vermeidungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Stimuli erkennen. Diese Ergebnisse entsprechen bezüglich der von Patienten gezeigten Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Stimuli der bisherigen Studienlage (Wiers, Eberl et al. (2011); Barkby, Dickson et al. (2012)). In einer von Wiers, Eberl et al. (2011) vorliegenden Studie werden zudem

Annäherungstendenzen alkoholabhängiger Probanden gegenüber nicht-alkoholassozierten Stimuli beschrieben, welche sich in unseren Auswertungen nicht nachvollziehen lassen. Dies ist eventuell durch ein sich von dieser Studie unterscheidendes Patientenkollektiv zu erklären. Die von uns durchgeführten Patiententestungen erfolgten durchschnittlich nach 12 Tagen stationären Aufenthaltes und somit direkt im Anschluss an den abgeschlossenen klinischen, akuten Entzug. Im Vergleich dazu wurden in vorherigen Studien Testungen erst nach einer zusätzlich durchgeführten kognitiven Verhaltenstherapie nach ca. 80 Tagen Behandlungsdauer vorgenommen. Möglicherweise kam es dadurch bereits zu einer normalisierenden Beeinflussung des bei einer Abhängigkeit veränderten Belohnungsempfindens (Volkow, Fowler et al. (2004). Unverhältnismäßig hohe Dopaminfreisetzungen in Konfrontation mit der Droge selbst bzw. mit suchtaassozierten Stimuli führen zu einer verminderten Empfindlichkeit mit einem reduzierten Ansprechen auf natürliche Verstärker (nicht-alkoholassozierte Stimuli). Durch ausreichende verhaltenstherapeutische Behandlung scheint es möglich, Einfluss auf die nun veränderten Abläufe im Belohnungsempfinden zu gewinnen. Natürliche Verstärker scheinen zu ihrer ursprünglichen Wertigkeit zurückzugelangen, das Ungleichgewicht in der Bewertung einzelner Stimuli wird ausgeglichen und das Belohnungsempfinden kann selbst von natürlichen appetitiven Stimuli (z.B. ansprechende Nahrung, sexuelle Stimuli) wieder ausreichend ausgelöst werden. Eine generell verminderte appetitive Wertigkeit der verwendeten nicht-alkoholassozierten Produktbilder wäre eine mögliche weitere Begründung für die von uns nicht nachzuweisenden Annäherungstendenzen der alkoholabhängigen Probanden gegenüber nicht-alkoholassozierten Stimuli. Dies lässt sich jedoch mithilfe der gezeigten Verhaltenstendenzen der gesunden Kontrollpersonen widerlegen, da diese eindeutig Annäherungstendenzen gegenüber diesen Reizen zeigen.

4.3. Diskussion der NIRS-Daten

4.3.1. Orbitofrontalcortex (OFC)

Als Repräsentant des Implizitsystems ließen sich bei der Auswertung der gezeigten Hirnaktivität des linken anterioren lateralen sowie des mittleren OFC ähnliche Rückschlüsse wie bei der Auswertung der gemessenen Verhaltensdaten ziehen. Zwischen den getesteten Probandengruppen ergaben sich je nach präsentierten Stimuli und geforderter Reaktion (Annäherung vs. Vermeidung) klare Hirnaktivitätsunterschiede. Die Gruppe der Patienten zeigte vermehrt Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Stimuli: Bei der Annäherung alkoholassoziierter Stimuli war im Vergleich zur Vermeidung dieser ein höheres Ausmaß an Hirnaktivität messbar. Bei der Annäherung nicht-alkoholassoziierter Reize wurde im Gegensatz zur Vermeidung dieser verminderte Hirnaktivität registriert. Dies kann als Vermeidungstendenz gegenüber nicht-alkoholassozierten Stimuli interpretiert werden. Gegensätzliches zeigte die Gruppe der Kontrollprobanden: Hier war eine vermehrte Hirnaktivität bei Annäherung der nicht-alkoholassoziierter Reize messbar. Folglich ist dies im Kollektiv der gesunden Testpersonen als Annäherungstendenz gegenüber nicht-alkoholassozierten Stimuli zu registrieren. Gegenüber alkoholassozierten Reizen konnte dagegen aus der gemessenen Hirnaktivierung auf vorhandene Vermeidungstendenzen geschlossen werden. Somit entsprechen die von uns erhobenen Daten bisherigen Forschungsergebnissen, zusammenfassend dargestellt von Buhler und Mann (2011). Auch hier zeigten Testungen von abhängigen Probanden ein übermäßiges Ansprechen des Belohnungszentrums auf suchtassozierte Stimuli. Zudem konnte mit einer ergänzenden Betrachtung der erhobenen Verhaltensdaten ein Zusammenhang zwischen der vermehrt positiven Bewertung suchtassoziierter Stimuli und den daraufhin gezeigten Annäherungstendenzen nachgewiesen werden.

4.3.2. Dorsolateraler Präfrontalcortex (DLPFC)

Nach unseren Erwartungen sollten sich die erwähnten Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassoziierten Stimuli im Patientenkollektiv ebenfalls in einer vermehrten regulierenden Kontrollaktivität des DLPFC als Repräsentant des Reflektivsystems nachweisen lassen. Wir erwarteten bei inkompatibler Aufgabenstellung, also bei Konfrontation mit alkoholassoziierten Stimuli und demgegenüber zu zeigendem Vermeidungsverhalten, vermehrte Hirnaktivität als bei Annäherung dieser Stimuli. Dieses Ergebnis konnte jedoch bei Betrachtung des rechten DLPFC-Anteils außer wie erwartet in der Patientengruppe auch im Kollektiv der Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Ebenfalls wurden für beide Versuchsgruppen in dieser Cortexregion gegenüber nicht-alkoholassoziierten Stimuli Vermeidungstendenzen registriert: Vermeidung der genannten Stimuli erforderte im Vergleich zur Annäherung ein geringeres Ausmaß an Hirnaktivierung. Diese Ergebnisse wurden auch durch Resultate unserer vorherigen Studie bestätigt (Ernst, Plichta et al. 2013). Hier resultierte ebenfalls eine vermehrt rechtslateralisierte regulierende Hirnaktivität bei der Bearbeitung der genannten Reiz-Reaktions-Kombinationen. Ridderinkhof, Ullsperger et al. (2004) bestätigten für die ablaufenden Regulationsprozesse im DLPFC mithilfe bildgebender Verfahren die vermehrte Aktivität der rechten im Vergleich zur linken Cortexseite.

Fehlende Gruppenunterschiede für die gezeigten Verhaltenstendenzen können durch die gegebenen Instruktionen zur Aufgabenbewältigung erklärt werden. Hier wurde klar die Bedeutung des gezeigten Bildinhaltes betont. Aufgrund dessen erfolgte seitens der Probanden ein genaues Auseinandersetzen mit dem gezeigten Produktbild und eine Unterscheidung in alkohol-/nicht-alkoholassoziiert. So wurde, obwohl erst nach Beendigung des Experiments explizit erläutert, vermutlich ein Bewusstsein für unsere Erwartung auf bevorzugte Annäherung der alkoholassoziierten Produktbilder seitens alkoholabhängiger Probanden erzeugt. Möglicherweise resultierte daraus als angestrebte Abgrenzung gegenüber alkoholabhängigen Testpersonen ein besonders konzentriertes Bearbeiten alkoholassoziierter Produktbilder mit

einem großen Bemühen, diese Stimuli so schnell und korrekt wie möglich mit Vermeidungsverhalten zu beantworten. Besonders in Hinblick auf die Gruppe der Kontrollprobanden könnte die so gezeigte erhöhte Regulationsaktivität des DLPFC erklärt werden. Ein zu beobachtender gruppenunabhängiger starker Abfall des deoxygenierten Hämoglobinanteils im Bereich des rechten DLPFC bei Bearbeitung der alkoholassoziierten Produktbilder lässt diesen Erklärungsansatz ebenfalls plausibel erscheinen. Dies wäre als starke Cortexaktivierung bei vermehrt in Anspruch genommener regulierender Aktivität zu interpretieren. Bei der Betrachtung der erhobenen Verhaltensdaten zeigte sich dagegen wie bereits beschrieben ein signifikanter Unterschied zwischen den teilnehmenden Probandengruppen bei Reaktion auf alkoholassoziierte vs. nicht-alkoholassoziierte Stimuli. Die Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassoziierten Stimuli unterschieden sich nicht-signifikant von Null (Abb.16A).

Eine Erklärung für einen fehlenden Gruppenunterschied in gezeigtem Ausmaß an regulierender Hirnaktivität des rechten DLPFC gibt eine eventuell durch eine Abhängigkeit generell verminderte kortikale Aktivität des DLPFC bei betroffenen Probanden (Bechara und Martin (2004); Buhler und Mann (2011)). Diese Vermutung lässt sich mit Betrachtung der kortikalen Aktivierung im Bereich des dorsalen fronto-medianen Cortex (DFMC) erklären. Hier zeigte die Gruppe der Kontrollprobanden unabhängig von der bestehenden Reiz-Verhaltenskombination höhere Oxygenierungswerte und damit eine bei Aufgabenbearbeitung generell erhöhte Hirnaktivität als im verglichenen Patientenkollektiv. Zurückzuführen wäre dies auf durch regelmäßigen Alkoholkonsum bedingte Atrophieprozesse der kortikalen Strukturen. Vor allem im Bereich des DLPFC ließ sich diesbezüglich eine erhöhte Vulnerabilität des Hirngewebes nachweisen (Buhler und Mann 2011). Strukturelle Gewebeeränderungen führen so eventuell zu einem vergrößerten Abstand zwischen den Optoden und kortikalem Gewebe und folglich über eine verminderte NIRS-Signalstärke zu fehlenden Gruppenunterschieden in der gemessenen Hirnaktivität (Haeussinger, Heinzl et al. 2011). Auch veränderte

Stoffwechselprozesse und eine davon beeinflusste hämodynamische Reaktionsfähigkeit modifizieren die ableitbaren Signale der kortikalen Strukturen. Bereits bei missbräuchlichem Alkoholkonsum konnte dies nachgewiesen werden (Jang, Namkoong et al. 2007).

4.4. Beziehung zwischen DLPFC und OFC

Wie einleitend bereits erläutert wird der DLPFC als das oberste Kontrollgremium über sämtlichen dem Belohnungszentrum zuzuordnenden Hirnstrukturen verstanden. Korrelationsanalysen unterstützen diese Vorstellung, siehe 3.4.3. Bei gesunden Kontrollpersonen ließen sich dabei keine Korrelationen zwischen DLPFC und OFC darstellen. Anders im Patientenkollektiv: Hier unterschieden sich die errechneten Korrelationen je nach betrachtetem Stimulus (alkohol-/ nicht-alkoholassoziiert).

Für alkoholassoziierte Produktbilder ergab sich eine negative Korrelation der Annäherungstendenzen: So korrelierten starke Annäherungstendenzen im DLPFC mit Annäherungstendenzen geringeren Ausmaßes im OFC. Inkompatible Aufgabenstellungen („Alkohol vermeiden“) erzeugten verglichen mit kompatiblen („Alkohol annähern“) eine besonders hohe Regulationsaktivität im DLPFC. Je höher diese ausgeprägt war, umso geringer fand sich im Vergleich dazu die Aktivierung des OFC bei kompatibler im Vergleich zur inkompatiblen Aufgabenstellung. Diese Ergebnisse entsprechen den neurowissenschaftlichen Vorstellungen abhängigen Verhaltens: Aufgrund einer Vielzahl an positiven belohnenden Erfahrungen entwickeln sich Annäherungstendenzen gegenüber suchtaffizienten Stimuli. Soll diesen bei Stimuluskonfrontation aufkommenden Verhaltenstendenzen nicht nachgegeben werden, muss der DLPFC in seiner Funktion als Kontrolleinheit mit einer vermehrten kortikalen Aktivität gegenregulieren (Bechara (2005); Ernst und Fudge (2009)).

Auswertungen für nicht-alkoholassoziierte Stimuli ergaben in Hinblick auf die gezeigten Vermeidungstendenzen dem entgegengesetzte Ergebnisse. Annäherungstendenzen gegenüber nicht-alkoholassoziierten Stimuli waren positiv miteinander korreliert: Je stärker die Aktivierung des DLPFC während der Bedingung „Nicht-Alkohol vermeiden“ im Vergleich zur Bedingung „Nicht-Alkohol annähern“, desto stärker war der OFC während der Bedingung „Nicht-Alkohol annähern“ im Vergleich zur Bedingung „Nicht-Alkohol vermeiden“ aktiviert. Diesbezüglich ist bei einer Reaktion auf appetitive, aber eben nun nicht-suchtassoziierte Stimuli eine OFC-Downregulation seitens des DLPFC nicht notwendig.

4.5. Vergleich impliziter und expliziter Messergebnisse

Für das betrachtete Patientenkollektiv ergaben die Auswertungen des implizit erfassten Datenmaterials der NIRS sowie der Reaktionszeiten eindeutig stärkere Annäherungstendenzen gegenüber Abbildungen alkoholischer Produkte als in Konfrontation mit Bildern nicht-alkoholischer Substanzen. Bei Durchführung eines Ratings zur Bilderbewertung als explizite Aufgabenstellung stufte die Gruppe der Patienten alkoholassoziierte Stimuli jedoch stets als unangenehmer ein als nicht-alkoholassoziierte Bilder. Die gesunden Kontrollpersonen bewerteten dagegen beide Bilderkategorien ähnlich. Dies bestätigte die grundlegenden Gedanken der vorliegenden Forschungsarbeit: Bei abhängigem Verhalten müssen automatisiert ablaufende und unbewusste Prozesse bewussten Regulationsvorgängen übergeordneter Hirnstrukturen gegenübergestellt werden. Beide miteinander in Wechselwirkung stehende Systeme können dabei durch unterschiedliche Messverfahren erfasst werden: Die dem Bewusstsein nicht zugänglichen Vorgänge werden durch implizite Aufgabenstellungen messbar. Störfaktoren wie eine Aufgabenbearbeitung nach sozialer Erwünschtheit und eine mögliche Einflussnahme des Probanden werden vermieden. Explizite Messverfahren dienen der Erfassung von dem Bewusstsein zugänglicher Prozesse. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den mit impliziten Messverfahren festgestellten Annäherungstendenzen gegenüber

alkoholassoziierten Stimuli und der zugleich angegebenen negativeren Bewertung dieser in durchgeführten Ratings als explizite Aufgabenstellung. Dies gibt somit eine Bestätigung für den einleitend erwähnten Widerspruch: Alkohol wird trotz des Wissens um negative Auswirkungen und mögliche Konsequenzen weiter konsumiert.

4.6. Einschränkungen der Studie

Bei der von uns getätigten Patientenauswahl blieb der Einfluss von psychiatrischen Begleiterkrankungen ohne Berücksichtigung. Die erfassten Ergebnisse erreichten dennoch eine weitgehend allgemeine Gültigkeit, da das zusammengestellte Patientenkollektiv einer durchschnittlichen Stichprobe von abhängigen Personen entsprach. Dennoch wäre hier für zukünftige Forschungsarbeiten gerade in Hinblick auf eine noch umfassendere Untersuchung gezeigter Annäherungstendenzen genauer zu differenzieren. Möglichen Fehlerquellen z.B. durch vorhandene Aufmerksamkeitsdefizite würde unter Ausschluss psychiatrischer Begleiterkrankungen vorgebeugt.

Einschränkend betrachtet werden muss zudem der Einfluss von bisher erreichter Abstinenz-/ Therapiedauer. Von uns wurden diesbezüglich ausschließlich Patienten nach sehr kurzer Therapiedauer (Abstinenz seit 12 ($\pm 9,03$) Tagen) getestet. Gerade hinsichtlich der gezeigten Verhaltenstendenzen gegenüber suchtasoziierten bzw. allgemein appetitiven Stimuli sollten Ergebnisse der in Kurzzeittherapie befindlichen Probanden (vorliegende Studie) mit Resultaten aus Langzeitinterventionen, z.B. Wiers, Eberl et al. (2011) verglichen werden.

Auch die Teilnahme von Patienten mit einer bereits durch regelmäßigen Alkoholkonsum bedingten Hirnatrophie muss kritisch diskutiert werden. So ist es nicht völlig auszuschließen, dass durch atrophische Prozesse verursachte strukturelle Hirngewebsveränderungen die erhobenen Messdaten beeinflussen. Stoffwechselveränderungen stehen im Verdacht in atrophem Hirngewebe die

Reaktionsfähigkeit und damit das hämodynamische Antwortverhalten betroffener Strukturen zu verändern (Lee, Jang et al. 2007). Haeussinger, Heinzl et al. (2011) begründeten in einer ihrer Studien die reduzierten NIRS-Signale bei Patienten mit einer vermehrten Distanz zwischen kortikalem Gewebe und Optoden. Zusätzlich ist eine Verschiebung der räumlichen Zuordnung von Hirnregion und entsprechendem NIRS-Messkanal nicht auszuschließen. So geben Optoden über atrophischen Hirnregionen im Vergleich zu Messungen bei gesunden Probanden eventuell auch Signale der benachbarten kortikalen Regionen wieder. Es lässt sich somit die Frage nach der Gültigkeit der zur Datenauswertung verwendeten Modellantwortfunktion stellen: Es könnten aufgrund eines veränderten Signal-Rausch-Verhältnisses bei einer reduzierten Menge an gemessener grauer Substanz die Amplituden der hämodynamischen Antwort verändert sein. Weitere Studien bezüglich des genauen Ausmaßes an Einflussnahme der atrophischen Prozesse fehlen, eine fundierte Stellungnahme hierzu ist somit nicht möglich. Argumente gegen eine mögliche relevante Verzerrung der modellbasierten Ergebnisse bedingt durch kortikale Atrophie gibt es dennoch: So kann eine durch Atrophieprozesse bedingte vollständige Lageveränderung der einzelnen Hirnbereiche eher ausgeschlossen werden. Jede NIRS-Optode erfasst die Aktivität von ca. 3 cm des sie umgebenden Hirngewebes. Die Auswirkungen auf die erfassten Hirnaktivitäten durch kleine Verschiebungen der räumlichen Zuordnung scheinen eher gering. Auch für die Latenzanalyse der hämodynamischen Reaktionen ließen sich keine systematischen Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nachweisen (siehe 3.4.4.). Somit kann eher davon ausgegangen werden, dass es durch eine vorhandene kortikale Atrophie zu keiner relevanten Verzerrung der erhobenen Ergebnisse kommt. Dennoch sollten zukünftige Studien zur Datenbestätigung ohne die Teilnahme von betroffenen Probanden durchgeführt werden.

Des Weiteren beschränken sich die mittels NIRS zu erreichenden Hirnstrukturen auf kortikale Regionen. Weitere bei einer Abhängigkeit sicher beteiligte Hirnanteile wie Amygdala sowie Striatum bleiben unerreichbar. Mittels

MRT können die den gezeigten Verhaltenstendenzen zugrundeliegende neuronale Mechanismen besser erfasst werden (Wiers, Stelzel et al. 2014). Kritisch lässt sich anhand der erhobenen Korrelationen zwischen DLPFC und OFC (3.4.3.) die nur geringe räumliche Auflösung der Nahinfrarot-Spektroskopie diskutieren. Eine dadurch nicht ganz auszuschließende Überlagerung der betrachteten Hirnareale wäre problematisch. Allerdings wurden in der vorliegenden Studie Hirnareale der rechten und linken Hemisphäre korreliert, eine Überlagerung ist anatomisch bedingt somit ausgeschlossen.

Weitere Einschränkungen beziehen sich auf die bereits erwähnten eventuell zu detailliert geäußerten Versuchsanweisungen. Ein so erzeugtes Bewusstsein für die zu Grunde liegenden Hypothesen führte eventuell zu einer Beeinflussung von bewusst steuerbaren Prozessen und damit zu einer veränderten Aktivität des DLPFC. Durch Arbeitsanweisungen mit Fokus auf vordergründig nebensächlich erscheinende Aspekte wie beispielsweise Bildformat, -größe etc. wäre eine Verbesserung denkbar (Wiers, Rinck et al. 2009).

Abschließend muss auch das verwendete Bildmaterial kritisch hinterfragt werden. Beide Teilnehmergruppen erkannten die verwendeten alkoholassoziierten Produktbilder leichter als die Abbildungen nicht-alkoholischer Substanzen. Dies war das Ergebnis des durchgeführten Ratings zur Bewertung der verwendeten Stimuli und ist eventuell auf unser Vorgehen bei der Bilderauswahl zurückzuführen. Bekannte alkoholische Getränke wurden mit in Form und Farbe ähnlich aussehenden nicht-alkoholischen Getränken gepaart. Bei letztgenannten kamen so eventuell eher unbekannte Produktbilder zum Einsatz. Da diese jedoch sowohl von alkoholabhängigen Versuchsteilnehmern als auch von gesunden Kontrollprobanden als schwerer zu erkennen beurteilt wurden, kann eine Einflussnahme auf die erhobenen Ergebnisse weitestgehend ausgeschlossen werden. Für zukünftige Studien wäre dennoch ein ähnlicher Erkennungsgrad für das verwendete Bildmaterial zu empfehlen.

4.7. Klinische Bedeutung der Ergebnisse

Klinische Bedeutung erhalten die erhobenen Resultate durch die Überlegung in wie weit es möglich ist, die vorliegenden Annäherungstendenzen zu verändern. Forschungsarbeiten von Wiers, Rinck et al. (2010) und Wiers, Eberl et al. (2011) konnten mit einer abgeänderten Form der AAT mit regelmäßigen Wiederholungen der inkompatiblen Reiz-Verhaltenskombination vielversprechende Ergebnisse erzielen: In einem nach dem Training anschließenden Geschmackstest⁷ tranken die trainierten Probanden (viel trinkende Studenten) weniger als die Versuchspersonen, die geübt hatten auf alkoholassoziierte Produktbilder mit Annäherungsverhalten zu reagieren. Zudem konnten in einer nach absolviertem Training durchgeführten AAT-Messung tatsächlich Vermeidungstendenzen gegenüber abgebildeter Alkoholprodukte registriert werden. Auch trainierte alkoholabhängige Probanden zeigten zumindest abgeschwächte Annäherungstendenzen im Vergleich zu Patienten, die lediglich ein Placebotraining durchliefen. Entscheidend war hier jedoch die zu verzeichnende Langzeitwirkung des Trainings: Ein Jahr nach durchgeführtem Training waren 46% der trainierten Probanden rückfällig, wohingegen 56% der nicht trainierten Versuchsteilnehmer erneut Alkohol konsumierten. Die diesen Trainingserfolgen zugrundeliegenden Mechanismen untersuchten Sharbanee, Hu et al. (2014). Vermutete Veränderungen in der selektiven Aufmerksamkeit alkoholabhängiger Probanden als eine mögliche Ursache ließen sich nicht bestätigen. Dagegen konnten die bereits beschriebenen Veränderungen auf der Verhaltensebene auch hier nachvollzogen werden. Untersucht wurde außerdem inwieweit der Trainingseffekt von der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses mitbestimmt wird, da vor allem Menschen mit einer niedrigen kognitiven Kapazität von den Impulsen des Implizitsystems beeinflusst werden. Somit könnten eventuell gerade diese Personen von einem AAT-Training profitieren. Diesbezüglich waren jedoch keine einheitlichen Aussagen möglich. Es bleibt somit abzuwarten welche Bedeutung und Aussagekraft diese Art von Training in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten noch erreichen wird.

⁷ Im Fokus der Auswertung stand nicht wie den Probanden mitgeteilt die Geschmacksbeurteilung, sondern das Trinkverhalten/die Trinkmenge

5. Zusammenfassung

Gemäß 2-Prozess-Modellen der Abhängigkeit resultiert die Reaktion auf suchtassoziierte Reize aus der Interaktion zweier in Verbindung stehender, aber unabhängig voneinander arbeitender Systeme: Aus dem Zusammenspiel eines dominierenden Implizitsystems und eines geschwächten Explizitsystems ergeben sich starke Annäherungstendenzen, die immer wieder zum Konsum der Droge führen. Den genannten Systemen können eigene aber überlappend arbeitende neuronale Schaltkreise zugeordnet werden. Als Anteil des Implizitsystems generieren Impulse des Striatums Annäherungstendenzen. Gegenspieler hierzu ist der Bereich der Amygdala, hier kann Vermeidungs- und Abwendungsverhalten gegenüber präsentierten Stimuli entstehen. Beiden übergeordnet befähigt der präfrontale Cortex zu einer bewussten Entscheidungsfindung und Verhaltenskontrolle (Triadic Modell). Indirekte Messmethoden wie die Approach-Avoidance Task (AAT) ermöglichen über die Analyse des gezeigten Verhaltens die Erfassung der vorherrschenden Assoziationen zwischen emotionaler Stimuluswertigkeit und aufkommender Verhaltenstendenz des impulsiven Systems. Grundlage der AAT ist es dabei, dass prinzipiell als positiv bewertete Stimuli vorrangig mit Annäherungsverhalten, Stimuli mit Negativbewertung dagegen eher mit Vermeidungsverhalten verknüpft werden. Je nach Aufgabenstellung werden Reizvalenz und geforderte motorische Reaktion unterschiedlich kombiniert. So ergeben sich kompatible bzw. inkompatible Kombinationen zwischen dargebotenem Reiz, geforderter Reaktion (Annäherung vs. Vermeidung) und empfundener Assoziation (positiv vs. negativ). Bei Kompatibilität werden schnellere Reaktionen mit niedrigerer Fehlerrate gezeigt als bei inkompatibler Aufgabenstellung. Dies lässt auf die vorliegenden Verhaltenstendenzen schließen. In der vorliegenden Arbeit entscheidet der Faktor „Gruppe“ (alkoholabhängige Probanden bzw. gesunde Kontrollpersonen) über Kompatibilität bzw. Inkompatibilität der Kombination aus Reiz (alkoholassoziierter bzw. nicht-alkoholassoziierter Stimulus) und Verhalten (Annäherung bzw. Vermeidung). Ziel war es nun die postulierten Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Reizen auf Verhaltensebene mittels AAT zu erfassen. Gleichzeitig

wurde mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) die Aktivität der beteiligten kortikalen Strukturen des dorsolateralen Präfrontalcortex (DLPFC), des Orbito-frontalcortex (OFC) sowie des dorsalen fronto-medianen Cortex (DFMC) gemessen und zwischen alkoholabhängigen und gesunden Probanden verglichen. Bezüglich der gemessenen Reaktionszeiten ergaben sich wie erwartet bei dem untersuchten Patientenkollektiv Annäherungstendenzen gegenüber alkoholassozierten Stimuli. Gegenüber nicht-alkoholassozierten Produktbildern waren Vermeidungstendenzen erkennbar. Die Auswertungen der Kontrollgruppe ergaben genau umgekehrte Resultate. Identische Ergebnisse ließen sich für beide Gruppen bei Betrachtung der mittels NIRS gemessenen Hirnaktivität des OFC beschreiben. Diese Ergebnisse werden im Rahmen einer Abhängigkeit als Resultat einer vermehrt positiven Bewertung suchtassoziierter Stimuli mit einem übermäßigen Ansprechen des Belohnungszentrums diskutiert. Unabhängig der Gruppenzugehörigkeit konnten im Bereich des DLPFC durch eine stärkere kortikale Aktivierung bei Vermeidung im Vergleich zur Annäherung der alkoholassozierten Produktbilder Annäherungspräferenzen gegenüber alkoholischen Produktbildern nachgewiesen werden. Die fehlenden Gruppenunterschiede lassen sich eventuell durch die gegebenen Instruktionen mit Betonung des Bildinhaltes und einem dadurch erzeugten Bewusstsein für die Hypothesen des Experiments erklären. Außerdem bietet eine durch Alkoholabhängigkeit generell verminderte Aktivität des DLPFC einen möglichen Erklärungsansatz. Korrelationsanalysen zwischen DLPFC und OFC unterstützen die Vorstellung des DLPFC als oberstes Kontrollgremium über sämtlichen dem Belohnungszentrum zuzuordnenden Hirnstrukturen.

Ausblickend lässt sich die klinische Bedeutung der erhaltenen Resultate erörtern. Aktuelle Forschungsarbeiten verwenden die AAT im Rahmen eines Trainings zur Rückfallprävention. Durch viele Wiederholungen der inkompatiblen Reiz-Verhaltenskombination werden vorhandene Annäherungstendenzen abgeschwächt und Rückfälle vermieden. Offen bleibt die Erforschung der diesen Trainingserfolgen zugrundeliegenden Mechanismen sowie eine mögliche Eingrenzung der davon profitierenden Patientengruppen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Barkby, H., J. M. Dickson, L. Roper and M. Field (2012). "To approach or avoid alcohol? Automatic and self-reported motivational tendencies in alcohol dependence." Alcohol Clin Exp Res **36**(2): 361-368.
- 2 Bechara, A. (2005). "Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective." Nat Neurosci **8**(11): 1458-1463.
- 3 Bechara, A. and E. M. Martin (2004). "Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions." Neuropsychology **18**(1): 152-162.
- 4 Benjamini, Y. and D. Yekutieli (2001). "The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency." Annals of Statistics **29**: 1165-1188.
- 5 Brass, M. H., P. (2007). "To Do or Not to Do: The Neural Signature of Self-Control." The Journal of Neuroscience: 27(34): 9141-9145.
- 6 Buhler, M. and K. Mann (2011). "Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods." Alcohol Clin Exp Res **35**(10): 1771-1793.
- 7 Bullmore, E., M. Brammer, S. C. Williams, S. Rabe-Hesketh, N. Janot, A. David, J. Mellers, R. Howard and P. Sham (1996). "Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis." Magn Reson Med **35**(2): 261-277.
- 8 Cochrane, D. and G. H. Orcutt (1949). Application of least squares regression to relationships containing auto-correlated error terms.
- 9 Cousijn, J., M. Luijten and R. W. Wiers (2014). "Mechanisms underlying alcohol-approach action tendencies: the role of emotional primes and drinking motives." Front Psychiatry **5**: 44.
- 10 Ernst, L. H., M. M. Plichta, T. Dresler, A. K. Zesewitz, S. V. Tupak, F. B. Haeussinger, M. Fischer, T. Polak, A. J. Fallgatter and A. C. Ehlis (2014). "Prefrontal correlates of approach preferences for alcohol stimuli in alcohol dependence." Addict Biol **19**(3): 497-508.
- 11 Ernst, L. H., M. M. Plichta, E. Lutz, A. K. Zesewitz, S. V. Tupak, T. Dresler, A. C. Ehlis and A. J. Fallgatter (2013). "Prefrontal activation patterns of automatic and regulated approach-avoidance reactions - a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study." Cortex **49**(1): 131-142.
- 12 Ernst, M. and J. L. Fudge (2009). "A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes." Neurosci Biobehav Rev **33**(3): 367-382.
- 13 Fallgatter, A. J., A. Ehlis, A. Wagener, T. Michel and M. J. Herrmann (2004). "[Near-infrared spectroscopy in psychiatry]." Nervenarzt **75**(9): 911-916.

- 14 Field, M., A. Kiernan, B. Eastwood and R. Child (2008). "Rapid approach responses to alcohol cues in heavy drinkers." J Behav Ther Exp Psychiatry **39**(3): 209-218.
- 15 Förstl, H., M. Hautzinger and G. Roth (2006). Neurobiologie psychischer Störungen. Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg: 309.
- 16 Freeman, G. H. and J. H. Halton (1951). "Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance." Biometrika **38**(1-2): 141-149.
- 17 Greenwald, A. G., B. A. Nosek and M. R. Banaji (2003). "Understanding and using the implicit association test: I. An improved scoring algorithm." J Pers Soc Psychol **85**(2): 197-216.
- 18 Haeussinger, F. B., S. Heinzl, T. Hahn, M. Schecklmann, A. C. Ehli and A. J. Fallgatter (2011). "Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging." PLoS One **6**(10): e26377.
- 19 Heuer, K., M. Rinck and E. S. Becker (2007). "Avoidance of emotional facial expressions in social anxiety: The Approach-Avoidance Task." Behav Res Ther **45**(12): 2990-3001.
- 20 Horn, W. (1983). Leistungsprüfsystem : L-P-S; Handanweisung für die Durchführung, Auswertung und Interpretation. Göttingen [u.a.], Verl. für Psychologie Hogrefe.
- 21 Jang, D. P., K. Namkoong, J. J. Kim, S. Park, I. Y. Kim, S. I. Kim, Y. B. Kim, Z. H. Cho and E. Lee (2007). "The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence." Neurosci Lett **428**(1): 21-26.
- 22 Jasper, H. (1958). "Report of committee on methods of clinical exam in EEG." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **10**: 370-375.
- 23 Koob, G. F. and M. Le Moal (1997). "Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation." Science **278**(5335): 52-58.
- 24 Koob, G. F. and N. D. Volkow (2010). "Neurocircuitry of addiction." Neuropsychopharmacology **35**(1): 217-238.
- 25 Krieglmeier, R., R. Deutsch, J. De Houwer and R. De Raedt (2010). "Being moved: valence activates approach-avoidance behavior independently of evaluation and approach-avoidance intentions." Psychol Sci **21**(4): 607-613.
- 26 Lang, P. R., M. M. Bradley and B. N. Cuthbert, Eds. (2005). International Affective Picture System (IAPS): Instruction manual and affective ratings. Technical Report A-6, The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- 27 Lee, E., D. P. Jang, J. J. Kim, S. K. An, S. Park, I. Y. Kim, S. I. Kim, K. J. Yoon and K. Namkoong (2007). "Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes." Neuroreport **18**(14): 1511-1514.

- 28 Lindenmeyer, J. and I. Florin (1998). "Testgütekriterien einer deutschen Version des Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige (IDTSA)." Verhaltenstherapie **8**(1): 26-37.
- 29 Marchini, J. L. and S. M. Smith (2003). "On bias in the estimation of autocorrelations for fMRI voxel time-series analysis." Neuroimage **18**(1): 83-90.
- 30 Margraf, J. and S. Schneider (2009). Lehrbuch der Verhaltenstherapie Band 1: Grundlagen, Diagnostik, Verfahren, Rahmenbedingungen. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 115-133.
- 31 Musch, J. (2003). The psychology of evaluation: affective processes in cognition and emotion. Mahwah, NJ [u.a.], Erlbaum: 219-244.
- 32 Neumann, T., B. Neuner, L. M. Gentilello, E. Weiss-Gerlach, H. Mentz, J. S. Rettig, T. Schroder, H. Wauer, C. Muller, M. Schutz, K. Mann, G. Siebert, M. Dettling, J. M. Muller, W. J. Kox and C. D. Spies (2004). "Gender differences in the performance of a computerized version of the alcohol use disorders identification test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department." Alcohol Clin Exp Res **28**(11): 1693-1701.
- 33 Noguchi K, G. Y., Brunner E, Konietzschke F (2012). "nparLD: An R software package for the nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments." (JSS 50): 1-23.
- 34 Obrig, H. and A. Villringer (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." J Cereb Blood Flow Metab **23**(1): 1-18.
- 35 Palfai, T. P. (2006). "Activating action tendencies: The influence of action priming on alcohol consumption among male hazardous drinkers." J Stud Alcohol **67**(6): 926-933.
- 36 Plichta, M. M., S. Heinzl, A. C. Ehlis, P. Pauli and A. J. Fallgatter (2007). "Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data: a parametric validation study." Neuroimage **35**(2): 625-634.
- 37 Plichta, M. M., M. J. Herrmann, C. G. Baehne, A. C. Ehlis, M. M. Richter, P. Pauli and A. J. Fallgatter (2007). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation?" Hum Brain Mapp **28**(8): 733-741.
- 38 Ridderinkhof, K. R., M. Ullsperger, E. A. Crone and S. Nieuwenhuis (2004). "The role of the medial frontal cortex in cognitive control." Science **306**(5695): 443-447.
- 39 Rinck, M. and E. S. Becker (2007). "Approach and avoidance in fear of spiders." J Behav Ther Exp Psychiatry **38**(2): 105-120.
- 40 Robinson, T. E. and K. C. Berridge (1993). "The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction." Brain Res Brain Res Rev **18**(3): 247-291.
- 41 Rumpf, H.-J., C. Meyer, U. Hapke and U. John, Eds. (2003). Deutsche Version des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-G-L). Elektronisches Handbuch

zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim, Zentrum für Umfragen, Methoden und Analyse.

42 Schneider, F. (2012). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 235-236.

43 Sharbanee, J. M., L. Hu, W. G. Stritzke, R. W. Wiers, M. Rinck and C. MacLeod (2014). "The effect of approach/avoidance training on alcohol consumption is mediated by change in alcohol action tendency." *PLoS One* **9**(1): e85855.

44 Strack, F. and R. Deutsch (2004). "Reflective and impulsive determinants of social behavior." *Pers Soc Psychol Rev* **8**(3): 220-247.

45 Strangman, G., D. A. Boas and J. P. Sutton (2002). "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light." *Biol Psychiatry* **52**(7): 679-693.

46 Volkow, N. D. and J. S. Fowler (2000). "Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex." *Cereb Cortex* **10**(3): 318-325.

47 Volkow, N. D., J. S. Fowler, G. J. Wang and J. M. Swanson (2004). "Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications." *Mol Psychiatry* **9**(6): 557-569.

48 Wiers, C. E., C. Stelzel, S. Q. Park, C. K. Gawron, V. U. Ludwig, S. Gutwinski, A. Heinz, J. Lindenmeyer, R. W. Wiers, H. Walter and F. Bermpohl (2014). "Neural correlates of alcohol-approach bias in alcohol addiction: the spirit is willing but the flesh is weak for spirits." *Neuropsychopharmacology* **39**(3): 688-697.

49 Wiers, R. W., B. D. Bartholow, E. van den Wildenberg, C. Thush, R. C. Engels, K. J. Sher, J. Grenard, S. L. Ames and A. W. Stacy (2007). "Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model." *Pharmacol Biochem Behav* **86**(2): 263-283.

50 Wiers, R. W., C. Eberl, M. Rinck, E. S. Becker and J. Lindenmeyer (2011). "Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome." *Psychol Sci* **22**(4): 490-497.

51 Wiers, R. W., T. E. Gladwin, W. Hofmann, E. Salemink and K. R. Ridderinkhof (2013). "Cognitive Bias Modification and Cognitive Control Training in Addiction and Related Psychopathology: Mechanisms, Clinical Perspectives, and Ways Forward." *Clinical Psychological Science*.

52 Wiers, R. W., M. Rinck, M. Dictus and E. van den Wildenberg (2009). "Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele." *Genes Brain Behav* **8**(1): 101-106.

53 Wiers, R. W., M. Rinck, R. Kordts, K. Houben and F. Strack (2010). "Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers." *Addiction* **105**(2): 279-287.

54 Wiers, R. W. H. J. and A. W. Stacy (2006). *Handbook of implicit cognition and addiction*. Thousand Oaks, Sage Publications: 11-28.

- 55 Wiers, R. W. H. J. and A. W. Stacy (2006). Handbook of implicit cognition and addiction. Thousand Oaks, Sage Publications: 45-58.
- 56 Wiers, R. W. H. J. and A. W. Stacy (2006). Handbook of implicit cognition and addiction. Thousand Oaks, Sage Publications.
- 57 Wittchen, H.-U. and J. Hoyer (2011). Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer-Lehrbuch. Berlin, [u.a.], Springer: 701.
- 58 Wittchen, H.-U. and J. Hoyer (2011). Klinische Psychologie & Psychotherapie. Springer-Lehrbuch. Berlin, [u.a.], Springer: 751.
- 59 Wittchen, H. U., U. Wunderlich, S. Gruschwitz and M. Zaudig, Eds. (1997). SKID-I, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen, Hogrefe.
- 60 Worsley, K. J., S. Marrett, P. Neelin, A. C. Vandal, K. J. Friston and A. C. Evans (1996). "A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation." Hum Brain Mapp **4**(1): 58-73.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biopsychosoziales Modell der Abhängigkeit	2
Abbildung 2: Spiralprozess der Abhängigkeit.....	3
Abbildung 3: Gegenüberstellung gültiger Diagnoseschemata.....	5
Abbildung 4: Schematisches Funktionsprinzip des Explizit- und Implizitsystems	7
Abbildung 5: Arbeitsweise des impulsiven sowie reflektiven Systems	9
Abbildung 6: 2-Prozess-Modell der Abhängigkeit ergänzt um die neurobiologischen Korrelate	15
Abbildung 7: Typisches NIRS-Signal.....	22
Abbildung 8: Vereinfachte Darstellung der NIRS-Funktionsweise	23
Abbildung 9: 52-NIRS-Kanalmessanordnung des präfrontalen Cortex	24
Abbildung 10: Beispielbilder verwendeter alkoholassoziierter sowie nicht-alkoholassoziierter Stimuli	26
Abbildung 11: Beispielbilder verwendeter IAPS-Bilder (International Affective Picture System)	26
Abbildung 12: Ablauf eines Trials bei gezeigten Getränkebildern	29
Abbildung 13: Übersicht der Präferenzscoreberechnung sowie deren Interpretation bei Betrachtung alkoholassoziierter bzw. nicht-alkoholassoziierter Stimuli	34
Abbildung 14: Graphische Darstellung der Annäherungspräferenzscores des Orbitofrontalcortex gegenüber Abbildungen alkoholischer Produkte	43
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Annäherungspräferenzscores des dorsolateralen Präfrontalcortex gegenüber Abbildungen alkoholischer Produkte	46
Abbildung 16: Grafische Darstellung der errechneten Präferenzscores für bevorzugt gezeigtes Annäherungs- bzw. Vermeidungsverhalten	48
Abbildung 17: Signifikante Korrelation der Hirnaktivität.....	50
Abbildung 18: Zeitreihen für den oxygenierten Anteil des Hämoglobins (HbO ₂).....	53

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleiche zwischen Patienten (n=18) und gesunden Kontrollen (n=21) nach dem Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige (IDTSA-G).....	36
Tabelle 2: Demographische Angaben der Patienten- vs. Kontrollgruppe.....	38
Tabelle 3: Latenzanalyse der Peaks hämodynamischer Antworten	52

9. Abkürzungsverzeichnis

AAT	Approach-Avoidance-Task
ANOVA	Analysis Of Variance
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
CT	Computertomographie
DFMC	Dorsaler fronto-medianer Cortex
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalcortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Version
EEG	Elektroencephalographie
Fpz, T3, T4	Messpunkte des EEG
FDR	False Discovery Rate
GLM	General Linear Model
HbO ₂	oxygenierter Anteil des Hämoglobins
HbR	deoxygenierter Anteil des Hämoglobins
HRF	Haemodynamic Response Function
IAPS	International Affective Picture System
ICD-10	International statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10. Version
IDTSA-G	Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige
LPS	Leistungsprüfsystem
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
OFC	Orbitofrontalcortex
OPRM-1 Gen	Opioid Receptor Mu 1 Gen
ROI	Region Of Interest

RT	Reaktionszeit
SRC score	Stimulus Response Compatibility score
SVC	Small Volume Correction
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
WTS	Wald-Type Statistik

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. A. J. Fallgatter, ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen, bedanken für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können. Dies vor allem, weil es auch nach dem Weggang vom Universitätsklinikum Würzburg möglich war die Arbeit zu ihrem Abschluss zu bringen.

Mein Dank geht an Frau Dr. rer. nat. Lena Ernst für die Betreuung der Arbeit mit der geduldigen Beantwortung zahlreicher Fragen und vielen hilfreichen Anregungen.

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. phil. Ann-Christine Ehlis für die unkomplizierte Übernahme der verbleibenden Korrekturen und die überaus große Hilfsbereitschaft.

Der größte Dank geht an meine Familie und meinen lieben Ehemann ohne deren uneingeschränkte liebevolle Unterstützung weder Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wären. Ich konnte mir zu jeder Zeit eurem bedingungslosen, vor allem emotionalen Beistand sicher sein, was ich euch nie vergessen werde!