

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie,
Würzburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. J. Deckert

**Frontotemporale Hirnoxygenierung während Wortflüssigkeit
bei entgifteten Patienten mit Alkoholabhängigkeit:
Eine Untersuchung mit Nah-Infrarot Spektroskopie und
Elektromyographie des Musculus temporalis**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Thomas Bok
aus Wangen im Allgäu

Würzburg, Juli 2015.

Referent: Professor Dr. J.A. Fallgatter,
Korreferent: Professor Dr. M. Romanos
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2015

Der Promovend ist Arzt

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen:	6
1 Einleitung	1
1.1 Alkoholabhängigkeit	1
1.1.1 Situation in Deutschland.....	1
1.1.2 Diagnosekriterien.....	1
1.1.3 Auswirkungen der Alkoholabhängigkeit.....	5
1.2 Untersuchung der Hirnfunktion.....	6
1.2.1 Paradigma	6
1.2.2 Messinstrument.....	7
1.2.2.1 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS).....	7
1.2.2.2 Vergleich mit weiteren Untersuchungsmethoden	8
1.2.2.3 Zur Rolle der fNIRS gegenüber anderen Verfahren	9
1.2.3 Aktuelle Studienlage	9
1.2.3.1 Strukturelle Methoden (cCT, MRT).....	9
1.2.3.2 Funktionelle Methoden (fMRT, EEG, PET, TCD und fNIRS).....	10
1.2.4 Fragestellung	12
1.3 Untersuchung des Musculus temporalis	13
1.3.1 Der Schläfenmuskel „Musculus temporalis“.....	13
1.3.2 Messinstrument.....	15
1.3.3 Aktuelle Studienlage	15
1.3.4 Fragestellungen.....	17
1.4 Einfluss weiterer Faktoren.....	18
2 Material und Methoden	20

2.1	Stichproben.....	20
2.2	Datenerfassung	22
2.2.1	Fragebögen	22
2.2.2	Messinstrumente.....	25
2.2.2.1	Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS).....	25
2.2.2.2	Elektromyogramm (EMG)	28
2.2.3	Wortflüssigkeitsaufgabe	29
2.3	Datenanalyse.....	31
3	Ergebnisse	36
3.1	Verhaltensdaten	36
3.2	Funktionelle Daten	37
3.2.1	fNIRS.....	37
3.2.2	EMG	42
3.3	Korrelationen	44
4	Diskussion.....	48
4.1	Replikation der fNIRS-Studie	48
4.2	EMG	53
4.3	Weitere Korrelationen	57
5	Résumé und Ausblick.....	58
5.1	Résumé	58
5.2	Ausblick.....	58
6	Zusammenfassung	61
7	Anhang.....	66
8	Referenzen.....	71

Abkürzungen:

AC (1, 2, 3)	Aktivierungs-Segmente 1, 2, 3
ACQ	Engl. <i>Alcohol Craving Questionnaire</i> ; Test zur Bestimmung des Suchtdrucks (engl.: „ <i>craving</i> “)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ANOVA	Engl. <i>Analysis of Variance</i> (Varianzanalyse)
APA	Engl. <i>American Psychiatric Association</i>
AUDIT	Engl. <i>Alcohol-Use-Disorders-Identification Test</i> ; Test zur Bestimmung der Stärke des Alkoholmissbrauchs
BOLD-fMRI	Blood-Oxygen-Level-Dependent contrast functional magnetic resonance imaging
BL	Baseline-Segment
CAGE	Engl.: <i>Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener</i> ; Test zur Feststellung eines Alkoholmissbrauchs oder Abhängigkeit in der Vergangenheit
cCT	Kraniale Computertomographie
Cue reactivity	Stimulusantwort
DeoxyHb	Deoxygeniertes, sauerstoffarmes Hämoglobin
DSM-IV	Engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (4.Ausgabe; Diagnostisches und Statistisches Manual für psychische Störungen)
EMG	Elektromyographie
ERP	Event-related potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie
H ₀	Nullhypothese
ICD-10	Engl. <i>International classification of Diseases and Related Health Problems</i> (10.Ausgabe; Internationale Klassifikation der Krankheiten und Gesundheitsfolgen)
KA	Kontrollaufgabe (Wochentage)
LPS	Leistungsprüfsystem-Test

MALT-s	Münchener-Alkoholismus-Test; Test zur Bestimmung von Alkoholabhängigkeit
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatztest
OxyHb	Oxygeniertes, sauerstoffbeladenes Hämoglobin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RE (1, 2)	Ruhe-Segmente 1, 2
ROI	Engl. <i>Region of Interest</i>
VFT	Engl. <i>Verbal Fluency Task</i> (Wortflüssigkeitstest)
WHO	Engl. <i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisa)

1 Einleitung

1.1 Alkoholabhängigkeit

1.1.1 Situation in Deutschland

Die Alkoholabhängigkeit stellt eines der größten gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Probleme weltweit dar. Allein in der Bundesrepublik Deutschland konsumieren 9,5 Mio. Menschen Alkohol in gesundheitlich riskanter Form. Weiterhin gelten etwa 1,3 Mio. Menschen als alkoholabhängig. Dies teilte nach einer Mitteilung vom 21.11.2013 die Drogenbeauftragte der Bundesregierung mit. (<http://drogenbeauftragte.de/drogen-und-sucht/alkohol/alkohol-situation-in-deutschland.html>). Als gefährlich gilt der Konsum ab Überschreiten einer bestimmten täglichen Trinkmenge puren Alkohols (bei Männer: 24 g, bei Frauen: 16 g; zum Vergleich: ¼ Liter Wein (11 vol. %) entsprechen etwa 20 g). Die Alkoholabhängigkeit wird durch Kriterien sowohl psychischer als auch körperlicher Abhängigkeit definiert (siehe Abb. 1.1.1).

Weder der schadhafte Genuss noch die Alkoholabhängigkeit selbst, sind hierbei vielen Konsumenten bewusst. Ein durchaus unkritisch positiver, gesellschaftlicher Stellenwert dieser Droge, hohe Verfügbarkeit, niedrige Spirituosenpreise und nicht zuletzt die Verkennung dieser „Droge“ als solche tragen großen Anteil an dieser Problematik.

Neben gesundheitlichen leiden die Betroffenen auch unter sozialen Folgen. Zu kämpfen haben sie hierbei mit sozialer Isolation, familiären Differenzen mit erhöhter Bereitschaft zu häuslicher Gewalt, aber auch mit Leistungsabfällen am Arbeitsplatz bis hin zum Verlust desselben (Soyka 2001).

1.1.2 Diagnosekriterien

Zur Diagnose von „Abhängigkeitssyndrom“ und der schwächeren Form „Alkoholmissbrauch“ bzw. „schädlicher Gebrauch von Alkohol“ stehen zwei verschiedene Klassifikationsschemata zur Verfügung.

Die „Internationale Klassifikation der Krankheiten und Gesundheitsprobleme“ (ICD; engl. *International classification of diseases and related health problems*) wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben und ist derzeit in der 10. Fassung verfügbar (ICD-10). Im Kapitel „Psychische- und Verhaltensstörungen“ finden sich unter einer Einteilung mit dem Buchstaben „F“ die beiden Abstufungen dieser Krankheit aufgelistet. „F10.1“ steht hierbei für den „schädlichen Gebrauch von Alkohol“ und „F10.2“ für das „Abhängigkeitssyndrom“. Bei Erfüllung von 3 der 6 Diagnosekriterien in den letzten 12 Monaten besteht Abhängigkeit von der Substanz, für diese Kriterien zutreffen (siehe Tab.1.1.1).

Zur Diagnose des Abhängigkeitssyndroms müssen nach der ICD-10 drei oder mehr der folgenden Kriterien simultan erfüllt sein. Dann liegt in der Regel eine Abhängigkeitserkrankung vor:

1. Starker Wunsch oder Zwang

eine Substanz zu konsumieren oder etwas immer wieder zu tun. So verspürt ein alkoholkranker Mensch ein starkes Verlangen nach dem nächsten Schluck, der Nikotinsüchtige die Gier nach der nächsten Zigarette. Dieses Verlangen kann auch dann stark sein, wenn noch keine körperliche Abhängigkeit vorhanden ist, also keine körperlichen Symptome beim Entzug auftreten.

2. Abstinenzverlust

Aus der Unfähigkeit, den Konsum einer Droge zu kontrollieren, bzw. auf ein bestimmtes Verhalten zu verzichten, resultiert der Verlust zur Abstinenz. Das geht soweit, dass der suchtkranke Mensch selbst dann auf seine Drogen nicht verzichten kann, wenn die Sucht bereits schwere gesundheitliche oder soziale Konsequenzen hat. So gibt es starke Raucher, die trotz einer Herzerkrankung nicht auf Zigaretten verzichten, oder Menschen die weitertrinken, obwohl ärztliche Untersuchungen eindeutig ergeben haben, dass Ihre Gesundheit in Gefahr ist (z.B. erhöhte Leberwerte oder Leberzirrhose). Sie sind während der Arbeitszeit oder auch im Straßenverkehr alkoholisiert. Sie trinken weiter, obwohl Sie Probleme in der Familie / mit dem Partner haben oder der Alkohol der Grund eines drohenden Arbeitsplatzverlustes ist.

3. Kontrollverlust

Ein zweites Kennzeichen einer Sucht ist der Kontrollverlust. So ist beispielsweise ein Alkoholkranker kaum in der Lage zu kontrollieren, wann er trinkt, bzw. wann er mit dem Trinken aufhört und wie viel Alkohol er konsumiert. Ein Spielsüchtiger oder Kaufsüchtiger wird weiterspielen und einkaufen, auch wenn er es sich finanziell gar nicht mehr leisten kann.

4. Toleranzbildung

Menschen, die in eine Sucht schlitern, brauchen immer größere Mengen ihrer Droge um den gleichen Effekt zu erzielen. Der Körper gewöhnt sich an die Droge, der Konsum steigt. Das kann auch für Verhaltensweisen mit Suchtcharakter gelten, die häufig immer weiter ausufern. Ein Beispiel ist die Glücksspielsucht.

5. Entzugerscheinungen (Entzugssyndrom)

Die heftigsten Entzugerscheinungen treten beim Absetzen harter Drogen wie Heroin aber auch bei Alkoholikern beim Entzug auf. Sie reichen von verhältnismäßig leichten Symptomen wie Schwitzen, Frieren und Zittern bis hin zu starken Gliederschmerzen, Schlafstörungen, Halluzinationen und Kreislaufzusammenbrüchen. Da die Gier nach der Droge dabei ins Unermessliche wächst, ist ein Entzug aus eigener Willenskraft kaum zu schaffen.

Verhaltenssüchte oder -zwänge wie Spiel- oder Kaufsucht machen natürlich nicht körperlich abhängig wie Süchte, die auf dem Missbrauch von Substanzen basieren. Der Kick für den Suchtkranken beruht aber auf biochemischen Prozessen im Gehirn. Bleiben sie aus, können durchaus Entzugerscheinungen auftreten wie Nervosität, Aggressivität und der unwiderstehlichen Drang, das Suchtverhalten wieder auszuüben.

6. Rückzug aus dem Sozialleben

Wer in einer Sucht gefangen ist, verliert das Interesse an anderen Beschäftigungen. Hobbys, soziale Kontakte und selbst der Beruf werden vernachlässigt. Die Droge, sei sie nun eine Substanz oder ein bestimmtes Verhalten, wird zum Lebensmittelpunkt.

Tab. 1.1.1

Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10

(www.suchtselbsthilfe-wettenberg.de/ICD-10.pdf; web access: Februar 2011)

Das Manual „Diagnostisches und Statistisches Manual für psychische Störungen“ (DSM, engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*), aktuell in der 5. Ausgabe (DSM-V) von der *American Psychiatric Association* (APA) herausgegeben, findet vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika Anwendung. Hierbei unter Verwendung der „Substanzgebrauchsstörung“ (kodiert mit „305.00“) nicht mehr zwischen Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit unterschieden (Kiefer 2011). Hiernach besteht bei Erfüllung von 2 der 11 Diagnosekriterien (siehe Tab.1.1.2) in den letzten 12 Monaten eine Substanzgebrauchsstörung. Die schwere der Symptomatik lässt sich ferner in moderat (2-3 Kriterien) und schwer (4 Kriterien und mehr) unterteilen.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Wiederholter Konsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt2. Wiederholter Konsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme3. Wiederholter Konsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann4. Toleranzentwicklung gekennzeichnet durch Dosissteigerung oder verminderte Wirkung5. Entzugssymptome oder deren Vermeidung durch Substanzkonsum6. Konsum länger oder in größeren Mengen als geplant (Kontrollverlust)7. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche der Kontrolle8. Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum der Substanz sowie Erholen von der Wirkung9. Aufgabe oder Reduzierung von Aktivitäten zugunsten des Substanzkonsums10. Fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis von körperlichen oder psychischen Problemen11. <i>Craving</i>, starkes Verlangen oder Drang die Substanz zu konsumieren |
|--|

Tab. 1.1.2

Diagnosekriterien für eine Substanzgebrauchsstörung von Alkohol nach DSM-V (Kiefer 2011)

1.1.3 Auswirkungen der Alkoholabhängigkeit

Zwar ist die schädliche Wirkung von Alkohol allgemein bekannt, welche Gefahren hingegen der dauerhafte Konsum von Alkohol birgt, wissen viele Menschen nicht. Zu den akuten Rauserscheinungen zählen verlängerte Reaktionszeiten und erschwerte Koordination (Tagawa, Kano et al. 2000), aber auch verwaschene Sprache, Kontrollverlust und erhöhte Risikobereitschaft. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Einnahme von Alkohol zerebrale, hämodynamische Antwortfunktionen verzögert (Luchtmann, Jachau et al. 2010). Darüber hinaus werden zahlreiche wichtige Organsysteme wie Leber, Herz und Bauchspeicheldrüse, aber auch das Gehirn durch erhöhten Alkoholkonsum stark in Mitleidenschaft gezogen und in vielerlei Hinsicht auch langfristig beeinflusst. Bei Menschen mit jahrelanger Alkoholabhängigkeit entsteht ein Verlust insbesondere weißer (Substantia alba), jedoch auch grauer Hirnsubstanz (Substantia grisea) (Mechtcheriakov, Brenneis et al. 2007; Kopelman, Thomson et al. 2009; van Holst, de Ruiter et al. 2012). Dies wird neben der eigentlichen Alkoholtoxizität auch auf eine Mangel- oder Fehlernährung mit einem Defizit an Vitamin B1 (Thiamin) (Harper, Dixon et al. 2003) zurückgeführt. Maximalvariante dieses Vitaminmangels ist hierbei eine zerebrale Erkrankung, welche als gefürchtete Komplikation des langanhaltenden Alkoholmissbrauchs gilt, das „Wernicke-Korsakow-Syndrom“ („Korsakow-Syndrom“ und „Wernicke-Enzephalopathie“). Das „Korsakow-Syndrom“ äußert sich in einer Trias aus Amnesien (Gedächtnisstörungen), Lernschwierigkeiten und Konfabulationen (Erinnerungslücken werden mit vermeintlich erlebten Vorgängen gefüllt), für die „Wernicke-Enzephalopathie“ sind Verwirrtheit, Ophthalmoplegie (Augenmuskellähmung) und Nystagmus (unkontrollierte, rhythmische Bewegungen der Augen), sowie Ataxie (Bewegungs Koordinationsstörungen) die Hauptsymptome (Feinberg 1980). Strukturell schlägt sich dieses Krankheitsbild in Form einer Hirnatrophie nieder. Anfänglich ist der Kleinhirnoberwurm betroffen (Moselhy, Georgiou et al. 2001), bei fortgesetztem Alkoholkonsum zeigen die Patienten zusätzlich ein verändertes Wesen und Probleme im Planungs- und Handlungsdenken. Das Frontalhirn, mitverantwortlich für eben diese Prozesse, leidet dann ebenfalls unter diesem Schrumpfungsprozess (Geibprasert, Gallucci et al. 2010).

Um die hirnpfysiologischen Veränderungen frontaler Hirnregionen untersuchen zu können, wurde für die vorliegende Studie ein spezifisches Paradigma verwendet.

1.2 Untersuchung der Hirnfunktion

1.2.1 Paradigma

In vorliegender Studie konzentrierten wir uns auf neuronale Prozesse während Sprachproduktion. Wir verwendeten wie bereits Schecklmann (2007) und Dresler (2012) den aus der Neuropsychologie bekannten Wortflüssigkeitstest VFT.

In der vorliegenden Untersuchung messen wir frontotemporal gelegene Hirnareale.

Zur Erzeugung der in diesen Tests geforderten Wörter werden verschiedene Hirnregionen aktiviert: Der inferior-frontale Kortex, der prämotorische Kortex, der Gyrus cinguli, der Thalamus und die Basalganglien, wie in funktionellen Untersuchungen durch Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen werden konnte (Fu, Morgan et al. 2002; Basho, Palmer et al. 2007). Hierbei werden aufgabenbezogene, gesprochene Antworten mit präfrontalen Regionen assoziiert. Präfrontale gelegene Areale sind zuständig für die Antworthemmung, das Planungs- und Handlungsdenken sowie das Aufrechterhalten von Aufmerksamkeit (Fu, Morgan et al. 2002).

Ebenso bedeutsam für die Ausführung der vorliegenden Sprachaufgaben ist das Sprachverständnis, dessen Hauptaktivität in der ebenfalls im Untersuchungsgebiet liegenden temporalen Hirnregion (Wernicke-Sprachzentrum) stattfindet (Yue, Zhang et al. 2013).

Die Probanden bearbeiteten dabei zwei Subtypen dieses VFTs, einen phonologischen und einen semantischen. Im phonologischen Abschnitt werden dem Probanden Buchstaben genannt, woraus er Substantive (keine Eigennamen), beginnend mit dem jeweiligen Buchstaben bilden und laut aussprechen soll. Im semantischen Teil werden der Testperson Kategorien vorgegeben, wozu sie zugehörige Substantive aufzählen soll. Als Vergleichs- oder Kontrollaufgabe zu diesen Arbeits- oder Experimentalaufgaben mussten die Probanden nacheinander Wochentage aufzählen (Näheres siehe 2.3).

Der VFT eignet sich besonders gut für die Untersuchung präfrontaler Hirnprozesse, da bei dieser Aufgabe eine Reihe von aufgabenbezogenen Exekutivfunktionen in Anspruch genommen werden, nämlich erfolgreiche Initiierung, kognitives Umschalten und regelkonformes Verhalten (van Beilen, Pijnenborg et al. 2004).

1.2.2 Messinstrument

1.2.2.1 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)

Für die vorliegende Untersuchung verwendeten wir nah-infrarotes Licht. Damit können im blutversorgten Gewebe mit Hilfe der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) Konzentrationsänderungen von sauerstoffbeladenem (oxygeniertem)(OxyHb) und sauerstoffbefreitem (deoxygeniertem) Hämoglobin (DeoxyHb) gemessen werden. Das Licht wird hierbei mit Hilfe von Optoden durch menschliches Gewebe gesendet, um an anderer Stelle wieder gemessen zu werden. Es wurde sich hierbei zu Nutze gemacht, dass Licht bestimmter Wellenlänge (650 – 900 nm) die Schädeldecke und umliegendes Gewebe größtenteils ohne Absorption und Streuung durchdringt, während die beiden Chromophoren Oxy- und DeoxyHb dieses Licht in jeweils unterschiedlichen Wellenlängen absorbieren. Dieser Unterschied ist nun spektrophotometrisch messbar und gibt somit durch die Bestimmung der Sauerstoffversorgung indirekt Aufschluss über die Aktivität in der jeweiligen Hirnregion (siehe neurovaskuläre Kopplung, Kapitel 2.2.2.1). Die Erhöhung von OxyHb bei gleichzeitigem Abfall von DeoxyHb sind hierbei Indikatoren für Hirnaktivität (Obrig, Wenzel et al. 2000; Heeger and Ress 2002).

Wie 2004 von Fallgatter beschrieben, wird diese Methode bereits seit 1985 in unterschiedlichsten Fachgebieten, beispielsweise zur Bestimmung pränataler Oxygenierung bei Frühgeborenen (Watanabe, Maki et al. 1998) oder auch zum perioperativen Monitoring (Kirkpatrick 1997) eingesetzt.

Die fNIRS hat sich bei Untersuchungen dieser Art als adäquat und verlässlich erwiesen, sowohl für sensomotorische als auch für motorische Hirnarbeit (Plichta, Herrmann et al. 2006). Sie ist sehr sensitiv und erlaubt den Nachweis selbst geringer Oxygenierungsänderungen des Gehirns. Aufgabenspezifische Aktivierungsmuster sind mit den Ergebnissen alternativer, funktioneller Untersuchungen (BOLD-fMRT, PET)

vergleichbar (Kleinschmidt, Obrig et al. 1996; Fallgatter, Ehlis et al. 2004; Heinkel, Haeussinger et al. 2013). Es gibt Studien, welche belegen, dass die funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) bei hirnfunktionellen Untersuchungen für das hochauflösende BOLD-fMRT ein adäquater Ersatz sein kann, sofern die Fragestellung klar definiert, sowie ein ungünstiges Signal-Rauschverhältnis (siehe 1.2.2.3) minimiert wird (Huppert, Hoge et al. 2006; Cui, Bray et al. 2011).

Zur Messung hirnfunktioneller Veränderungen stehen weitere Verfahren zur Verfügung.

1.2.2.2 Vergleich mit weiteren Untersuchungsmethoden

Die BOLD-fMRT (*Blood-Oxygen-Level-Dependent contrast functional magnetic resonance imaging*) nutzt einen Parameter, abhängig von der Sauerstoffsättigung von Blut, zur nicht-invasiven Darstellung von funktionell aktivierten, zerebralen Arealen (Kleinschmidt 1996). Hierbei wird sich der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem gegenüber deoxygeniertem Hämoglobin bedient, dem sogenannten BOLD-Kontrast.

Die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) kann mit Hilfe von markiertem Wasser (H₂O-PET) regionalen Blutfluss darstellen (Villringer, Minoshima et al. 1997).

Mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) steht ein weiteres, valides bedside-Verfahren zur Verfügung. Hierbei lässt sich durch Messung von Blutfluss in großen, hirnversorgenden Arterien ebenso indirekt auf Hirnaktivität schließen (Hirth, Obrig et al. 1997). Durch die Ermöglichung der Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse, aber auch aufgrund der einfachen Handhabung sowie niedrigem finanziellen Aufwand hat sich dieses Verfahren bereits seit Längerem im klinischen Alltag etabliert. Die Diagnostik der Carotisstenose sowie weiterer zerebrovaskulärer Erkrankungen sind Hauptanwendungsgebiete (Vernieri, Rosato et al. 1999).

Zudem gibt es mit der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Computertomographie (CT) valide Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Hirngewebsvariation auf struktureller Ebene. Bewegungen seitens der Probanden

können hierbei starken Einfluss auf das Ergebnis haben, hingegen zeigt sich die fNIRS hinsichtlich solcher Artefakte relativ unempfindlich.

1.2.2.3 Zur Rolle der fNIRS gegenüber anderen Verfahren

Die Untersuchung durch fNIRS wird von den Probanden gut akzeptiert, auch bei psychiatrischen Patienten ist die Verwendung problemlos möglich (Fallgatter, Roesler et al. 1997). Das Messverfahren kann hierbei in bequemer, sitzender Position ohne Notwendigkeit einer Kopffixierung durchgeführt werden. Die Untersuchung erzeugt keine Geräusche durch laute Epi-Sequenzen, ist dadurch besonders gut für psychiatrisch auffällige, durch Unruhe belastete Patienten oder solche mit Phobien geeignet. Zudem ist die Artefaktempfindlichkeit vergleichsweise gering, auch motorische Störfaktoren wie beispielsweise beim Sprechen, haben wenig Einfluss auf die Messung (Schecklmann, Ehli et al. 2010).

Langzeitschäden wie beispielsweise durch radioaktive Tracer mit Strahlenschäden bei alternativen Untersuchungsmethoden sind nicht zu erwarten.

Nachteile der fNIRS sind die geringe Eindringtiefe der Messung. So werden überwiegend kortikale, oberflächennahe Hirnareale gemessen (Okada, Firbank et al. 1995; Hirth, Obrig et al. 1996; Hock, Villringer et al. 1997; Firbank, Okada et al. 1998). Verantwortlich hierfür sind die geringe räumliche und zeitliche Auflösung sowie das ungünstige Signal-Rausch-Verhältnis (Fallgatter 2004).

1.2.3 Aktuelle Studienlage

1.2.3.1 Strukturelle Methoden (cCT, MRT)

Zahlreiche Studien belegen eine strukturelle Veränderung des Gehirns bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Hierbei stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Schon Ende der 70er Jahre konnten strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit unter Verwendung der kranialen Computertomographie (cCT, engl. *cranial computed tomography*) ausgemacht werden (Gotze, Kuhne et al. 1978; Dano and Le Guyader 1988). Kortikale, ventrikuläre sowie zerebelläre Hirnatrophie stellte sich hierbei dar (Wilkinson 1982).

Diese Untersuchungsmethode wurde in ihrer Bedeutung für die Feststellung zerebraler Strukturveränderungen jedoch bald durch die Magnetresonanztomographie (MRT) abgelöst. Durch Ausbleiben von Strahlenbelastung bei verbessertem Auflösungsvermögen ist die MRT- der CT-Untersuchung bei Fragen nach strukturellen Hirnveränderungen bis heute überlegen.

Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit konnten durch MRT-Untersuchungen atrophische Veränderungen in Frontalhirn, Kleinhirn, den medialen Temporallappen sowie im Hippocampus nachgewiesen werden (Matsui, Sakurai et al. 2012).

1.2.3.2 Funktionelle Methoden (fMRT, EEG, PET, TCD und fNIRS)

Mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (BOLD-fMRT, siehe 1.2.2) konnten unter Verwendung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber gesunden Kontrollen veränderte Aktivitätsmuster präfrontaler Regionen nachgewiesen werden (Pfefferbaum, Desmond et al. 2001; Tapert, Brown et al. 2004). Nach Präsentation von visuellen Objekten mussten die Probanden bei Wiedererkennung bzw. passender Objekt-Raum-Zugehörigkeit einen Knopf betätigen. Während bei der gesunden Kontrollgruppe die Hauptaktivität im präfrontalen Kortex (einbezüglich der Brodmann-Areale 9, 10, 45) zu verzeichnen war, wies die Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit eine reduzierte bilaterale sowie dorsolaterale, präfrontale Kortexaktivierung mit Verschiebung in weiter posterior und inferior gelegene Areale (Brodmann-Areal 47) auf.

Unter Einsatz von EEG (Elektroenzephalogramm) können physiologische Hirnaktivitätsmuster unter Verwendung bestimmter, alkoholbezogener Stimuli (Engl. *alcohol-related cue's*) untersucht werden. Durch Halten, Riechen oder Sehen eines bestimmten Alkoholgetränks wird eine entsprechende Stimulusantwort (Engl. *cue reactivity*) provoziert (Thomas, Drobles et al. 2005). Diese cue reactivity kann nun

neben einer Speichelflussmessung auch auf elektrophysiologischer Ebene durch EEG-Messungen von sogenannten event-related potentials (ERP's) gezeigt werden.

Dabei wies eine Studie (Herrmann, Weijers et al. 2001) nach, dass die cue reactivity bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber Kontrollpersonen mit gemindertem bzw. keinem Alkoholkonsum stark erhöht ist.

Funktionelle Untersuchungen ohne alkoholbezogene Reize sind bis dato jedoch selten. Hierbei bietet sich die PET-Untersuchung (siehe 1.2.2) zur Erfassung funktioneller Veränderungen an. Sie misst ebenso regionalen Blutfluss und zeigt im Gegensatz zur BOLD-fMRT eine hohe Parameter-Spezifität (Villringer, Minoshima et al. 1997).

Die fNIRS bietet der PET-Untersuchung gegenüber als nicht-invasive, optische Methode mehrere Vorteile (Perrey 2008). Sie ist einfach in der Handhabung, nebenwirkungsfrei und reliabel. Das Messinstrument ist günstiger in Anschaffung, Unterhaltung und Anwendung. Im Vergleich zur PET erzeugt nah-infrarotes Licht keine Strahlenbelastung und bietet höheres, insbesondere zeitliches Auflösungsvermögen (Villringer, Minoshima et al. 1997), was die Verlaufsbeurteilung hirnpysiologischer Abläufe durch PET qualitativ eindeutig limitiert.

Studien über Effekte von Alkohol auf die Hirnsubstanz unter Verwendung von PET sind zahlreich. Zum einen ist eine Störung des Glukosestoffwechsels unter akutem Alkoholeinfluss bewiesen (Volkow, Kim et al. 2013). Weitere Studien weisen bei Alkoholentzugspatienten gegenüber entsprechenden Kontrollprobanden durch Nachweis von verzögertem Sprachgedächtnis (Lingford-Hughes, Reid et al. 2012) und insgesamt verringertem Glukosestoffwechsel (Wik, Borg et al. 1988) auf einen signifikanten Hirnfunktionsverlust bei Alkoholpatienten hin.

Unter Verwendung funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) gibt es einzelne Studien zur Untersuchung hirnfunktioneller Abläufe insbesondere präfrontaler Hirnareale ohne den Einsatz direkter Alkoholstimuli (Schecklmann, Ehli et al. 2007; Dresler, Schecklmann et al. 2012). Hierbei wiesen Probandengruppen von Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber gesunden Kontrollgruppen veränderte Aktivitätsmuster in Ausmaß und auch zerebraler Position der Hirnaktivität auf. Abermals war eine Verlagerung der Aktivitätsareale in weiter posterior und inferior gelegene Areale bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu verzeichnen.

1.2.4 Fragestellung

Der VFT spiegelt sich in fNIRS-Messungen in Form von Aktivität hauptsächlich in präfrontalen Hirnregionen wieder.

In unserer Studie wurden 15 entgiftete Patienten mit Alkoholabhängigkeit und 15 vergleichbare, gesunde Kontrollen während der Ausführung der Wortflüssigkeits- und Kontrollaufgaben mit fNIRS bezüglich ihrer präfrontalen Hirnoxxygenierung gemessen. Die Versuchsanordnung entsprach hierbei bezüglich Paradigma und verwendetem Messinstrument den Studien von Schecklmann (Schecklmann, Ehliis et al. 2007) und auch Dresler (Dresler, Schecklmann et al. 2012). In die Studie von Dresler flossen 8 der hier untersuchten und gemessenen Patienten ein. In diesen Studien konnte vermehrte Aktivität während der Wortflüssigkeitsaufgaben gegenüber den Kontrollaufgaben gemessen werden, wobei die Aktivität im phonologischen Teil am größten war, wie auch bereits in früheren Studien für den VFT beschrieben (Fallgatter, Roesler et al. 1997; Kubota, Toichi et al. 2005).

Wir erwarteten deshalb höhere Anstiege von OxyHb bzw. stärkeres Abfallen von DeoxyHb während der Wortflüssigkeitsaufgaben gegenüber den Kontrollaufgaben. So leitet sich die 1. Hypothese wie folgt ab:

1. **Hypothese:** Beide Gruppen zeigen in den Testaufgaben höhere Aktivierung als in den jeweiligen Kontrollaufgaben.

$H_0(1)$: Hirnaktivierung (Testaufgaben) = Hirnaktivierung (Kontrollaufgaben)

$H_1(1)$: Hirnaktivierung (Testaufgaben) \neq Hirnaktivierung (Kontrollaufgaben)

Eine Ablehnung der 1. Nullhypothese ($H_0(1)$) würde eine unterschiedliche Aktivierung während den beiden Aufgaben bestätigen.

Bei Schecklmann et al., (2007) und Dresler et al., (2012) wiesen die entgifteten Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber den Kontrollen weniger Aktivität in der phonologischen VFT auf. Beide VFTs werden auf einen Gruppenunterschied

untersucht. Es wird erwartet, das Ergebnis der beiden Studien reproduzieren zu können. Daraus lassen sich die nächsten beiden Hypothesen ableiten:

Hypothese 2a/ 2b: Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen verminderte präfrontale Hirnaktivität im phonologischen (Hypothese 2a) bzw. im semantischen (Hypothese 2b) Teil des Wortflüssigkeitstests.

H_0 -(2a/b): Hirnaktivierung (Entgiftete) = Hirnaktivierung (Kontrollen)

H_1 -(2a/b): Hirnaktivierung (Entgiftete) \neq Hirnaktivierung (Kontrollen)

Eine Ablehnung der 2. Nullhypothese würde eine veränderte Aktivierung der Kontrollgruppe für die phonologische (H_0 (2a)) bzw. semantische (H_0 (2b)) VFT belegen.

1.3 Untersuchung des Musculus temporalis

1.3.1 Der Schläfenmuskel „Musculus temporalis“

In der vorliegenden Aufgabe sprechen die Testpersonen aktiv Wörter aus. Um dies zu realisieren, werden verschiedene Muskeln eingesetzt, unter anderem der Schläfenmuskel „Musculus temporalis“ (siehe Abb.1.1). Hauptfunktion dieses Muskels ist es, den Kiefer zu schließen (Ferrario, Sforza et al. 2000), aktiviert wird er beim Kauen, bei Angespanntheit im Allgemeinen und eben auch beim Sprechen (Burnett, Fartash et al. 2000).

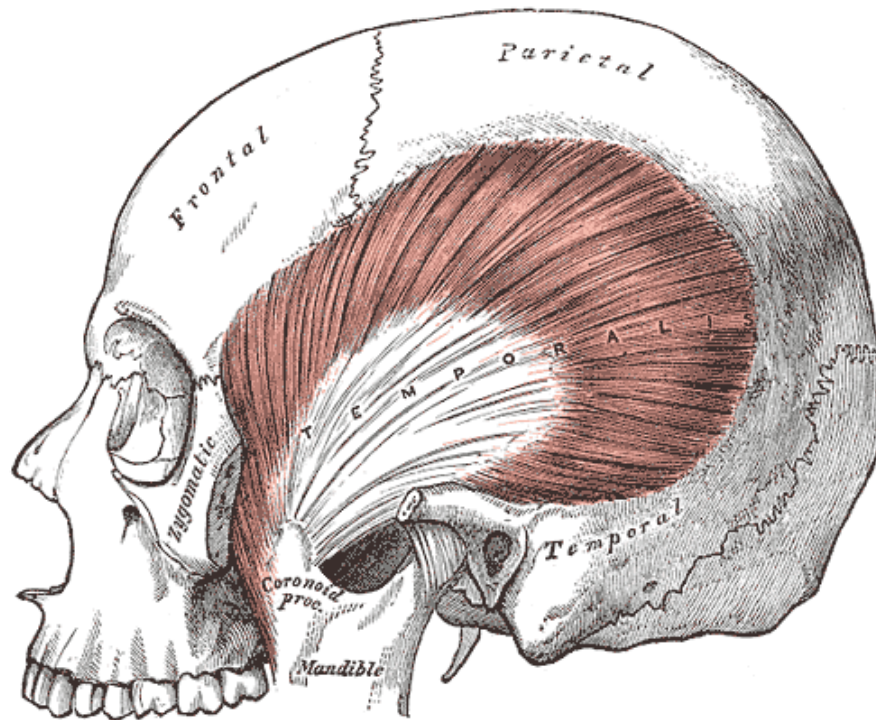


Abb. 1.1 Position des Musculus temporalis.

Ausdehnung des Musculus temporalis. Er setzt am Processus coronoideus und an der Crista temporalis des Unterkiefers an. Seinen Ursprung hat er an der Fossa temporalis (seitlich am Schädel) und an der Fascia temporalis (Schläfe). (Quelle: *20th U.S. edition of Gray's Anatomy of the Human Body, originally published in 1918, © BartelBy*)

Bei der hier verwendeten Messmethode durch die fNIRS werden präfrontale Hirnregionen mit Hilfe einer am Kopf angebrachten Optodenhaube untersucht, in der die Sender und Empfänger von nah-infrarotem Licht eingebettet sind. Diese Regionen befinden sich, projiziert auf die Oberfläche des Schädels, auf einer Ebene mit dem Schläfenmuskel. Der Muskel bedeckt die zu untersuchenden Strukturen folglich wie eine Art Schirm und befindet sich somit in unserem untersuchten Gebiet.

Durch fNIRS-Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Muskeln bei Aktivität einen erhöhten Sauerstoffverbrauch aufweisen, sowohl bei kontinuierlichen (Ferrari, Mottola et al. 2004) als auch bei kurzzeitigen Kontraktionen (Cettolo, Ferrari et al. 2007).

Studien haben gezeigt, dass fNIRS-Messungen an Muskelgewebe mit Messungen durch BOLD-fMRT (siehe 1.2.2.2) vergleichbar sind (Towse, Slade et al. 2011).

1.3.2 Messinstrument

Zur Messung der Muskelaktivität benutzen wir die Elektromyographie (EMG), welche erhöhte Aktivität durch einen Anstieg der „*Root Mean Square*“ (Quadratisches Mittel) oder durch Verwendung eines rektifizierten Signals abbildet (Castroflorio, Farina et al. 2005; Piancino, Farina et al. 2005; Okura, Kato et al. 2006). „Rektifiziertes Signal“ bezeichnet hierbei die Umwandlung des um einen Hochpassfilter bereinigten EMG-Signals in einen messbaren Betrag (Schelter 2003).

Unter Elektromyographie versteht man das visuelle Darstellen von elektrischer Aktivität in einem Muskel. Es spiegelt Beanspruchung, Belastung und Ermüdung des Muskels und somit die jeweilige Muskelaktivität wider (Einars 1979).

1.3.3 Aktuelle Studienlage

Die fNIRS-Untersuchung gilt, im Besonderen für die Messung während gesprochener Sprache, als relativ unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten (Fallgatter, Ehlis et al. 2004; Okamoto, Dan et al. 2004; Suto, Fukuda et al. 2004). Untersuchungen, welche nach dem Einfluss umliegenden Gewebes und deren Blutversorgung forschen, sind bis heute jedoch rar.

So wurde gezeigt, dass Änderungen des Blutdrucks starken Einfluss, sowohl auf intra- als auch auf extrakranielle Durchblutung und somit auf das fNIRS-Signal haben können (Minati, Kress et al. 2011).

Zudem können Blinzeln, verschiedene Halsbewegungen und starkes Beißen Artefakte hervorrufen (Suto 2004). Das sogenannte „physiologische Rauschen“ (Fallgatter 2004), der Einfluss verschiedener Artefakte auf fNIRS-Untersuchungen, ist bekannt, nur besteht Unklarheit ob der Stärke sowie der Auswirkung dieser Störfaktoren.

Schecklmann untersuchte 2010 erstmals den Einfluss des Musculus temporalis auf Hirnoxygenierung während Wortflüssigkeit und verwendete dazu fNIRS (Schecklmann, Ehliis et al. 2010).

Hierbei wurden 16 gesunde, junge Probanden zwei Experimenten unterzogen. Mit Hilfe von EMG wurde die Muskelaktivität des Musculus temporalis während Durchführung verschiedener VFTs gemessen. In Experiment eins wurde phonologische Wortflüssigkeit gegenüber dem Aufzählen von Wochentagen untersucht. In einem zweiten Experiment mussten die Testpersonen einen semantischen VFT bearbeiten. Die Antworten waren hierbei jedoch abwechselnd mündlich und schriftlich zu geben, hiermit sollte die beim Sprechen notwendige Muskelaktivierung und somit Oxygenierung auf dessen Einfluss auf die Messung durch fNIRS untersucht werden.

In der fNIRS-Messung stellten sich für den phonologischen und den semantischen Teil ähnliche, gegenüber den Kontrollaufgaben (Wochentage) vermehrte Oxygenierung und entsprechend Aktivität in präfrontalen Regionen dar. Im zweiten Experiment zeigte sich zwar ein höheres EMG-Signal bei gesprochenem Wort, dieser Unterschied manifestierte sich jedoch nicht in der durch fNIRS gemessenen Oxygenierung. Das EMG-Signal war während den Wortflüssigkeitsaufgaben gegenüber den Kontrollaufgaben höher. Dies führte Schecklmann auf die erhöhte Anspannung während den Aufgaben mit höherem Schwierigkeitsgrad zurück. Ebenso war das fNIRS-Signal bei geschriebenem, größer als bei gesprochenem Wort, insbesondere in der linken Hemisphäre. Dies wiederum führte man auf die Aktivierung des zur Ausführung der manuellen Tätigkeit (Schreiben) einzusetzenden, linken, präfrontalen Motorkortex zurück. Darüber hinaus konnten keine systematischen Assoziationen zwischen den Signalen von fNIRS und EMG nachgewiesen werden.

Somit stellten die Autoren schlussendlich fest, dass bei der Untersuchung präfrontaler Hirnregionen durch fNIRS tatsächlich überwiegend Hirn- und nicht Muskelaktivität gemessen wird. Der Muskel stellte diesbezüglich zwar ein Artefakt dar, die Hirnaktivitätsuntersuchung wurde jedoch nicht verfälscht.

1.3.4 Fragestellungen

Wir erwarten mit unserer Untersuchung keinen Einfluss des Musculus temporalis auf die Messung von fNIRS festzustellen. Unterschiede der Muskelaktivität, wie in vorbeschriebener Studie (Schecklmann, Ehlis et al. 2010), sind jedoch möglich. Wir erwarten bei den Probanden während den VFTs in der jeweiligen Arbeits- gegenüber der Kontrollaufgabe vermehrte Muskelaktivität. Somit leitet sich folgende Hypothese ab:

Hypothese 3: Die Muskelaktivität zwischen den jeweiligen Arbeits- und den zugehörigen Kontrollaufgaben unterscheidet sich.

H_0 (3)- Muskelaktivität (Testaufgaben) \neq Muskelaktivität (Kontrollaufgaben)

H_1 (3)- Muskelaktivität (Testaufgaben) = Muskelaktivität (Kontrollaufgaben)

Eine Ablehnung der 3. Nullhypothese (H_0 (3)) würde eine vergleichbare Muskelaktivierung während der Durchführung der Testaufgaben belegen.

Im Hinblick auf einen Vergleich zwischen den beiden Probandengruppen interessieren uns folgende Fragestellungen: Messen wir auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit tatsächlich Hirn- und nicht Muskelaktivität? Sind Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit gesunden Kontrollgruppen vergleichbar?

Hypothese 4: Die Muskelaktivität zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe.

H_0 (4)- Muskelaktivität (Patientengruppe) = Muskelaktivität (Kontrollgruppe)

H_1 (4)- Muskelaktivität (Patientengruppe) \neq Muskelaktivität (Kontrollgruppe)

Eine Ablehnung der 4. Nullhypothese (H_0 (4)) würde veränderte Muskelaktivierung im Vergleich beider Gruppen belegen.

In sämtlichen Untersuchungen würde im Falle einer Ablehnung der Nullhypothese in nachfolgenden Posthoc-Tests überprüft, ob es sich bei vorhandenem signifikantem Unterschied um Mehr- oder Minderaktivierungen handelt.

Im dritten und letzten Abschnitt unserer Untersuchung beschäftigen wir uns mit den Auswirkungen mehrerer, verschiedener Variablen auf die fNIRS-Messung. Hierzu wurde auf Interaktion von fNIRS- und EMG-Daten mit verschiedenen Parametern hin untersucht, indem Korrelationen berechnet wurden.

So wurde auf systematische Assoziation zwischen fNIRS und EMG hin untersucht, um Hypothese 2 belegen oder gegebenenfalls auch falsifizieren zu können.

Die Frage, ob fNIRS also auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit tatsächlich Hirnaktivität misst, und ob die Ergebnisse der beiden Gruppen somit vergleichbar sind wird damit näher untersucht. Stammt die durch fNIRS gemessene, verringerte Aktivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit von einer verringerten Muskelantwort? Diese Analyse prüft fNIRS auf den Einfluss von Artefakten und somit auf dessen Validität.

1.4 Einfluss weiterer Faktoren

Weiterhin wurden die beiden abhängigen Messvariablen (EMG- und fNIRS-Aktivität) auf Korrelationen mit den Verhaltensdaten, also der Wortproduktion in den einzelnen Bedingungen getestet. Hierbei wurde fNIRS mit mehreren Parametern korreliert, welche allein die Patientengruppe betreffen. Diese waren „Dauer der Abstinenz“ (vergangene Tage seit Beginn der Entgiftung bis zur Messung), „Dauer der Alkoholabhängigkeit“ und die Ergebnisse zweier Fragebögen, welche die Stärke der Alkoholabhängigkeit und des aktuellen Suchtverlangens (Engl. *craving*) widerspiegelten. Damit wurde überprüft, inwiefern sowohl Dauer und Stärke der Abhängigkeit als auch die Stärke des *cravings* einen Einfluss auf die fNIRS-Messung haben könnten.

Abschließend wurde das Zigarettenkonsumverhalten mit den fNIRS-Daten korreliert. Es hat sich gezeigt, dass Nikotin bereits bei erwachsenen Gelegenheitsrauchern die Hirnoxygenierung verschlechtert (Rubinstein, Luks et al. 2011). Rauchen zeigt hierbei negative Auswirkungen auf die Mikrozirkulation (Siafaka, Angelopoulos et al. 2007).

Verminderte Hirnfunktion zeigt sich jedoch größtenteils in posterioren Hirnarealen (Bauer, Dick et al. 2010). Somit soll untersucht werden, ob bei unserer Messung systematische Assoziationen zum Zigarettenrauchen bestehen und ob dies gegebenenfalls unsere Ergebnis beeinflussen könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Stichproben

Untersucht wurden 15 Patienten mit Alkoholabhängigkeit, welche bereits seit über 8 Tagen stationär einer Entgiftungstherapie in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg unterzogen waren. Zuvor waren diese Patienten im Sinne des Klassifikationssystems „DSM IV“ für eine durchschnittliche Dauer von 16,1 Jahren bei einer Spanne von 2 bis 32 Jahren alkoholabhängig. Daten von 8 dieser 15 Patienten flossen in eine parallele Studie zum Thema “ Präfrontale Oxygenierung in unterschiedlichen Phasen qualifizierter Entzugsbehandlung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit“ (Dresler, Schecklmann et al. 2012) ein.

Dazu wurden 15 passende, gesunde Kontrollpersonen untersucht, welche in Alter, Geschlecht und Bildungsstand den getesteten Patienten entsprachen (siehe Tab.2.1). Beide Versuchsgruppen waren rechtshändig und deutschsprachig. Einzig im Konsum von Nikotin unterschieden sich die Gruppen signifikant, die Patientengruppe zeigte hierbei einen größeren Zigarettenverbrauch (siehe Tab.2.1). Probanden mit nachgewiesener Gefäßerkrankung wurden zur Minimierung durchblutungsbezogener Artefakte nicht getestet. Die Vergleichsgruppe zeigte keine schweren internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, wohingegen neun Entgiftungspatienten psychiatrische Komorbiditäten aufwiesen. Dabei litten sieben Patienten an einer depressiven Störung, einer davon zusätzlich unter dem Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätssyndrom. Zwei der Patienten mit depressiver Störung waren während der Messung als suizidal eingestuft. Ein Patient wies eine Angststörung auf und ein Weiterer litt unter einer Borderline-Persönlichkeitsstörung. 13 Patienten standen während der Messung unter Medikamenteneinfluss, wobei zum Großteil Antipsychotika sowie Antidepressiva, aber auch Betablocker, Diuretika und ACE-Hemmer zum Einsatz kamen. Zur Unterdrückung eines bei Patienten im Alkoholentzug auftretenden Delirium tremens, welches eine solche Untersuchung aufgrund eines möglicherweise veränderten Bewusstseinszustands stören könnte, wurden acht Patienten mit Clomethiazol, einem stark sedierenden Antikonvulsivum behandelt, welches die Patienten für durchschnittlich 4,75 (Minimum 1, Maximum 10)

Tage einnahmen. Die Messungen fanden möglichst kurz vor den Entlassungen statt, um den Einfluss der Alkoholintoxikation selbst sowie Nebenwirkungen der Entgiftungsbehandlung zu minimieren. Somit erfolgte die Untersuchung 18,3 Tage (Minimum 8, Maximum 28) nach Aufnahme, im Falle der Anwendung von Clomethiazol 15,8 Tage (Minimum 7, Maximum 28) nach Absetzen dieses Medikamentes. Initial wurden 25 Probanden pro Gruppe gescreent, aufgrund von Mess- und Aufzeichnungsfehlern (drei Probanden) sowie schlechter Mitarbeit (zwei Probanden) mussten in der Patientengruppe die Messdaten von 5 untersuchten Probanden verworfen werden. Wegen mangelnder Vergleichbarkeit bezüglich der in einem Fragebogen getesteten IQ- und Wortschatzleistung konnten die Daten von jeweils 5 weiteren Probanden nicht berücksichtigt werden, sodass die Gruppen auf jeweils 15 Probanden, bestehend aus jeweils 9 Männern und 6 Frauen, dezimiert wurde. Jeweils drei Testpersonen pro Gruppe besitzen Hochschulreife. Die Untersuchungsgruppe hatte ein Altersspektrum von 26 bis 59 Jahren, auch hierbei unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (siehe Tab.1). Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission (Votumsnummer: 138/ 06) der Universität Würzburg genehmigt und waren im Einklang mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki. Nach detaillierter mündlicher sowie schriftlicher Darlegung von Versuchsablauf sowie verwendeter Technik, willigten sämtliche Teilnehmer in schriftlicher Form in die Untersuchung ein („informed consent“).

Tab.1: Auflistung und Gegenüberstellung sämtlicher Merkmale, welche der Vergleichbarkeit zwischen den beiden Probandengruppen dienen.

Variablen	Patienten (N = 15)	Kontrollen (N = 15)	T	df	p
Alter	45,7 ± 9,4	44 ± 10,2	-0,484	28	0,632
Händigkeitsscore	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,2	-0,871	28	0,391
Zigaretten pro Tag	14,7 ± 10,8	3,3 ± 6,4	-3,519	28	0,002*
LPS (Punkte)	24,5 ± 5,0	26,7 ± 5,1	1,202	28	0,239
MWT-B (Punkte)	29,3 ± 6,1	31,3 ± 4,1	1,051	28	0,302
MWT-B (IQ)	112,4 ± 16,9	117,9 ± 13,0	0,995	28	0,328
AUDIT	28,2 ± 6,6	3,2 ± 3,1	-12,157	27	<0,001*
CAGE	3,1 ± 1,3	0,07 ± 0,3	-9,038	27	<0,001*
MALT	18,6 ± 4,3	0,5 ± 0,8	-16,049	27	<0,001*
ACQ	1,8 ± 0,9	1,1 ± 0,2	2,861	28	0,008*
Komorbidität (ja/nein)	9 / 6	0 / 15			
Einnahme Clomethiazol (d)	4,8 ± 3,6				
Messung nach Clomethiazol (d)	15,8 ± 6,1				
Messung nach Aufnahme (d)	18,3 ± 5,6				
Erkrankungsdauer (Jahre)	16,1 ± 9,4				

* signifikant;

T = T-Wert für die Mittelwertgleichheit;

d = Tage

df= Freiheitsgrade;

p = p-Wert (2-seitig);

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Fragebögen

Vorab bekamen beide Versuchsgruppen neben der bereits erwähnten Aufklärung (siehe Anhang A-1) und einem Bogen zur Erfassung der personellen Daten mehrere Fragebögen zur Bearbeitung.

Um eine Aussage über verbale Intelligenz und grundlegende kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden treffen zu können, bearbeiteten beide Gruppen den Mehrfachwahl-Wortschatztest „MWT-B“ (Lehrl, Triebig et al. 1995).

Der Test besteht aus 37 Wortreihen, in denen es gilt, aus jeweils fünf vorgegebenen Substantiven herauszufinden, welches der Wörter wirklich existiert. Die übrigen vier Wörter sind dabei frei erfunden.

Zusätzlich bearbeiteten sie einen sogenannten „Leistungsprüfungssystem“-Test (LPS, (Horn 1983)). Der LPS-Test ist ein umfassender Test zur Abschätzung von Intelligenz und besteht aus 15 Untertests. Einer davon (Untertest 3/ Form A) wurde hier angewandt und ist zur Erfassung des schlussfolgernden Denkens geeignet. Der Proband muss hierbei Gesetzmäßigkeiten erkennen. Aus einer Reihe von Figuren muss er jene benennen, welche nicht der Gesetzmäßigkeit folgen (Beispiel: Dargestellt sind immer kleiner werdende Kreise. An einer Position ist der nachfolgende Kreis gleich groß, die Figur bricht die Gesetzmäßigkeit und ist damit das gesuchte Objekt). 42 solcher Figurenreihen gilt es in einer vorgegebenen Zeit von 6 Minuten soweit und gut wie möglich zu bearbeiten.

Bei beiden Intelligenztests erzielten die Gruppen vergleichbare Ergebnisse (siehe Tab. 1). Verschiedene Fragebögen, welche sich auf das Suchtverhalten in Bezug auf Alkohol beziehen, wurden nach der Untersuchung ausgehändigt und von sämtlichen Teilnehmern bearbeitet.

So füllten beide Gruppen den CAGE-Test (jeder der 4 Buchstaben steht für 1 Kriterium (engl.: *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener*) (Buchsbaum, Buchanan et al. 1991) mit gezielten Fragestellungen bezüglich der Stärke der Alkoholabhängigkeit aus.

Der CAGE-Test ist ein sehr kurzer, effektiver Test als Hinweis, ob bei dem Untersuchten jemals Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit bestand (Buchsbaum, Buchanan et al. 1992). Er kann dabei jedoch weder Aufschlüsse darüber geben, ob es sich um einen starken oder schwachen Trinker handelt, noch ob das problematische Trinken aktuell besteht oder in der Vergangenheit bestand (Adams, Barry et al. 1996; Bradley, McDonnell et al. 1998).

Zur Erfassung der Trinkgewohnheit in Menge pro Zeitabschnitt wurde der Münchner-Alkoholismus-Test (MALT-S)(Feuerlein, Ringer et al. 1979) herangezogen.

Hierbei werden 24 Fragen zu alkoholsuchtbezogenen Symptomen sowie Verhalten und Suchtdruck gestellt, welche mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind. Bei 11 oder mehr positiven Antworten ist eine Alkoholabhängigkeit zu vermuten (Feuerlein 1979).

Um eine Selbstbeurteilung der Probanden bezüglich deren Alkoholsuchtverhaltens zu ermitteln, bediente ich mich eines „AUDIT“(engl. *Alcohol-Use-Disorders-Identification Test*), welcher als Screening-Instrument für Alkoholabhängigkeit dient (Yersin and Ganzoni 1992). Dieser Test erforscht mit 10 Fragestellungen bezüglich der Trinkgewohnheit, wie häufig alkoholbezogene Vorfälle sind.

Der AUDIT erkennt somit den aktiven Alkoholmissbrauch und kann zwischen verschiedenen Stärkegraden des Alkoholkonsums unterscheiden (Nehlin, Fredriksson et al. 2011). Er kann dabei Auskunft über die Intensität der Trinkgewohnheit starker Trinker geben (Bradley, McDonell et al. 1998).

Darüber hinaus bearbeiteten sämtliche Probanden einen „ACQ“-Bogen (engl.: *Alcohol Craving Questionnaire*) zur Erfassung des Suchtdrucks, des sogenannten „*craving*“ (Singleton 1995). Hierbei wird ein Maß für das Verlangen nach Alkohol auf vier verschiedenen Dimensionen (Emotionalität, Zielstrebigkeit, Impulsivität und Erwartung) mit 47 Fragen abgeprüft. Somit werden Schlüsselqualitäten der Alkoholabhängigkeit erfasst (Love, James et al. 1998). Die Entzugspatienten bezogen sich hierbei auf die Zeit vor der Entgiftung.

Im Vergleich der beiden Gruppen gab es für ACQ, CAGE, MALT und AUDIT einen signifikanten Unterschied (siehe Tab.1).

2.2.2 Messinstrumente

2.2.2.1 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS)

Hirnaktivität wird in unserer Untersuchung indirekt durch funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (ETG-4000 Optical Topography system; Hitachi Medical Co., Japan) gemessen. Licht zweier verschiedener Wellenlängen (695 +/- 20 und 830 +/- 20 nm) wird über mehrere Emitter durch Hirngewebe geschickt, um an einem anderen Punkt von Detektoren gemessen zu werden. Da Licht dieser Wellenlänge hauptsächlich vom Blutfarbstoff Hämoglobin absorbiert wird, gehen Schädelkalotte sowie Hirngewebe, hauptsächlich aus Wasser bestehend, kaum in die Messung ein (siehe Abb. 2.1).

Hämoglobin kann nun in zwei verschiedenen Zuständen vorliegen, in oxygenierter, O²-beladener (OxyHb) oder in deoxygenierter, sauerstoffbefreiter (DeoxyHb) Form. Im sogenannten optischen Fenster (650 – 900nm) wird Licht nun in unterschiedlicher Stärke von OxyHb und DeoxyHb absorbiert (siehe Abb. 2.1), wobei die Absorptionsmaxima den bei fNIRS eingesetzten Wellenlängen (siehe oben) entsprechen. Nun können durch ein modifiziertes Lambert-Beer-Gesetz (Obrig and Villringer 2003) über Konzentrationsunterschiede dieser beiden Indikatoren Rückschlüsse auf die Durchblutung des jeweiligen Areals gezogen werden.

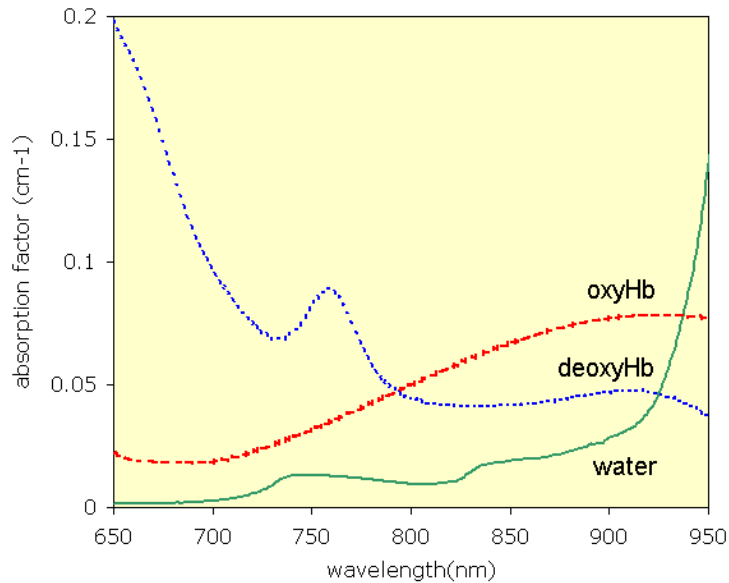


Abb. 2.1 : Absorption von Licht unterschiedlicher Wellenlänge. Oxygeniertes (OxyHb) und deoxygeniertes Hämoglobin (DeoxyHb) werden im optischen Fenster von 650 – 900 nm unterschiedlich stark absorbiert und bieten jeweils unterschiedliche Absorptionsmaxima. Wasser, welches einen Großteil von Gehirn und umgebenden Strukturen ausmacht, beansprucht hingegen deutlich weniger Licht dieses Spektrums für sich (<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/figures/1475-925X-3-9-1.jpg>; Web Access: Februar 2011).

Nach dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung provoziert die Aktivierung von Nervenzellen eine erhöhte Sauerstoffschuld, was mit einer Verzögerung von ca. 2 Sekunden einen Anstieg der Blutversorgung des entsprechenden Areals und somit erhöhte Werte für OxyHb und erniedrigte Werte für DeoxyHb zur Folge hat (Heeger and Ress 2002). Dadurch können wir über die Hirndurchblutung indirekt Hirnaktivität bestimmen. Hierfür verwendeten wir eine Optodenhaube mit 2 identischen Probesets, wovon jedes mit 8 Emitter und 7 Detektoren ausgestattet war. Der Abstand zwischen jeweils zwei Optoden betrug 30 mm. Dadurch entstanden 22 Kanäle, welche auf einer Fläche von 12x6 cm jeweils eine Hemisphäre darstellten (siehe Abb.2.2).

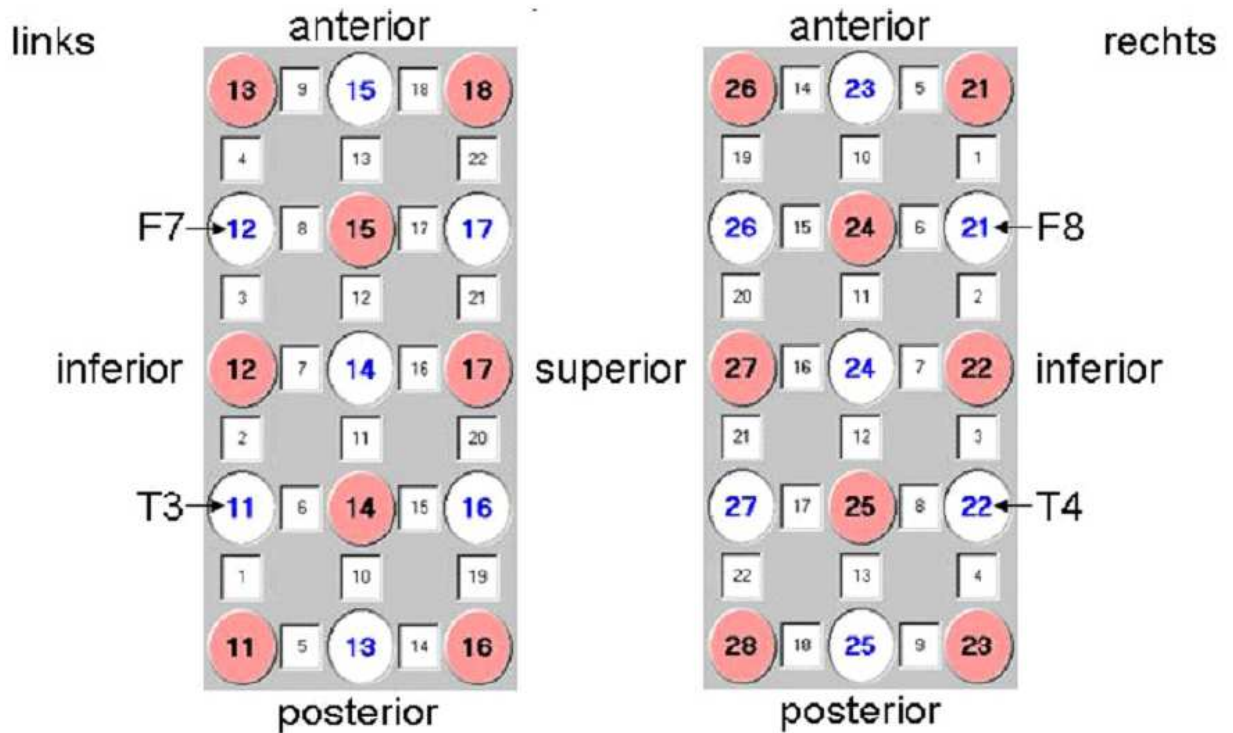


Abb. 2.2 2-D-Darstellung der Haube. Jedes der beiden Probestets leitet verschiedene Kanäle ab, welche die Grundlage der zu bestimmenden Konzentrationsänderung von Hämoglobin bilden. Jeder dieser 22 Kanäle (schwarze Zahlen auf weißem, quadratischen Grund) befindet sich zwischen einem Emittor (rote Kreise) und einem Detektor (blaue Zahlen in weißen Kreisen).

Nach dem internationalen 10-20 System für EEG-Elektrodenanbringung (Jasper et al. 1958)(Klem, Luders et al. 1999; Okamoto, Dan et al. 2004) wurde diese Haube nun mit Hilfe eines Gummibands so angebracht, dass entsprechend der Angabe in Abbildung 2.2 für die linke Seite Kanal 11 und 12 auf den EEG-Positionen T3 und F7, für die rechte Seite Kanal 21 und 22 auf den Positionen T4 und F8 aufsitzen.

In den Abbildungen 2.3 und 2.4 wird gezeigt, wie die angebrachte Optodenhaube auf dem Kopf sitzt, die Optoden stehen hierbei mit der Kopfhaut in direktem Kontakt.

2.2.2.2 Elektromyogramm (EMG)

Zur Messung der Muskelaktivität des Musculus temporalis bediente ich mich eines EEG-Verstärkers mit speziellen Anschlüssen für EMG-Ableitungen, welches mit einer Rate von 5000 Hz und einer Bandbreite von 0,1 bei 350 Hz arbeitet.

Vier, durch Plastikgehäuse geschützte Elektroden, jeweils eine bipolare Elektrode pro Seite, wurden nach Reinigung und Anrauhung der Hautoberfläche mittels elektrokonduktiver Paste, welche adäquate Signalübertragung gewährleistete, angebracht. Ich wählte dafür einerseits einen Ort hoher zu erwartender Muskelaktivität, nämlich den Bauch des Musculus temporalis (unterhalb der EEG Positionen F7/ F8), und andererseits eine Stelle, wo Basalaktivität gemessen werden kann. Hierfür befestigte ich jeweils eine Referenzelektrode auf Höhe des Os Zygomaticum (2cm distal von F7/F8 in Muskelverlaufsrichtung)(siehe Abb. 2.4). Die Erdungselektrode wurde am Vertex auf EEG-Position Cz geklebt.

Die Versuchsperson wurde dann zur Überprüfung von Elektrodenlage und Potentialübertragung dazu angehalten, kräftig auf die Zähne zu beißen.



Abb. 2.3: Position von Probeset (Nah-infrarot Optoden; Rot: Emitter, Blau: Detektoren) sowie EMG-Elektroden (grüne Elektroden), angebracht auf Bauch und Ansatz des Musculus temporalis an der Schläfenregion.

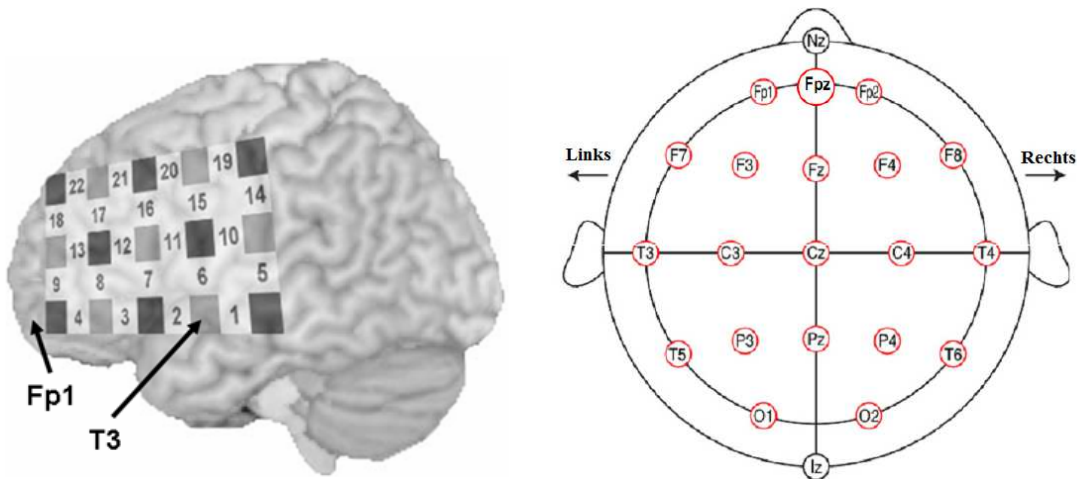


Abb. 2.4: Fpz (Stirnmitte; Schnittpunkt von Fp1 und Fp2) sowie T3 (links) bzw. T4 (rechts) stellen die Bezugspunkte zur uniformen Anbringung der Maske nach internationalem 10-20 System für das EEG (rechte Abbildung(Okamoto, Dan et al. 2004)) dar. Eine imaginäre Linie zwischen Fp1 und T3 (links) bzw. Fp2 und T4 (rechts) dient hierbei als Grundlage für die Position der unteren Kanalreihen auf beiden Seiten. Auf der linken Abbildung sind die 22 Kanäle zu sehen, welche zur Messung jeweils einer Hemisphäre genutzt werden.

2.2.3 Wortflüssigkeitsaufgabe

Während der bereits beschriebenen Aktivitätsmessungen mussten die Testpersonen VFTs, Aufgaben zu Wortflüssigkeit, bewältigen.

Die Teilnehmer nahmen dazu in einem bequemen Sessel Platz und wurden angewiesen, die Augen zu schließen, sich zu entspannen und wenn möglich, keine ruckartigen Bewegungen zu tätigen, um dann schließlich den Anleitungen des Versuchsleiters konzentriert folgen zu können. Auch wurden die Probanden gebeten, nebst der eigentlichen Sprachaufgabe möglichst weder zu sprechen noch zu kauen oder auf die Zähne zu beißen, um Artefakte minimieren zu können. Hierbei handelt es sich um eine Standardprozedur.

Es kamen zwei verschiedene Ausführungen des VFT zum Einsatz, ein phonologischer und ein semantischer. Jeder VFT bestand dabei aus einer Testaufgabe (A) und einer

Kontrollaufgabe (KA). Die Tests waren von den Probanden in zufälliger Reihenfolge abzuleisten. In der Testaufgabe des phonologischen Teils mussten sie, beginnend mit dem vom Versuchsleiter genannten Buchstaben („A“, „F“ und „S“) Substantive aufzählen ohne dabei Wiederholungen sowie Eigennamen anzuwenden.

In der Testaufgabe des semantischen Teils bestand die Aufgabe darin, zu bestimmten Kategorien („Tiere“, „Früchte“ und „Pflanzen“) zugehörige Substantive zu nennen. Bei diesen beiden Testaufgaben wurden die Probanden dazu angehalten, ein Maximum an produzierten Wörtern anzustreben.

Als Kontrollaufgabe gab es während beider Tests eine Aufgabe zu lösen, in der die Teilnehmer Wochentage in chronologischer Reihenfolge aufzuzählen hatten.

Die Abfolge der Aufgabe, wie in Abbildung 2.5 dargestellt, war hierbei in Blöcke eingeteilt. Im semantischen wie auch im phonologischen Teil wurde diese Aufeinanderfolge von Wort- und Kontrollaufgabe jeweils drei Mal durchlaufen. Vor Bearbeitung des ersten VFT war jeweils eine 10-sekündige Ruhe-Phase angesetzt. Dabei war für jeden Teilaspekt der Blöcke 30 Sekunden Zeit. Zusätzlich gab es zwischen den Blöcken jeweils 30 Sekunden Ruhephase. Wir überwachten und vermittelten diese Reihenfolge an den Patienten, wobei wir die Kommandos zur Einleitung sowie zur Beendigung der Aufgabe jeweils mündlich erteilten. Damit die Anzahl der genannten Wochentage der Wörteranzahl der Sprachaufgabe entsprach, steuerten wir durch Anweisungen wie „schneller“ und „langsamer“ den Wortanschlag der Testpersonen.

So belief sich die eigentliche Messung auf ca. 6 Minuten pro VFT.

Keine der untersuchten Personen hatte zuvor an einer solchen Wortflüssigkeitsaufgabe teilgenommen.

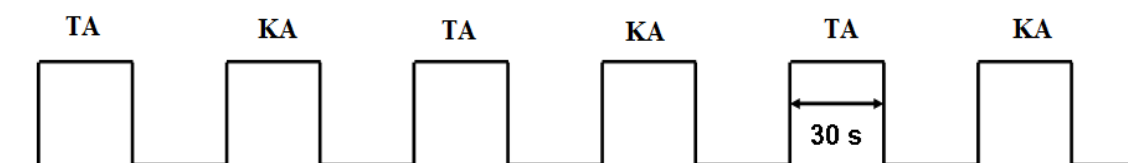


Abb. 2.5: Nach einer Anlaufzeit von 10 Sekunden startet die Aufgabe mit der phonologischen bzw. semantischen VFT (TA: Testaufgabe). Daraufhin

folgt die Aufzählung der Wochentage (KA: Kontrollaufgabe). Diese beiden Aufgabenblöcke werden jeweils von Pausenblöcken unterteilt, wobei jeder Block 30 Sekunden Zeit in Anspruch nimmt.

2.3 Datenanalyse

Bei den Verhaltensdaten wurde die mittlere Anzahl der produzierten Worte während der verschiedenen Bedingungen in zwei 2 x 4 Varianzanalysen „ANOVAs“ (engl.: *analysis of variance*) verglichen. Innersubjektfaktor war hierbei „Bedingung“ (Zwei Bedingungen: Testaufgaben A und Kontrollaufgabe KA), als Zwischensubjektfaktor fungierte „Gruppe“. Es wurde auf den Haupteffekt „Bedingung“ sowie auf den Interaktionseffekt „Bedingung x Gruppe“ hin untersucht. Die ANOVA wurde für die phonologische und die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe gerechnet.

Die **fNIRS**-Rohdaten wurden mit Hilfe eines 5-Sekunden-Zeitfensters, in einem sogenannten „*Moving-Average*“-Verfahren (siehe Abbildung 2.6) von hochfrequenten Signalanteilen befreit und durch lineare Driftkorrektur um niedrigfrequente Drifts bereinigt (Herrmann, Ehli et al. 2005; Schecklmann, Ehli et al. 2007). Für die Driftkorrektur wurde ein 60s-Segment definiert, begrenzt auf 10 s vor bis 20 s nach einer Aktivierungsphase.

In diesem Verfahren wurden für das erste und letzte 10s-Segment Mittelwerte berechnet, durch die eine Gerade gelegt wird, die dann wiederum von dem Rohdatenzeitverlauf subtrahiert wurde. Dadurch wurden langsame Drifts innerhalb des 60s-Segments korrigiert. Nachfolgend wurden diese 60 Sekunden in 6 verschiedene Blöcke in Form von jeweils 10-sekündigen Zeitsegmenten unterteilt. Neben einem sogenannten Baseline-Segment (BL) (10 Sekunden vor Aktivierung), wurde die Aktivierungsphase in 3 Segmente (AC1, AC2, AC3) und die restlichen 20 Sekunden nach dieser Phase in zwei Ruhesegmente (RE1, RE2) eingeteilt. Die Mittelwerte von OxyHb sowie DeoxyHb wurden nun für jedes Segment separat bestimmt und dienen als Berechnungsgrundlage für die folgende Datenanalyse.

Zur Bestimmung signifikanter Kanäle, die mit den Wortflüssigkeitsaufgaben assoziiert sind, bediente ich mich für die fNIRS-Daten einer 2 x 2 x 2 x 6 Varianzanalyse „ANOVA“. Diesbezüglich fungierten „Bedingung“ (2 Stufen), „Hemisphäre“ (2 Stufen)

und „Zeit“ (6 Stufen) als Innersubjektfaktoren. Diese wurden für jeden der 22 Kanäle, für OxyHb und DeoxyHb angewandt und getrennt für beide Gruppen gerechnet.

Von Interesse war nur der Interaktionseffekt „Bedingung x Zeit“. Da sich keine signifikanten „Bedingung x Seite x Zeit“- Interaktionen zeigten, wurde darauf verzichtet, beide Hemisphären getrennt zu analysieren. Es wurde untersucht, welche Kanäle unter Anwendung einer Bonferroni-Korrektur signifikant waren. Ich limitierte hierbei die Verwendung von Kanälen auf solche, welche nach Korrektur um die Gesamtzahl der Kanäle auf dem 5 %-Niveau weiter signifikant blieben. Also solche, für welche galt: $p < 0.0023$ ($0.05 / 22 \text{ Kanäle} = 0.0023$). Die Kanäle mit signifikanten „Bedingung x Zeit“-Interaktionen wurden visuell inspiziert. Akzeptiert wurden nur Kanäle, welche ein für Hirnaktivierung typisches Muster zeigten: Anstieg von OxyHb bei gleichzeitigem Abfall von DeoxyHb während der Wortflüssigkeitsaufgabe (AC1 bis AC3) im Vergleich zur Baseline- (BL) und zur Ruhephase (RE1, RE2). Diese Konzentrationsunterschiede mussten bei den Testaufgaben größer sein als bei den Kontrollaufgaben. Das Aktivierungsmuster der identifizierten Kanäle wurde noch in post-hoc Tests überprüft. In diesen t-Tests beschränkte ich mich auf das AC3-Segment, da hier maximale Aktivierung erwartet wurde (siehe Abbildung 2.6). Zunächst wurde für die Wortflüssigkeits- und die Kontrollaufgabe der BL-Wert vom AC3-Wert subtrahiert und für die linke und rechte Hemisphäre gemittelt.

Diese beiden Werte wurden dann in t-Tests miteinander verglichen: Für beide Untersuchungsgruppen, beide VFT-Bedingungen und für beide Oxygenierungsmaße. Für OxyHb wurden Kanäle mit positiven Werten und für DeoxyHb mit negativen Werten, die auf Bonferroni-Niveau (s.o.) signifikant waren, als Kanäle mit typischer Hirnaktivierung akzeptiert. Kanäle, welche diesem Muster entsprachen, wurden nun zu sogenannten „ROI“ (engl.: Region of interest) zusammengefasst, um diese später auf Korrelationen hin untersuchen zu können.

Zur Detektion des Gruppenunterschieds wurden zunächst die AC3-BL-Differenzen der Kontrollaufgabe von der Testaufgabe abgezogen. Diese Werte wurden zwischen der Kontroll- und Patientengruppe mittels t-Tests kontrastiert, für beide VFT-Bedingungen und für beide Oxygenierungsmaße.

Zur Verarbeitung der Rohdaten des **EMG** verwendeten wir Hoch- (25 Hz) und Tiefpassfilter (250 Hz), hierbei wurde das Signal der aktiven gegen das Signal der

passiven Elektrode verrechnet. Hiernach erfolgte die Rektifizierung des Signals (siehe Abb. 2.6). Anschließend wurde eine äquivalente ANOVA wie bei den fNIRS-Daten gerechnet – eine 2 x 2 x 2 x 6 Varianzanalyse „ANOVA“. „Bedingung“ (2 Stufen), „Seite“ (linker und rechter Schläfenmuskel)(2 Stufen) und „Zeit“ (6 Stufen) fungierten hierbei als Innersubjektfaktoren. Getrennt wurde die jeweilige Muskelaktivität für beide Gruppen untersucht. Wiederum war der Interaktionseffekt Bedingung x Zeit interessant und wurde auf Signifikanz überprüft. Da es nur zwei EMG-Kanäle gab, die in einer ANOVA integriert waren, also insgesamt nur eine ANOVA gerechnet wurde, wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von 5 % angenommen. Zwischen Arbeits- und Kontrollaufgabe verglich ich die EMG-Aktivität während Baseline-korrigiertem AC3-Segment. Hierfür verwendete ich einen weiteren t-Test, welcher auch für den Gruppenvergleich verwendet wurde, bei dem die EMG-Aktivität während Testaufgabe (um Aktivität während Wochentagsaufgabe verringert) zwischen den beiden Gruppen verglichen wurde.

In einem dritten Schritt wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, getrennt für beide Gruppen. Korreliert wurden fNIRS- und EMG-Signal - für die um die Baseline und Kontrollaufgabe kontrollierte Aktivität - für OxyHb und DeoxyHb und für die phonologische und semantische VFT (1. Analyse). Auch wurden die Verhaltensdaten mit der fNIRS- und EMG-Aktivität korreliert (2.Analyse). Abschließend konzentrierten wir uns in der Gruppe der Patienten auf die Korrelation von klinischen Daten mit fNIRS-Aktivität (AUDIT/ ACQ/ Erkrankungsdauer/ Messung nach Aufnahme; 3. Analyse).

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses von Nikotinkonsum auf die fNIRS-Gruppenunterschiede korrelierten wir auch die fNIRS-Aktivität mit dem täglichen Zigarettenkonsum für beide Gruppen (4.Analyse). Korrelationen wurden auf Ausreißer in den Scatterplots überprüft, welche bei Vorhandensein für die Berechnung ignoriert wurden.

Für die Datenanalyse, Graphiken und Statistiken wurden SPSS (SPSS INC., USA), Adobe Photoshop CS2 9.0.1 2010 (Adobe Systems Incorporated) und Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010, Microsoft Corporation) verwendet.

Wenn nicht anders angegeben (siehe oben, Interaktionseffekt Bedingung x Zeit) wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet. Da Pearson-Korrelationen, t-Tests und ANOVAs robust auf Verletzungen ihrer Voraussetzungen (wie z.B. Normalverteilungsannahme) reagieren (Bortz 2010), insbesondere bei gleichgroßen Stichproben wie im vorliegenden Fall, wurden diese parametrischen Tests für die Analysen verwendet.

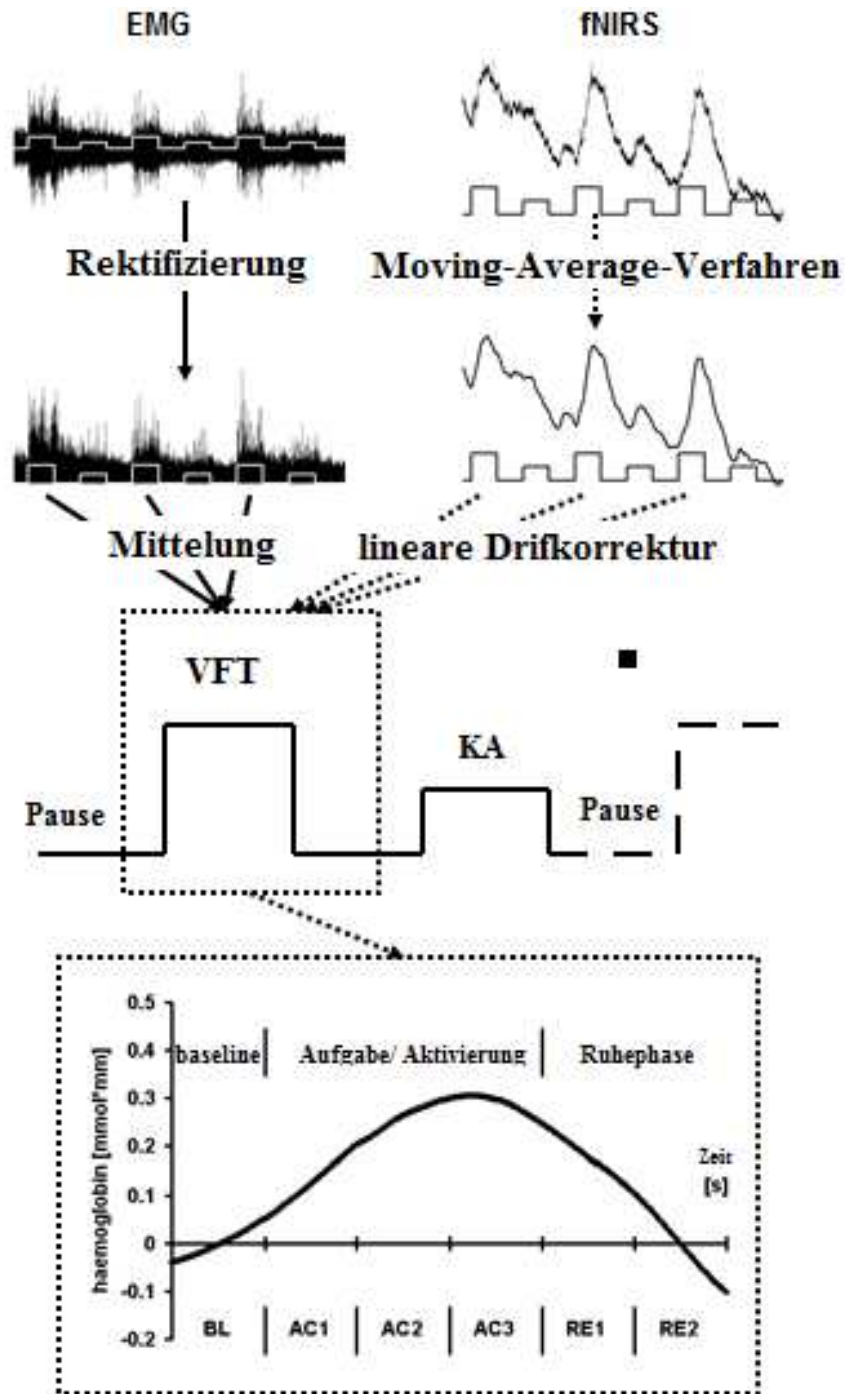


Abb.2.6 Dargestellt sind Schritt für Schritt die Vorverarbeitung des f-NIRS- bzw. EMG-Signals.

Das untere Diagramm stellt die Konzentration von OxyHb während Experimentalaufgabe dar. → Maximale Oxygenierung im Zeitsegment AC3. Modifiziert nach Scheckmann et al. (2010)

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Die mittlere Anzahl der wiedergegebenen Worte unterschied sich weder im phonologischen ($F = 0.003$, $df = 1,28$, $p = 0.96$) noch im semantischen Teil ($F = 0.093$; $df = 1,28$; $p = 0.763$) signifikant zwischen den beiden Gruppen (Haupteffekt Gruppe). Es wurden in der Wochentagsaufgabe im Vergleich zur Wortflüssigkeitsaufgabe trotz Sprechtempomodifikation durch den Versuchsleiter signifikant mehr Worte produziert (Phonologischer Teil: $F = 18,863$; $df = 1,28$; $p < 0,001$; Semantischer Teil: $F = 13.339$; $df = 1,28$; $p < 0.001$). Der Bedingung x Gruppe-Interaktionseffekt war nicht signifikant (Phonologischer Teil: $F = 0.663$; $df = 1,28$; $p = 0.442$; Semantischer Teil: $F < 0.001$; $df = 1,28$; $p > 0.999$). Jedoch war rein deskriptiv die erbrachte Leistung sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe im semantischen Teil für beide Bedingungen (Flüssigkeit und Wochentage) besser als im phonologischen Teil. Abbildung 3.1 zeigt eine graphische, Tabelle 3.1 eine deskriptive Übersicht sämtlicher Bedingungen mit entsprechender, geleisteter Wortanzahl.

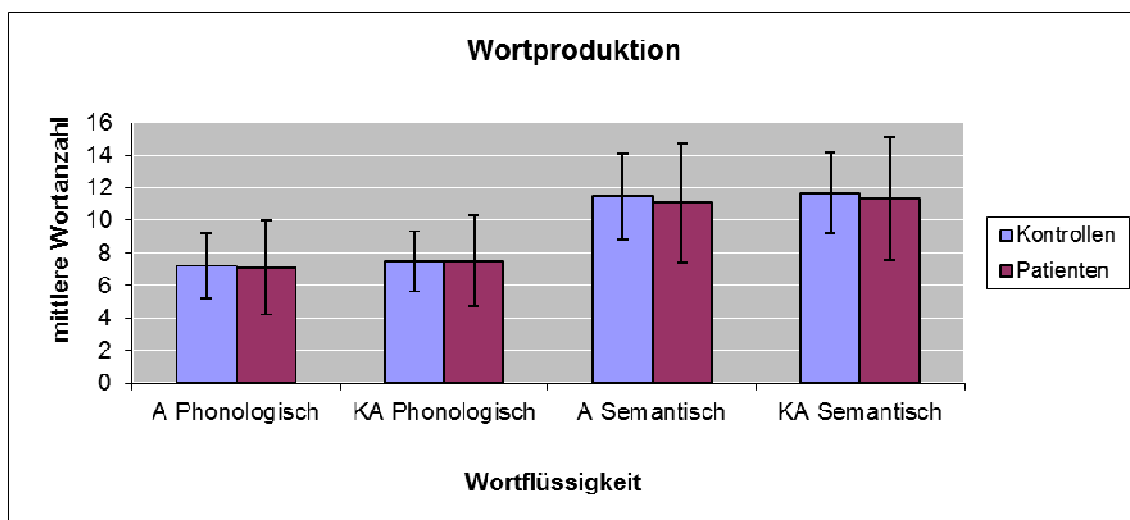


Abb.3.1 Aufgeführt sind beide Gruppen im Vergleich bezüglich produzierter Wortanzahl bei den jeweiligen Sprachaufgaben. Die Fehlerbalken spiegeln jeweils die Standardabweichung wider.

A steht für die Testaufgabe, KA für Kontrollaufgabe (Wochentage).

	Kontrollen	Patienten
A-Phonologisch	7,20 ± 1,97	7,09 ± 2,89
KA-Phonologisch	7,49 ± 1,86	7,51 ± 2,81
A-Semantisch	11,44 ± 2,63	11,09 ± 3,66
KA-Semantisch	11,69 ± 2,48	11,33 ± 3,76

Tabelle 3.1 Darstellung der Mittelwerte inklusive Standardabweichungen für sämtliche Bedingungen in den jeweiligen Gruppen.

A steht für die Testaufgabe, KA für Kontrollaufgabe (Wochentage).

3.2 Funktionelle Daten

3.2.1 fNIRS

Die **fNIRS-Daten** zeigten bei der Interaktion „Bedingung x Zeit“ gleichfalls für OxyHb sowie DeoxyHb mehrere signifikante Kanäle. Die fNIRS-Antwort spiegelte hierbei wortflüssigkeitsbezogene Hirnaktivität (Erhöhung von OxyHb, Abfall von DeoxyHb) wider.

Im **phonologischen** Teil waren 13 Kanäle sowohl für Oxy- als auch DeoxyHb signifikant (K: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 18). Im nachfolgenden t-Test waren für OxyHb 11 (K: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13) und für DeoxyHb 8 Kanäle (K: 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 18) im Sinne einer vermehrten Hirnaktivierung während der Arbeitsaufgabe (im Vergleich zur Kontrollaufgabe) signifikant (siehe Abb. 3.2). Somit bildete sich aus den Kanälen K2-4 und K6-9 (7 Kanäle) die ROI für die phonologische Aufgabe.

Im **semantischen** Abschnitt war dieser Unterschied weniger stark, hier waren 8 Kanäle signifikant (K: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11). Im darauffolgenden t-Test bestand für OxyHb bei 6 (Kanäle 2, 3, 4, 6, 7, 8) und für DeoxyHb bei 4 Kanälen (Kanäle 3, 4, 7, 8) signifikant mehr Hirnaktivität in der Experimentalaufgabe (siehe Abb.3.3). Für den semantischen Teil bildeten somit die Kanäle K3, 4, 7 und 8 (4 Kanäle) die ROI.

Die deskriptive Statistik ist Tabelle A-2 im Anhang zu entnehmen.

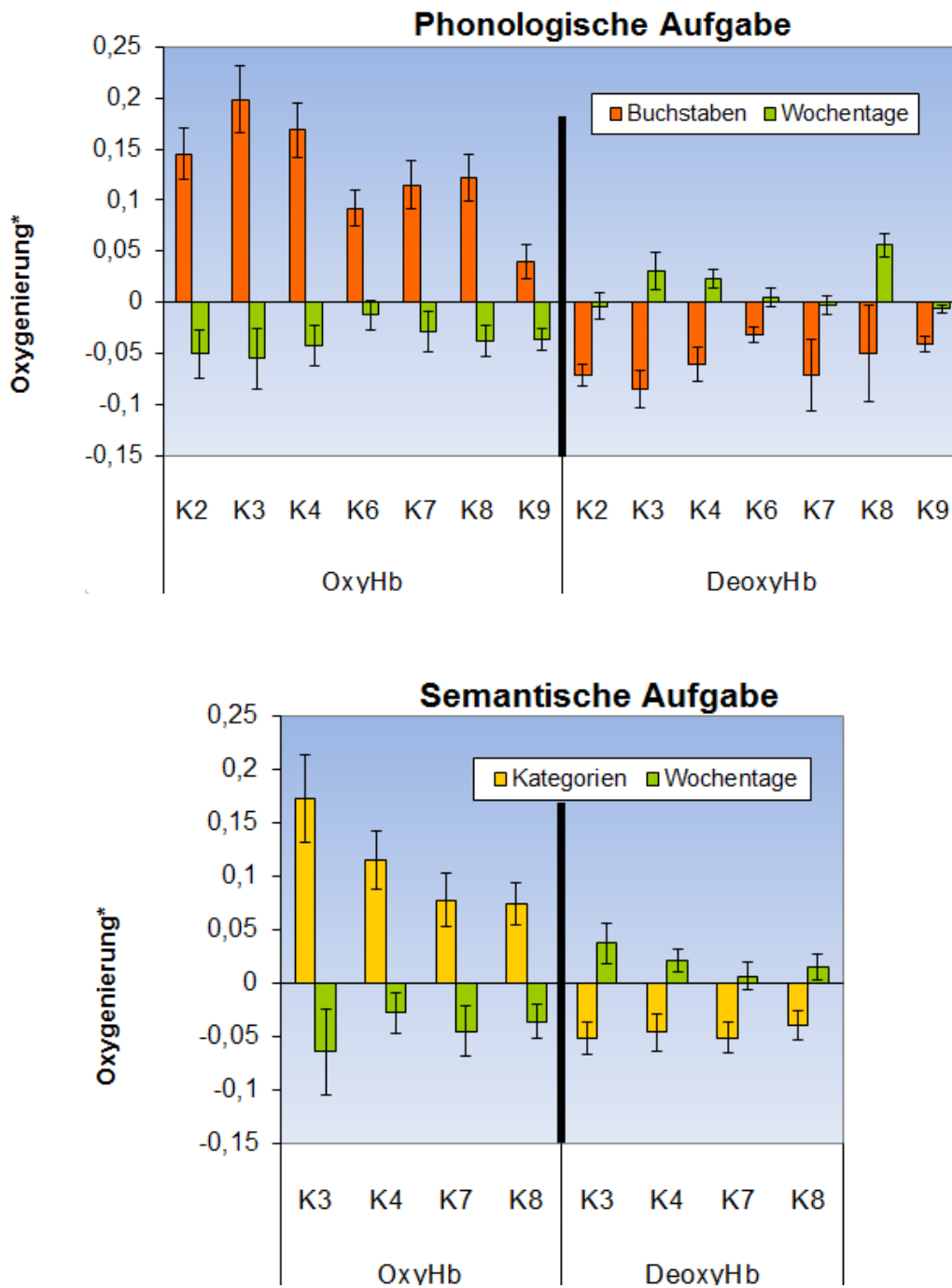
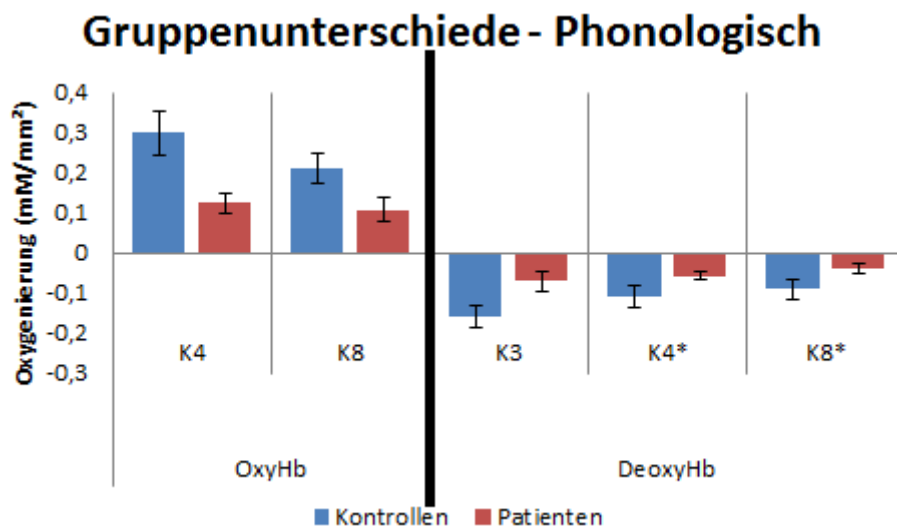


Abb. 3.2, 3.3: Vergleich zwischen der Arbeits- sowie der zugehörigen Wochentagsaufgabe während den VFTs. Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardfehler (Fehlerbalken) für die phonologische (oberes Diagramm) und die semantische Aufgabe (unteres Diagramm). Aufgeführt sind jeweils jene Kanäle, welche in den t-Tests für Oxy- und für

DeoxyHb signifikant waren (Werte aus der BL-korrigierten AC3-Phase). Deutlich wird die höhere Aktivierung während den Arbeits- gegenüber den Kontrollaufgaben.

Zur Klärung eines möglichen Gruppenunterschieds wurden weitere t-Tests gerechnet. Grundlage diesbezüglich waren jene Kanäle, welche für „Bedingung x Zeit“ für die jeweiligen ROI's signifikant waren. Diese untersuchte ich nun auf Einzelkanalebene auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, für Oxy- und DeoxyHb. Allein im phonologischen Teil waren hier für OxyHb 2 Kanäle (K: 4, 8)(Kanal 4: $F = 9,751$; $df = 1,28$; $p = 0,004$)(Kanal 8: $F = 5,502$; $df = 1,28$; $p = 0,026$) und für DeoxyHb allein Kanal 3 ($F = 6,392$; $df = 1,28$; $p = 0,017$) (K: 4, 8 tendenziell) signifikant. Die Kontrollen unterschieden sich an dieser Stelle durch erhöhte Aktivierung von der Patientengruppe (Abb. 3.4). Im semantischen Teil zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 3.5).

Die deskriptiven Statistiken sind den Tabellen A-3-1 und A-3-2 im Anhang zu entnehmen.



* tendenziell signifikante Kanäle

Abb. 3.4 Darstellung der Mittelwerte der signifikanten Kanäle für OxyHb (links: K4, K8) sowie DeoxyHb (rechts: K3, K4, K11). Aufgeführt ist die

Aktivierung während der Testaufgabe der phonologischen Aufgabe. (Werte aus der BL-korrigierten AC3-Phase, zusätzlich reduziert um die Wochentagsaktivität). Die Fehlerbalken repräsentieren jeweils den zugehörigen Standardfehler.

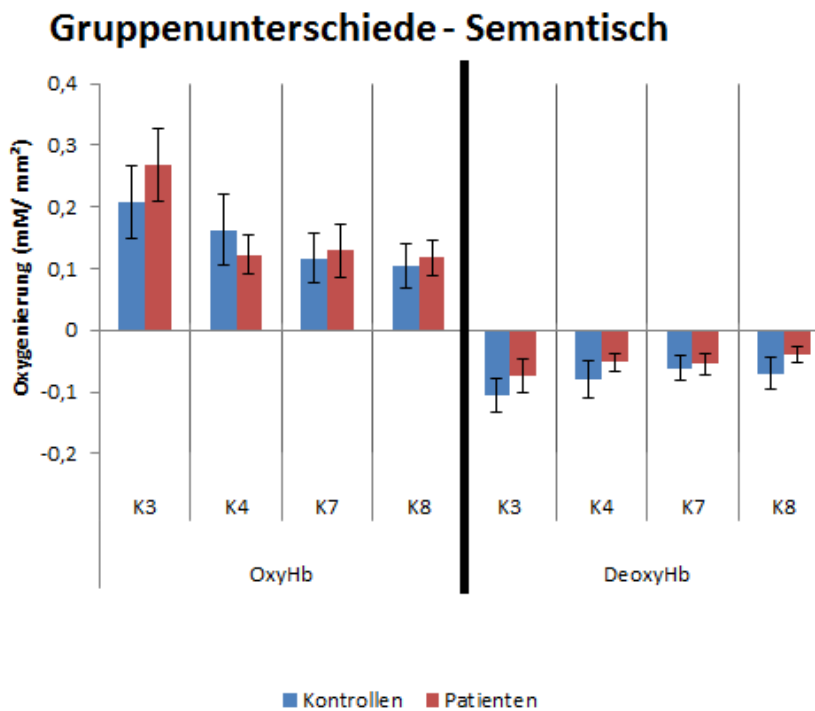


Abb. 3.5 Darstellung der Mittelwerte für OxyHb (links) sowie DeoxyHb (rechts) für die Kanäle der ROI für die semantische Aufgabe (Kanäle 3, 4, 7 und 8). Dargestellt ist die Aktivierung der jeweiligen Gruppe (Kontroll- und Patientengruppe) während der Testaufgabe der semantischen Aufgabe. (Werte aus der BL-korrigierten AC3-Phase, zusätzlich reduziert um die Wochentagsaktivität). Die Fehlerbalken repräsentieren jeweils den zugehörigen Standardfehler.

Zur Verdeutlichung der ortsspezifischen, kanalbezogenen Hirnaktivierung bei den verschiedenen Bedingungen durch beide Gruppen wurden nun über die Visualisierung der durchgeführten t-Test jeweils für Oxy- und DeoxyHb entsprechende t-maps erstellt. Diese wurden auf die räumliche Lage des Probesets über dem Gehirn projiziert (siehe Abb. 3.6 a, b).

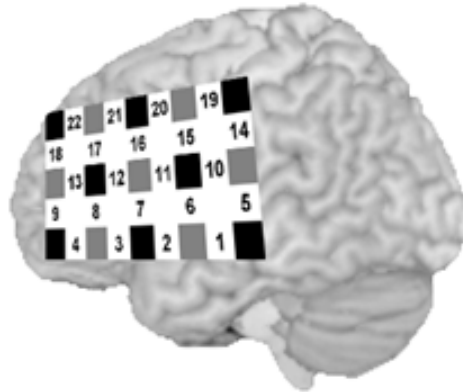


Abb. 3.6.a Darstellung der Lage der Kanäle über der untersuchungsrelevanten präfrontalen Hirnregion.

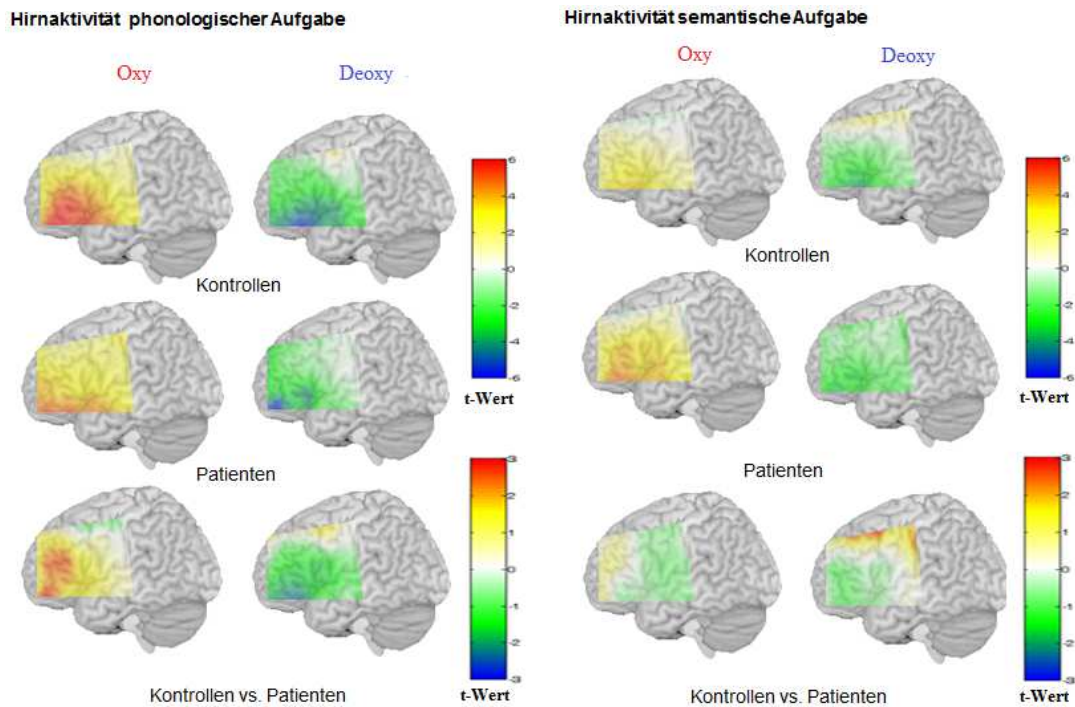


Abb. 3.6.b Links phonologische , rechts: semantische Aufgabe.

Darstellung der jeweiligen, ortsbezogenen Aktivierung von OxyHb (jeweils das linke der Gehirnpaare) und DeoxyHb (jeweils das rechte der Gehirnpaare) während des Aktivierungsmaximums (AC3; um BL korrigiert). Die Farbenskala, welche sich jeweils am Rande befindet (sogenannte t-bars), spiegelt die Höhe der Aktivierung wider, wobei rote Felder maximale und blaue Felder minimale Aktivierung bedeuten. Die ersten beiden Gehirnpaare stellen jeweils den gruppeninternen Vergleich von Arbeits- gegenüber Wochentagsaufgabe dar. Das dritte und letzte Paar vergleicht die beiden Gruppen untereinander bezüglich beider VFTs.

3.2.2 EMG

Für die **EMG-Daten** zeigten die ANOVAs für den Effekt „Bedingung x Zeit“ sowohl bei der phonologischen ($F = 3,33$; $df = 5,24$; $p = 0,007$) als auch bei der semantischen Teilaufgabe ($F = 4,685$, $df = 5,24$; $p = 0,001$) signifikante Interaktionen.

Im nachfolgenden t-Test bestätigte sich dieser Effekt (phonologische Aufgabe: $T = 2,946$; $df = 29$; $p = 0,012$; semantische Aufgabe: $T = 3,932$, $df = 29$; $p < 0,001$), so dass bei beiden Gruppen signifikant höhere Muskelaktivität bei Ableisten der jeweiligen Experimental- im Vergleich zur Kontrollaufgabe festgestellt wurde (siehe Abb. 3.7).

Die deskriptive Statistik ist Tabelle A-4 im Anhang zu entnehmen.

Die Gruppen unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander (t-Tests: Phonologisch: $T = 0,87$; $df = 28$; $p = 0,390$; Semantisch: $T = 0,788$; $df = 28$; $p = 0,437$) (siehe ebenfalls Abb.3.8). Die deskriptive Statistik ist Tabelle A-5 im Anhang zu entnehmen.

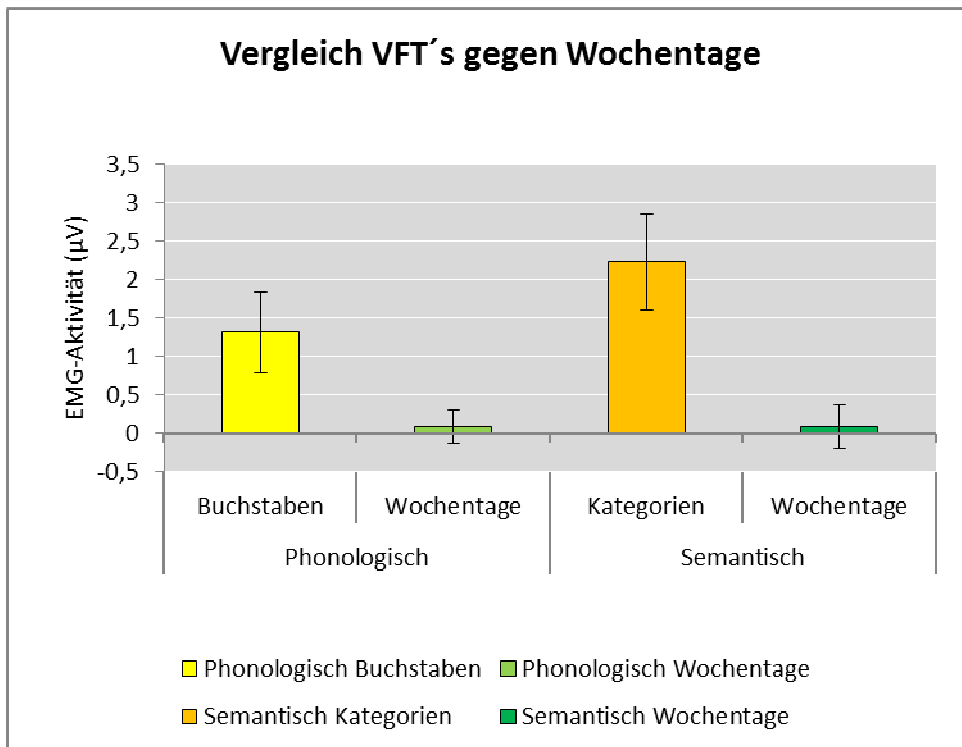


Abb. 3.7 Gegenüberstellung der EMG-Aktivität während den Arbeits- und Kontrollaufgaben (Werte aus der BL-korrigierten AC3-Phase). Während der Arbeitsaufgaben wird signifikant mehr Muskelaktivität gemessen.

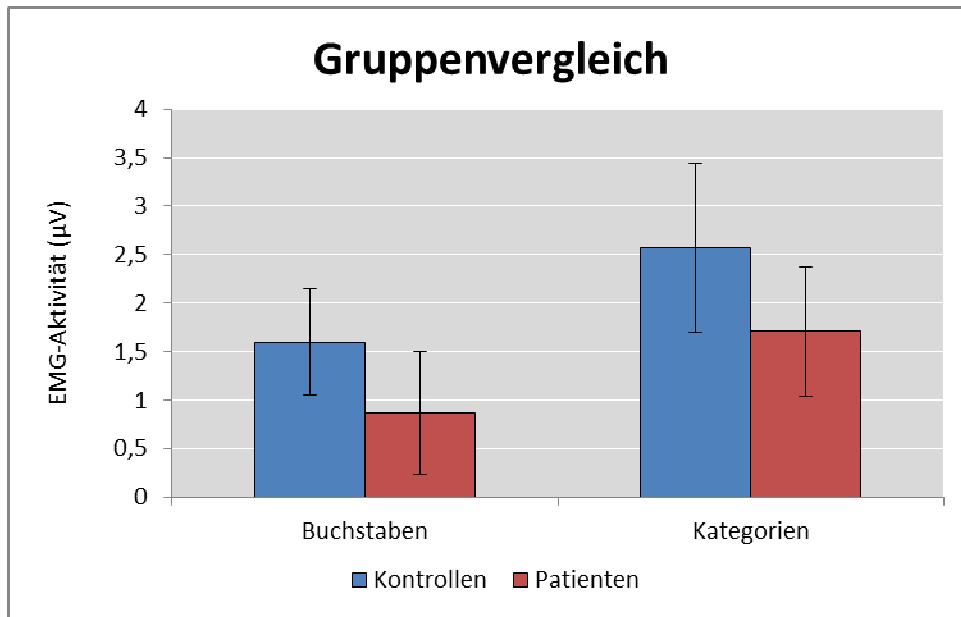


Abb. 3.8 Gruppenvergleich zwischen Kontrollen und Patienten bezüglich Muskelarbeit während der Testaufgaben (Werte aus der BL-korrigierten AC3-Phase, zusätzlich reduziert um die Wochentagsaktivität). Die Gruppen unterscheiden sich hierbei nicht signifikant, zeigen somit vergleichbare Aktivität.

3.3 Korrelationen

Bezüglich der Korrelationen nach Pearson ergaben sich bei Analyse 1 (EMG- und fNIRS-Daten) und 2 (EMG-, fNIRS-Daten und Wortproduktion) keine signifikanten Übereinstimmungen.

Für das Suchtverhalten (3./ 4. Analyse) gab es signifikante Korrelationen. So zeigten die Patienten bei AUDIT und fNIRS-Daten für OxyHb im phonologischen Abschnitt eine tendenziell signifikante, negative Korrelation ($r = -0,493$; $p = 0,073$).

Bei ACQ vs. fNIRS-Daten wurde im phonologischen Teil eine tendenziell, positive Korrelation für DeoxyHb festgestellt ($r = 0,45$; $p = 0,092$).

Erkrankungsdauer und Entgiftungszeit hatten keine signifikanten Korrelationen zu fNIRS ergeben. Auch der Zigarettenkonsum, welcher bei den Patienten signifikant höher war, hatte keine Korrelation bezüglich der Hirnaktivität gezeigt.

Hierbei ist anzumerken, dass bei der Korrelationsanalyse nicht auf multiple Testung nach Bonferroni (siehe Kapitel 2.3) korrigiert wurde.

Sämtliche Korrelationen sind in Tabelle 3.9 nachfolgend aufgeführt.

Tab. 3.9 Übersicht der Korrelationen

fNIRS – EMG			r	P	n
Phonologisch	OxyHb	Kontrollen	0,290	0,336	13
		Patienten	-0,192	0,511	14
	DeoxyHb	Kontrollen	-0,262	0,365	14
		Patienten	0,101	0,730	14
Semantisch	OxyHb	Kontrollen	0,292	0,312	14
		Patienten	-0,063	0,832	14
	DeoxyHb	Kontrollen	-0,133	0,649	14
		Patienten	-0,159	0,586	14
Verhalten vs. fNIRS					
Phonologisch	OxyHb	Kontrollen	0,172	0,540	15
		Patienten	0,317	0,269	14
	DeoxyHb	Kontrollen	-0,253	0,362	15
		Patienten	-0,002	0,995	14
Semantisch	OxyHb	Kontrollen	0,008	0,977	15
		Patienten	0,122	0,664	15
	DeoxyHb	Kontrollen	-0,078	0,782	15
		Patienten	-0,041	0,885	15
Verhalten - EMG					
Phonologisch	OxyHb	Kontrollen	0,202	0,470	15
		Patienten	0,306	0,287	14
	DeoxyHb	Kontrollen	0,202	0,470	15
		Patienten	0,306	0,287	14
Semantisch	OxyHb	Kontrollen	0,025	0,929	15
		Patienten	0,370	0,175	15
	DeoxyHb	Kontrollen	0,025	0,929	15
		Patienten	0,370	0,175	15

Ergebnisse

AUDIT – fNIRS		r	p	N
Phonologisch	OxyHb	-0,493	0,073*	14
	DeoxyHb	0,411	0,145	14
Semantisch	OxyHb	-0,152	0,603	14
	DeoxyHb	0,330	0,249	14
ACQ – fNIRS				
Phonologisch	OxyHb	-0,421	0,118	15
	DeoxyHb	0,450	0,092*	15
Semantisch	OxyHb	-0,346	0,226	15
	DeoxyHb	0,026	0,349	15
Erkrankungsdauer – fNIRS				
Phonologisch	OxyHb	0,135	0,631	15
	DeoxyHb	0,255	0,359	15
Semantisch	OxyHb	-0,220	0,939	15
	DeoxyHb	0,398	0,142	15
Messung nach Aufnahme – fNIRS				
Phonologisch	OxyHb	-0,221	0,428	15
	DeoxyHb	0,174	0,535	15
Semantisch	OxyHb	-0,002	0,995	15
	DeoxyHb	-0,063	0,824	15

Zigarettenkonsum - fNIRS					
Phonologisch	OxyHb	Kontrollen	0,013	0,658	15
		Patienten	-0,214	0,444	15
	DeoxyHb	Kontrollen	-0,075	0,790	15
		Patienten	0,334	0,224	15
Semantisch	OxyHb	Kontrollen	0,183	0,514	15
		Patienten	-0,227	0,417	15
	DeoxyHb	Kontrollen	0,007	0,982	15
		Patienten	0,278	0,316	15

r = Korrelation; p = Signifikanz (2-seitig), n = Stichprobenzahl

* = tendenziell signifikant

fNIRS-Daten: Daten der ROI während Baseline-korrigiertem AC3-Segment während Experimentalaufgabe; Die Daten sind um die Aktivität während der Kontrollaufgabe bereinigt.

Ergebnisse

EMG-Daten:	Rektifizierte Daten für rechts und links (EMG_reli_fluweek_AC3BL)
Verhaltensdaten:	Wortanzahl während Arbeitsaufgabe
Zigarettenkonsum:	pro Tag
AUDIT/ ACQ:	erreichte Punktezahl in den Fragebögen
Erkrankungsdauer:	Alkoholabhängigkeit in Jahren
Messung nach Aufnahme:	Tage, welche vom stationären Aufnahmedatum bis zum Messdatum vergangen waren.

4 Diskussion

Bei vorliegender Studie wurden Patienten mit Alkoholabhängigkeit und passende, gesunde Kontrollen mit Hilfe von fNIRS und EMG sprachlichen Tests zur Messung von Hirn- und Muskelaktivierung des Schläfenmuskels unterzogen. Zum einen wurde das Verhalten von Muskelaktivität und Hirnfunktion während der verschiedenen Sprachaufgaben ermittelt, zum anderen wurde mit der Bestimmung der Muskelaktivität des Musculus temporalis ein potentieller Störfaktor bezogen auf die Messung mit fNIRS untersucht. Folglich unterscheiden wir verschiedene Teilaspekte der vorliegenden Studie, welche wir nacheinander betrachten werden.

Zunächst werden die Ergebnisse von Verhaltens- und funktionellen Daten der fNIRS-Untersuchung diskutiert, um daraus mögliche Konsequenzen für zukünftige Forschung bezüglich psychiatrischer und auch anderer Krankheiten abzuleiten. Hierzu wird zum aktuellen Forschungsstand Stellung bezogen. Es werden kritische Aspekte angesprochen, schließlich wird ein Ausblick auf zukünftige Vorgehensweisen bezüglich dieser Thematik gegeben.

Im darauffolgenden Teil beschäftigen wir uns mit den Ergebnissen der EMG-Untersuchung und diskutieren wiederum in Einbezug vorliegender Studien deren Bedeutung und Perspektiven bezüglich neu gewonnener Erkenntnisse auf diesem Gebiet. Infolgedessen werden wir uns mit den durchgeführten Korrelationen hinsichtlich der fNIRS-Messung befassen, um so deren Beeinflussung einerseits durch die Muskelaktivität, gemessen durch EMG, andererseits durch verschiedene weitere Faktoren, zu diskutieren.

Ein Resümee soll abschließend den aktuellen Forschungsstand zu dieser Arbeit und deren Bedeutung wiedergeben, um mögliche Ansätze und Hilfestellungen für zukünftige Forschung auf diesem Gebiet zu bieten.

4.1 Replikation der fNIRS-Studie

Teil eins unserer Studie setzte sich mit der Untersuchung auf Replikation der Schecklmann-Studie von 2007 auseinander. In der damals durchgeführten Untersuchung zeigten sich bei gleicher Versuchsanordnung, Paradigma (VFT) und

Messinstrument (fNIRS) für entgiftete Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber gesunden Kontrollen niedrigere, präfrontale Hirnaktivität und eine örtliche Verlagerung der Aktivitätszentren (Schecklmann, Ehlis et al. 2007). Dies bestätigte sich in einer weiteren Studie (Dresler, Schecklmann et al. 2012), welche sich ebenfalls gleicher Experimentkonstellation bediente.

Verglichen mit diesen beiden Studien, wies die vorliegende Arbeit ebenfalls keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Rechtshändigkeit und guter Deutschkenntnisse auf. Durch exakte Anpassung der Gruppen bezüglich des Geschlechts konnten im Vergleich zu Dresler (2012) geschlechtsspezifische Unterschiede ausgeschlossen werden, welche in fNIRS-Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können (Kawakubo, Kono et al. 2011). Waren bis dato nur die Untersuchungsbögen CAGE und MALT bearbeitet worden, fügten wir mit AUDIT und ACQ weitere Tests hinzu, um mögliche Auswirkungen von Trinkverhalten und aktuellem Suchtdruck auf die Hirnaktivierung ausmachen zu können.

Erstmals in der Dresler-Studie wurden die Probandengruppen mit Hilfe des MWT-B (siehe Kapitel 2.2) auf Intelligenz hin verglichen. Die Gruppen unterschieden sich hierbei. Auch wenn die Wertigkeit dieses Tests bereits in Frage gestellt wurde (O'Carroll, Moffoot et al. 1992) beweisen fundierte Studien dessen Validität (Lehrl, Triebig et al. 1995). In unserer Untersuchung konnte mit dem MWT-B und auch mit dem LPS, einem weiteren Intelligenztest, gezeigt werden, dass sich die Gruppen hierbei nicht signifikant unterschieden. Ein Grund dafür könnte sein, dass wir im Gegensatz zu Dresler für das Kriterium „Schulbildung“ identische Zahlen für beide Gruppen hatten.

Nicht verbessert werden konnte hingegen die Vergleichbarkeit von Komorbiditäten, Medikation und Zigarettenkonsum.

Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen zeigen veränderte Hirnaktivierung, dies konnte unter Verwendung von fNIRS in unterschiedlichen Studien für ADHS (Negoro, Sawada et al. 2010; Inoue, Sakihara et al. 2012) und Patienten mit Depressionserkrankung (Pu, Yamada et al. 2012; Sawa, Yamashita et al. 2013) nachgewiesen werden.

Patienten mit Alkoholabhängigkeit weisen überdurchschnittlich hohe Raten an Begleiterkrankungen, hauptsächlich psychischen Ursprungs wie depressive Störungen,

Angststörungen oder weiteren Suchtkrankheiten auf (Hasin, Stinson et al. 2007). Die Verfügbarkeit von Patienten mit Alkoholabhängigkeit ohne sonstige psychiatrische Begleiterkrankungen ist daher sehr gering.

Ein Teil der Patienten erfuhr medikamentöse Unterstützung während der Entgiftung. Es zeigte sich aber bereits, dass diese sich von jenen Patienten ohne medikamentöse Behandlung nicht unterscheiden bezüglich der fNIRS-Antwort (Dresler, Schecklmann et al. 2012). Zudem nahmen mehrere Patienten und auch Probanden aufgrund von psychiatrischen oder sonstigen Erkrankungen (Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus) verschiedene Medikamente ein. Stoffe, welche die zerebrovaskuläre Antwort beeinflussen wie etwa Indomethacin (Bruhn, Fransson et al. 2001) waren jedoch nicht dabei. Die Medikation kann somit unserer Ansicht nach als ein Faktor, welcher sich zwischen den Probanden unterschied und somit einen eventuellen Einfluss auf die Vergleichbarkeit haben könnte, vernachlässigt werden.

Die Patientengruppe unterschied sich nun aber signifikant im Zigarettenkonsum von der Kontrollgruppe. In einer Studie zwischen rauchenden und nicht rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigte sich, dass bei Rauchern ein Prozess kortikaler Verdünnung und ein Verlust von N-Acetylaspartat (stellvertretender Marker neuronaler Integrität) stattfindet (Durazzo, Mon et al. 2011). Somit könnte dies sehr wohl ein möglicher Störfaktor unserer Untersuchung sein. Dies wird im dritten Abschnitt dieser Diskussion näher beleuchtet. Es sei aber bereits erwähnt, dass Korrelationsanalysen keinen Zusammenhang von Rauchen und Hirnaktivität zeigen konnten.

In Bezug auf die Verhaltensdaten produzierten beide Gruppen für die Wochentagsaufgaben gegenüber den jeweiligen Experimentalaufgaben signifikant mehr Wörter. Hierbei konnte die Anzahl der geleisteten Wochentage an den Wortanschlag der jeweiligen Testaufgabe zwar tendenziell genähert, leider jedoch, wie auch bereits in den beschriebenen Studien (Schecklmann, Ehliis et al. 2007; Dresler, Schecklmann et al. 2012), nicht vollständig angepasst werden.

Im semantischen Abschnitt wurden für beide Bedingungen, also Arbeits- und Kontrollaufgabe mehr Worte genannt als im phonologischen. Dies führe ich, wie bereits in früheren Studien festgestellt wurde (Fallgatter, Roesler et al. 1997; Kubota, Toichi et al. 2005), auf das intellektuell weniger anspruchsvolle Wesen der Kategorienaufgabe

zurück. So bedarf es mehr Hirnleistung, Substantive einzelnen Buchstaben als lediglich Begriffe jeweiligen Kategorien zuzuordnen. Im Geiste könnte man sich bei der semantischen Testaufgabe beispielsweise in einem Garten umsehen um verschiedene Blumen aufzählen zu können. Die größere Anzahl der Wochentage im semantischen Abschnitt ist damit zu erklären, dass der Versuchsleiter den Probanden durch gezielte Kommandos in der jeweiligen Kontrollaufgabe an die vorausgehende Bedingung, in diesem Fall „Kategorien“, anzupassen versuchte.

Es wurden für die fNIRS-Antwort während der VFTs keine Seiteninteraktionseffekte beobachtet, einige Studien zeigten hierbei ebenfalls keine Verlagerung auf Ebene der Hemisphären (Fallgatter, Roesler et al. 1997; Herrmann, Ehli et al. 2004; Herrmann, Walter et al. 2006; Schecklmann, Ehli et al. 2007). Andere Untersuchungen wiederum wiesen bei Verwendung dieses Paradigmas Unterschiede in der fNIRS-Antwort zwischen linker und rechter Seite auf (Herrmann, Ehli et al. 2003; Kubota, Toichi et al. 2005). Diese wird jedoch als Effekt beschrieben, der überwiegend bei jüngeren Probandengruppen aufzufinden ist (siehe Herrmann, Walter et al. 2006).

In der Gegenüberstellung von Arbeits- und zugehöriger Wochentagsaufgabe wurde eine signifikant erhöhte Wörteranzahl bei der Wochentagsaufgabe produziert, für die jeweilige Testaufgabe war die f-NIRS-Antwort jedoch für mehrere Kanäle in beiden Gruppen stark erhöht. Die 1. Nullhypothese ($H_0(1)$) konnte somit abgelehnt werden. Im phonologischen Teil war die bereinigte Aktivität deskriptiv hierbei noch größer als im semantischen, wie es auch in den Vergleichsstudien (Schecklmann 2007, Dresler 2012) der Fall war. Dies wird auf die vermehrte zu leistende Hirnarbeit dieser Teilaufgabe (siehe oben) oder auch auf eine physiologisch effizientere Verarbeitung des Gehirns bei der semantischen Aufgabe zurückgeführt (Fallgatter, Roesler et al. 1997; Kameyama, Fukuda et al. 2006).

Für die funktionellen Daten ergaben sich generell für OxyHb, wie bereits beschrieben wurde (Fallgatter and Strik 1998; Ehli, Herrmann et al. 2005), höhere statistische Werte als für DeoxyHb, was in einer niedrigeren statistischen Power für DeoxyHb resultiert. Die höheren, aussagekräftigeren Werte für OxyHb beruhen auf dem Prinzip einer langanhaltenden, lokalen Durchblutungssteigerung bei regionaler Hirnaktivierung (Engl. *perfusion overshoot*). Auf durch Neuronenaktivität bedingten, gesteigerten

lokalen Sauerstoffbedarf wird mit überschießender Durchblutungssteigerung und somit konsekutiv erhöhten, den eigentlichen Bedarf übertreffenden Werten für OxyHb reagiert (Fallgatter, Ehlis et al. 2004). DeoxyHb wiederum entsteht allein beim Verbrauch von Sauerstoff und somit ist dessen Konzentrationsänderung geringfügiger.

Interessant war nun, ob sich die beiden Gruppen in dieser Studie hinsichtlich der Hirnaktivität unterschieden. So waren für OxyHb und auch tendenziell für DeoxyHb Gruppenunterschiede während der phonologischen Aufgabe aufgetreten.

Unterpunkt „a“ der 2. Nullhypothese (H_0 -(2a)) konnte somit falsifiziert werden, denn die gesunden Kontrollprobanden verzeichneten während der phonologischen Aufgabe mehr Hirnaktivität in den sprachassoziierten Regionen.

Unterpunkt „b“ der 2. Nullhypothese (H_0 -(2b)) konnte bestätigt werden, da die Gruppen im semantischen Teil keinen Unterschied in der Hirnaktivität aufwiesen.

Abbildung 3.6.b stellt die Intensität aktivierter Areale der beiden Gruppen, auf die jeweiligen Aufgaben bezogen, durch farbliche Hervorhebung der aktivierten Areale dar. Diese Analyse bietet den visuellen Eindruck, dass bei den Patienten eine räumliche Verschiebung der maximal aktivierten Kanäle zu verzeichnen ist. So zeigte die Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe eine Verlagerung der Hirnareale mit maximaler Aktivierung in inferior gelegene Gebiete. Dies bestärkt Hypothesen einer zerebralen Reorganisation von präfrontalem Hirngewebe bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (siehe Schecklmann et al. 2007; Ehlis et al. 2005).

Es ist bereits bekannt, dass Patienten mit Alkoholabhängigkeit in Bezug auf präfrontales Hirngewebe sowohl funktionell als auch strukturell (in Untersuchungen mit fMRT festgestellt: (Pfefferbaum, Desmond et al. 2001; Tapert, Brown et al. 2004)) schlechtere Ergebnisse als Vergleichspopulationen zeigen. Unsere Studie bestätigt dieses Ergebnis. In fortgeschrittenem Stadium der Alkoholabhängigkeit äußert sich dies auch in der Verhaltensebene (Fernandez-Serrano, Perez-Garcia et al. 2010).

Dass nun die Patienten bei äquivalent erbrachter Wortanzahl und vergleichbarer Intelligenz (siehe IQ-Tests in Kapitel 2.2) niedrigere Hirnaktivität zeigten, spricht dafür, dass einerseits Veränderungen auf funktioneller solchen auf kognitiver Ebene zeitlich vorausgehen, und diese andererseits durch die Untersuchung mit nahinfrarotem Licht zu

detektieren sind. Damit bietet sich das fNIRS als Messinstrument beispielsweise in der Frühdiagnostik von präklinischen Veränderungen der Hirnfunktion bei Alkoholabhängigkeit an. Auch bei weiteren, neuropsychiatrischen Krankheiten könnten somit funktionelle Veränderungen frühzeitig festgestellt werden.

Schecklmann diskutierte dies bereits:

„In the future, investigations with fNIRS might be useful to detect subtle or early onset deficits in brain function related to neuropsychiatric diseases“ (Schecklmann, Ehli et al. 2007).

Das Verfahren stellt hierbei mehrere Vorteile gegenüber konventionellen Instrumenten wie fMRT und cCT bereit. Auch wenn sich Probanden in der aktuellen Untersuchung über Druckschmerzhaftigkeit bei längerer Untersuchungsdauer beschwerten, wurde die Messung durch fNIRS insgesamt, selbst von psychiatrisch kranken Patienten, gut toleriert. Die einfache Handhabung und die Flexibilität des fNIRS ermöglichen bedside-Untersuchungen bei beispielsweise immobilen Patienten. Es ist mit keiner Strahlenbelastung verbunden, ist deshalb für die mehrfache Anwendung, insbesondere zur Verlaufskontrolle sehr gut geeignet. Auch die Anschaffungs- sowie Gebrauchskosten sind vergleichsweise niedrig.

Es ist weniger störungsempfindlich, und zudem erwiesenermaßen valide und sehr sensitiv.

4.2 EMG

Im zweiten Teil unserer Studie beschäftigten wir uns mit dem in der Region der gemessenen Hirnaktivität liegenden Musculus temporalis. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Sauerstoffbedarf extrakranialer Gewebe signifikante Auswirkung auf die fNIRS-Messung hat und diese somit kontaminieren kann (Canova, Roatta et al. 2011; Davie and Grocott 2012). Neben der Durchblutung von Haut und subkutanem Fettgewebe kann solch eine Kontamination der fNIRS-Messung, in unserem Fall die Aktivitätsmessung präfrontaler Hirnstrukturen, auch auf dem blutversorgten Musculus temporalis beruhen.

In Bezug auf Schecklmann (2010) schufen wir in vorliegender Studie mit der Untersuchung der latero-frontalen Hirnregion durch fNIRS und des Schläfenmuskels durch EMG während Durchführung des VFT vergleichbare Voraussetzungen.

Schecklmann untersuchte in einem zusätzlichen Experiment für die VFTs den Unterschied zwischen gesprochenem und geschriebenem Wort. Während bei geschriebenem Wort keine EMG-Aktivität verzeichnet wurde, zeigte sich gegenüber der Messung bei gesprochenem Wort keine Verminderung des fNIRS-Signals. Dies und auch das Nichtvorhandensein von systematischen Assoziationen zwischen fNIRS und EMG gab Schecklmann Anlass zur Feststellung, es wurde überwiegend Hirn- und eben nicht Muskelaktivität gemessen.

Das Ergebnis unserer Untersuchung bestätigt die 3. Nullhypothese (H_0 (3)), beide Gruppen verzeichneten nämlich deutlich erhöhte Muskelaktivität in der jeweiligen Arbeits- gegenüber der Wochentagsaufgabe (siehe Abb.3.6). Dies, wie es auch schon bei Schecklmann (2010) der Fall war, wird auf mehrere Faktoren zurückgeführt.

Um zeitliche Lücken zu überbrücken werden in den beiden Testaufgaben Wörter bzw. Wortteile, im Besonderen Vokale, teilweise in die Länge gezogen (Beispiel Phonologisch: „Aaaaarbeit“, „Aaaaaalter“; Beispiel Semantisch: „Mandarineeee“, „Nektarineeee“), auch Füllwörter oder Kommentare aufgrund der Verärgerung über die erbrachte oder nicht erbrachte Leistung sind häufiger.

Aufgrund des erhöhten Schwierigkeitsgrades in den Testaufgaben gehen wir davon aus, dass hierbei mehr kognitive und auch somatische Arbeit aufgewendet worden ist, angestregtes Nachdenken und Angespanntheit bezüglich dieser Prüfungssituation können den Schläfenmuskel aktivieren.

Dies ließ sich nicht auf den Vergleich zwischen den beiden VFTs übertragen, denn hier war rein deskriptiv betrachtet, bei nachweislich leichter zu bewältigender semantischer Aufgabe mehr Muskelaktivität als in der komplizierteren, phonologischen Aufgabe gemessen worden. Jedoch wurden im semantischen Teil, wie bereits beschrieben, deutlich mehr Worte produziert, was den Unterschied in der Muskelaktivität wiederum erklären würde, da der Schläfenmuskel, unter anderem zum Sprechen eingesetzt wird und dieser somit häufiger aktiviert wurde. Dieser Tatbestand einer erhöhten fNIRS-Messung bei geringerer Muskelpotentialmessung während phonologischer Teilaufgabe

sowie reziproke Verhältnisse während semantischer Teilaufgabe sprechen ebenso gegen einen Einfluss der Muskeldurchblutung auf die Messung der Hirnaktivität durch fNIRS.

Diese Mehraktivierung während der Testaufgaben deckt sich zwar mit der erhöhten Aktivierung gemessen durch fNIRS, jedoch konnten in der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen diesen beiden Parametern (1. Korrelationsanalyse; siehe Tab. 3.8: fNIRS – EMG) keine Korrelationen und somit keine systematischen Assoziationen nachgewiesen werden. Ein Einfluss des Schläfenmuskels lässt sich damit aber nicht ausschließen.

Anhand der 4. Hypothese untersuchten wir, ob sich die Muskelaktivität zwischen verschiedenen Probandengruppen unterscheidet.

Während Schecklmann (2010) junge, gesunde Probanden mit durchweg hohem Bildungsstatus untersuchte, analysierte ich Patienten mit Alkoholabhängigkeit und passende gesunde Kontrollen. Beide Gruppen wiesen ein höheres und breiteres Altersspektrum auf und boten zusätzlich ein breiteres Feld bezüglich des Bildungsstatus.

Der VFT wird häufig zur Untersuchung psychiatrischer Patientengruppen mit Depression (Herrmann, Ehli et al. 2004), Schizophrenie (Kubota, Toichi et al. 2005), bipolaren Störungen (Kameyama, Fukuda et al. 2006), aber auch Alkoholabhängigkeit (Schecklmann 2007) eingesetzt.

Solche Populationen können gegenüber Kontrollgruppen krankheitsbedingt unterschiedliche Voraussetzungen bezüglich potentieller Artefakte haben. So ist unklar, ob diese Feststellung, fNIRS würde durch den Schläfenmuskel nicht beeinflusst, auch beispielsweise auf Patienten mit Alkoholabhängigkeit zutrifft. Durch jahrelange Trinkgewohnheit und einer damit häufig verbundenen Ernährungsumstellung, welche weniger feste Nahrung und daraus entstehende Malnutrition beinhaltet (Teixeira, Mota et al. 2011), könnte dieser Kaumuskel bei der vorliegenden Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe atrophiert sein. Eine Vernachlässigung der körperlichen Pflege und Hygiene, im Speziellen der oralen, wie es bei Alkoholsuchtkranken häufig wahrgenommen wird (Novacek, Plachetzky et al. 1995), könnte über einen veränderten

Zahnstatus die Kau- und Sprechgewohnheiten verändern. Clomethiazol, von 8 Patienten eingenommen, verursacht starken Speichelfluss. Antipsychotika wiederum, von mehreren Patienten zum Zeitpunkt der Messung eingenommen, bewirken als typische Nebenwirkung eine vermehrte Mundtrockenheit. Dies könnte ebenso über verändertes Schluckverhalten zu einer veränderten Muskelaktivierung führen.

Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit spielen weitere Suchtkrankheiten wie zum Beispiel krankhaft erhöhter Zigarettenkonsum eine starke Rolle. So war auch bei der hier untersuchten Patientengruppe der Zigarettenkonsum im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Rauchern die Muskelkraft verschlechtert ist (Kok, Hoekstra et al. 2012).

All das könnte die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen beeinträchtigen.

In der Untersuchung konnte jedoch kein Unterschied in der Muskelaktivität zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, die 4. Nullhypothese (H_0 (4)) ließ sich somit bestätigen.

Als statistische Limitation muss allerdings festgehalten werden, dass induktives Testen auf die Ablehnung der H_0 abzielt, da dadurch der Fehler einer fälschlicherweise abgelehnten Nullhypothese kontrollierbar bleibt. Wird die H_0 abgelehnt und die H_1 angenommen, wird durch die Verwendung eines kleinen Signifikanzniveaus von 5% die Fehlerwahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art unter diesem Wert gehalten. Wird allerdings die H_0 angenommen und die H_1 abgelehnt, besteht die Möglichkeit, einen Fehler 2. Art zu machen. Diese Fehlerwahrscheinlichkeit ist schwer zu kontrollieren.

Trotz dieser statistischen Limitation lassen sich zusammenfassend Patienten mit Alkoholabhängigkeit und dazu passende gesunde Kontrollgruppen trotz erhöhter Aktivierung des Muskels während Sprachaufgaben wie VFT bezüglich der präfrontalen Hirnaktivität unterscheiden. In diesem Sinne stellt diese Studie einen weiteren Beleg dafür dar, dass fNIRS über temporalen/ präfrontalen Arealen nur wenig von muskulären Artefakten überlagert ist.

4.3 Weitere Korrelationen

Für die 1. Analyse (EMG und fNIRS) konnten wie besprochen keine Korrelationen nachgewiesen werden. Auch für die 2. Analyse (fNIRS vs. EMG vs. Wortproduktion) konnten keine Übereinstimmungen gefunden werden. Somit hatte die Mehrproduktion von Wörtern im semantischen Teil keinen systematischen Einfluss, weder auf die fNIRS- noch auf die Muskelaktivität, was die Wertigkeit dieser Untersuchung unterstreicht.

In der 3. Analyse für Suchtverhalten zeigten sich allein für den phonologischen Teil Übereinstimmungen. Patienten, welche schlechte Werte in den Tests „ACQ“ und „AUDIT“ aufwiesen, zeigten systematisch tendenziell schlechtere Werte in der Hirnaktivierung während der anspruchsvolleren, phonologischen Aufgabe. Diese beiden Tests stehen spiegelbildlich für den Schweregrad der Alkoholabhängigkeit der Patienten. Ein höheres Verlangen und höhere Intensität des Trinkverhaltens bedingen also tendenziell schlechtere Werte in der frontalen Hirnaktivierung. Dies bekräftigt die Wertigkeit dieser beiden Screening-Tests und deren Sensitivität, da diese Korrelationen darauf hinweisen, dass sich die in Fragebögen untersuchte Intensität von Abhängigkeit (AUDIT) und Sucht (ACQ) auf die Stärke der Beeinträchtigung auf funktioneller Hirnverarbeitung übertragen lässt. Die Dauer der Entgiftung bis zum Tag der Messung, ebenso die Dauer der Alkoholabhängigkeit zeigten mit der Hirnaktivität wiederum keine systematischen Assoziationen. Effekte kortikaler Reorganisation und Wiederherstellung bei abstinenten Alkoholikern, wie in anderen Studien beschrieben (Dresler 2012), waren bei vorliegender, relativ kurzer Alkoholabstinenz also noch nicht offensichtlich. Bei längerer Abstinenz jedoch würde eine Tendenz zu gesteigerter Hirnaktivität bei längerer Alkoholabstinenz erwartet werden, wie Dresler (2012) feststellen konnte. Hierbei hatte sich eine lineare Tendenz in der präfrontalen Hirnaktivierung gezeigt. Entzugspatienten hatten hierbei die niedrigsten, Abstinente (mindestens 3 Monate) bereits höhere und gesunde Kontrollprobanden die höchsten Werte für Hirnaktivierung.

In der vierten und letzten Analyse (Zigarettenkonsum – fNIRS) zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

Die vorhandene Alphafehler-Kumulierung aufgrund nicht durchgeführter Bonferronikorrektur schwächt hierbei die statistische Power der durchgeführten Korrelationsanalyse.

5 Résumé und Ausblick

5.1 Résumé

Entgiftete Patienten mit Alkoholabhängigkeit, das konnte abermals bestätigt werden, zeigen bei Ableistung von Wortflüssigkeitsaufgaben verminderte Hirnaktivität in präfrontalen Regionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. FNIRS sehen wir für Messungen dieser Art trotz der nachgewiesenen, vermehrten Muskelaktivität während der Arbeitsaufgaben als passend. Im Vergleich zu älteren Studien konnten Unterschiede in Geschlecht, Schulbildung und Intelligenz ausgeschlossen werden. Mit AUDIT und ACQ wurden zusätzliche Tests zur Bestimmung der Alkoholsuchtstärke und dessen Einfluss auf die Untersuchung eingesetzt.

FNIRS mag bei Messungen der Hirnaktivität zwar Durchblutungsänderungen von Muskeln wie beispielsweise dem Schläfenmuskels aufzeichnen, den Vergleich zwischen den hier verwendeten Probandengruppen (Patienten mit Alkoholkrankheit und gesunde Kontrollprobanden), so stellten wir fest, beeinflussen Unterschiede in der Muskelaktivität jedoch nicht.

Denn systematische Assoziationen zwischen fNIRS und EMG stellten sich nicht dar. Dies, wie auch reziproke Muskelaktivitätssteigerung bei der schwieriger zu bewältigenden, phonologischen Aufgabe sprechen gegen die Beeinflussung der durch fNIRS gemessenen Hirnaktivität durch veränderte Aktivität des Schläfenmuskels.

5.2 Ausblick

Nun gab es durchaus Punkte, die für solche und ähnliche, künftigen Untersuchungen verfeinert werden sollten.

Auch wenn für das Kriterium „Rauchen“ mit fNIRS keine systematischen Assoziationen belegt werden konnten, so ist die fehlende Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich des Zigarettenkonsums sicherlich ein verbesserungswürdiger Punkt. Die eher kleinere Stichprobenzahl der vorliegenden Studie, 15 Probanden pro Gruppe, besitzt Aussagekraft, doch auch hier könnten größer angelegte Studien neue Aufschlüsse und Lösungsansätze mit größerer statistischer Aussagekraft bieten.

fNIRS ist ein nicht nur valides, sondern auch hoch sensitives Verfahren, welches heutzutage in der Forschung bezüglich Diagnostik und auch Therapie verschiedener Krankheitsbilder erfolgreich eingesetzt wird. Es findet Verwendung bei der Untersuchung von akuten zerebralen Ischämien, Epilepsien (Obrig 2002) und es findet unter anderem auch auf der neurologisch-anästhesiologischen Intensivstation Verwendung (Nollert, Nagashima et al. 1999). Die Anwendung durch fNIRS könnte durchaus auf weitere Bereiche, welche der Blutflussmessung bedürfen, ausgeweitet werden und alternative, kostenintensivere und invasivere Messmethoden (fMRT, PET, CT) ergänzen.

Es empfiehlt sich jedoch, auf mögliche Einflüsse extrakortikaler Strukturen auf die Messung hirnpfysiologischer Vorgänge zu achten. So würde sich ein Monitoring in Form von Blutflussmessung extrakortikaler Hirnstrukturen wie etwa des Musculus temporalis, empfehlen. Hierbei könnten Ausreißer mit starker Kaumuskulatur aus Studien ausgeschlossen werden. Auch die Interpretation diagnostischer Befunde könnte von solch einer Messung profitieren.

Zudem könnte die Visualisierung von Hirnaktivität durch fNIRS eingesetzt werden, um Patienten in der Bewältigung solcher Krankheiten zu motivieren. Durch den veranschaulichenden Vergleich der Aktivitätsgrade der beiden Gruppen könnte bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und anderen psychischen Störungen, welche die Hirnfunktion beeinträchtigen, das sogenannte „*coping*“ (Krankheitsbewältigung) verbessert werden.

Generell befürworten unsere Befunde die weitere Verwendung von Multikanal-NIRS-Systemen, welche die Trennung von extra- und intrakortikalen Strukturen erlauben (Germon, Evans et al. 1999).

Ergänzend könnten verschiedene psychiatrische Probandengruppen, welche häufig mit dem Paradigma VFT durch fNIRS gemessen werden, etwa Schizophrene, Patienten mit Morbus Alzheimer oder auch Patienten mit depressiven Störungen, ebenfalls auf einen möglichen Einfluss des Schläfenmuskels getestet werden. Weitere Muskeln wie der Stirnmuskel (*Musculus frontalis*) oder auch die vergleichsweise stark durchblutete Schädelhaut inklusive subkutanem Fettgewebe könnten ebenso auf Artefakte hin untersucht werden. Die Erkenntnisse dieser Studie sollen dazu Anreiz bieten und möglichst in die künftige Verwendung von fNIRS einfließen.

6 Zusammenfassung

Ziele. Bei vorliegender Studie werden funktionelle Aktivitätsabläufe präfrontaler Hirnareale während Sprachproduktion mit Hilfe von Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) untersucht. Um hirnfunktionelle Vorgänge messen und darstellen zu können, verwendeten wir fNIRS, ein Messverfahren, welches mit anderen funktionellen Untersuchungsmethoden (BOLD-fMRT, PET und TDC) vergleichbar ist, bereits zahlreich erprobt wurde und als valide gilt (Fallgatter, Ehliis et al. 2004). Wir konzentrierten uns hierbei auf durch fNIRS erfassbare, oberflächennahe Hirnareale (u. a. inferiorer und prämotorischer Kortex), welche bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bekanntermaßen pathologisch verändert sind.

Mittels Elektromyographie (EMG) des im Untersuchungsgebiet liegenden Schläfenmuskels (Musculus temporalis) wurde über die Bestimmung simultaner Muskelaktivität dessen Einfluss auf die Untersuchung der Hirnaktivität durch fNIRS überprüft. Ziel der ersten Teilstudie war es, unter optimierter Versuchsanordnung und Vergleichbarkeit bereits vorhandene Studien auf Reproduzierbarkeit zu überprüfen, welche mit Hilfe von fNIRS niedrigere Durchblutungsraten und damit Hirnaktivität in präfrontalen Hirnregionen bei entgifteten Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber gesunden Kontrollprobanden nachweisen konnten (Schecklmann, Ehliis et al. 2007).

Zur Aktivitätsmessung des im Untersuchungsgebiet liegenden Musculus temporalis wurden beidseits am Schläfenmuskel EMG-Potentiale während Durchführung der jeweiligen Aufgaben abgenommen. Hiermit überprüften wir die verwendete Messmethode fNIRS auf mögliche Störfaktoren. Der zur Sprachproduktion aktivierte und somit verstärkt durchblutete, extrazerebral gelegene Muskel wurde hierbei auf Einfluss und Korrelation mit der Hirnaktivitätsmessung untersucht. In einer früheren Studie gesunder Stichproben konnte ein solcher Einfluss des Schläfenmuskels auf fNIRS-Messungen nicht bewiesen werden (Schecklmann, Ehliis et al. 2010). In unserer 2. Teilstudie sollte nun ein möglicher Gruppenunterschied zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, also strukturell veränderter Hirn- und möglicherweise auch Muskelanatomie gegenüber gesunden Kontrollprobanden untersucht werden. Hierzu verglichen wir beide Gruppen bezüglich der geleisteten Muskelaktivität während Durchführung der jeweiligen Aufgaben.

Darüber hinaus untersuchten wir die EMG- und fNIRS-Daten auf Korrelationen. Zudem wurden Assoziationen von Suchtverhalten wie Abstinenz und Suchtdruck oder auch gleichzeitiger Zigarettenkonsum bezüglich deren Einfluss auf die Messergebnisse überprüft.

Methoden. Es wurden 15 Alkoholentzugspatienten, welche mindestens 8 Tage stationär in einer psychiatrischen Klinik qualifiziert entgiftet hatten mit 15 hierzu passenden, gesunden Kontrollprobanden verglichen. Voraussetzung war hierbei eine Übereinstimmung beider Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung. Mit Hilfe eines Wortflüssigkeitstest (VFT; engl. *Verbal Fluency Task*) bewältigten die Probanden unterschiedliche Arbeits- und Kontrollaufgaben zur Aktivierung gezielter Hirnareale (Broca-areal, motorisches Sprachzentrum im Gyrus frontalis inferior: Brodmann-Areale 44 und 45). In einer phonologischen Sprachaufgabe musste Hirnleistung erbracht werden, indem Substantive genannt werden mussten, die mit einem bestimmten Buchstaben (A, F, S) beginnen. Im semantischen Aufgabenteil mussten Substantive genannt werden, die bestimmten Kategorien zuzuordnen sind (Tiere, Früchte, Pflanzen). In den Kontrollaufgaben war es lediglich notwendig, entsprechend niedriger Hirnleistungsanforderung, Wochentage chronologisch aufzuzählen, um damit für Effekte der Sprachproduktion zu kontrollieren.

Für die Verhaltensdaten wurden für die phonologische und die semantische Teilaufgabe separat ANOVAs (Varianzanalysen) gerechnet. Es wurde auf Haupteffekt „Bedingung“ und Interaktionseffekt „Bedingung x Gruppe“ hin untersucht.

Die fNIRS-Daten, um „*Moving-Average*“-Verfahren und Driftkorrektur bereinigt, wurden in 6 verschiedene Zeitsegmente mit einem Basissegment, drei Aktivierungssegmenten und zwei Ruhesegmenten (BL, AC1, AC2, AC3, RE1, RE2) eingeteilt. Die jeweils hierfür bestimmten Mittelwerte von oxygeniertem (OxyHb) bzw. deoxygeniertem Hämoglobin (DeoxyHb) galten als Berechnungsgrundlage der Datenanalyse einer 2x2x2x6 ANOVA mit „Bedingung“, „Hemisphäre“ und „Zeit“ als Innersubjekt- sowie „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor. Der Fokus lag hierbei bei den Interaktionseffekten „Bedingung x Zeit“ sowie „Bedingung x Zeit x Gruppe“. Auf einen Hemisphärenvergleich konnte bei nicht signifikantem Unterschied zwischen den beiden

Hirnhälften verzichtet werden. Die rektifizierten und gemittelten EMG-Daten wurden analog der fNIRS-Daten in einer 2x2x2x6 ANOVA gerechnet.

Ergebnisse. Beide Gruppen produzierten eine vergleichbare Anzahl an Wörtern. In der jeweiligen Testaufgabe wurden hierbei signifikant weniger Worte genannt als in der zugehörigen Kontrollaufgabe. Deskriptiv wurden im semantischen Teil mehr Worte als im phonologischen Teil der Wortflüssigkeitsaufgabe genannt. Ein Gruppenunterschied konnte hierbei nicht ausgemacht werden.

Bezüglich der funktionellen Daten zeigten beide Gruppen aktivierungstypische Muster für präfrontal gelegene Kanäle während den Wortflüssigkeitsaufgaben im Sinne erhöhter OxyHb- und erniedrigter DeOxyHb-Mittelwerte. Zerebralen Regionen zugehörige Kanäle des fNIRS, welche für Oxy- und DeoxyHb für „Bedingung x Zeit“ auch nach erfolgtem t-Test signifikant waren, wurden zu so genannten *Regions of Interest* (ROI's) zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um jene Kanäle, bei denen sich die Hirnaktivität während der Testaufgaben signifikant von denen, während der Kontrollaufgabe unterschied. Hierbei war die gemessene Hirnaktivität jeweils signifikant höher während den Testaufgaben, im phonologischen Abschnitt noch ausgeprägter als im semantischen. Es handelte sich hierbei jeweils um präfrontal gelegene Kanäle.

Im nachfolgenden Gruppenvergleich wurden die Kanäle der ROI's verglichen. Hier zeigten sich lediglich im phonologischen Teil 2 Kanäle für OxyHb in Form höherer Hirnaktivität seitens der Kontrollgruppe signifikant. Beide Kanäle waren für DeoxyHb tendenziell sowie für einen weiteren Kanal klar signifikant.

Bezüglich der EMG-Daten zeigte der Effekt „Bedingung x Zeit“ analog der fNIRS-Auswertung während der Testaufgaben gegenüber den Kontrollaufgaben erhöhte Aktivität. Ein Gruppenunterschied stellte sich nicht dar.

Korrelationen nach Pearson zeigten keinerlei Assoziation zwischen fNIRS- und EMG-Daten. Ebenso ergaben Erkrankungsdauer, Entgiftungszeit sowie Zigarettenkonsum (bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit stark erhöht) keine signifikanten Korrelationen zu fNIRS. Lediglich spezifisches Suchtverhalten, erfasst durch schriftliche Fragebögen (AUDIT, ACQ) zeigten für OxyHb tendenziell negative, für DeoxyHb tendenziell positive Korrelationen.

Diskussion. fNIRS. Verglichen mit Studien gleichartigen Aufbaus und Struktur war mit der Anpassung von Geschlecht und Intelligenz sowie durch Hinzuziehung weiterer spezifischer Fragebögen (AUDIT und ACQ) zur Evaluation von Suchtverhalten eine deutliche Verfeinerung des Versuchsaufbaus erzielt worden. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf Ebene von Komorbiditäten- und Medikamenteneinnahmerate, bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit stark erhöht, konnten nicht beseitigt werden. Eine vergleichsweise niedrige statistische Power bei niedriger Stichprobengröße war ebenso verbesserungswürdig. Die durch fNIRS gemessene, erhöhte Hirnaktivität in den jeweiligen Testaufgaben gegenüber den Kontrollaufgaben lässt sich auf die Komplexität der Aufgaben zurückführen, welche die Hirnfunktion in beiden Testaufgaben insgesamt und im phonologischen Abschnitt nochmals intensiviert, stärker beanspruchen. Werte für OxyHb wiesen hierbei bekanntermaßen höhere Aktivität und damit statistische Power auf (Fallgatter, Ehli et al. 2004). Die bei der Patientengruppe gegenüber den Kontrollen verminderte Hirnaktivität präfrontal gelegener Hirnstrukturen bestätigt abermals die bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bestehende, verminderte Hirndurchblutung (Pfefferbaum, Desmond et al. 2001). Dies, zusammengeführt mit einer erstmalig vorhandenen, vergleichbaren Intelligenz und Bildung lässt annehmen, dass hirnhysiologische Veränderungen, denen kognitiver, möglicherweise auch struktureller Natur vorausgehen und durch fNIRS erfassbar sind.

EMG. Erhöhte Muskelaktivität während der Testaufgabe reflektiert die größere Anspannung und Aufregung bei den intellektuell anspruchsvolleren Aufgaben. Der während der semantischen gegenüber der phonologischen Aufgabe erhöhten Muskelaktivität steht eine niedrigere Hirnaktivität gegenüber. Dies spricht wie auch das Nichtvorhandensein von Korrelationen zwischen fNIRS und EMG dafür, dass bei der fNIRS-Messung tatsächlich überwiegend Hirn- und nicht Muskelaktivität gemessen wird. Trotz möglicherweise schwächer ausgebildeter Kaumuskelatur und deutlich erhöhten Werten für Medikamenteneinnahme und psychiatrische Komorbidität bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit konnte kein Gruppenunterschied der Muskelaktivität festgestellt werden. Wir finden folglich keinen Hinweis auf den Einfluss muskulärer Artefakte auf die Vergleichbarkeit von Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit passenden Kontrollgruppen. Korrelationen der fNIRS-Aktivität mit der Anzahl der produzierten Worte, Krankheits- und Abstinenzdauer sowie Suchtdruck und

Zigarettenkonsum lieferten ebenso keine Hinweise auf Beeinflussung der Hirnaktivitätsmessung.

FNIRS, ein valides, preisgünstiges, anwenderfreundliches, flexibles und relativ artefaktunempfindliches bedside-Verfahren zur funktionellen, neuronalen Bildgebung sollte auch zukünftig weitreichenden Einsatz in klinischer Forschung finden.

7 Anhang

A-1 Aufklärungsbogen zur fNIRS-Untersuchung

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung
Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter
Ansprechpartner: Dipl.-Psych. M. Schocklmann

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Fachklinikstraße 15
97080 Würzburg
Telefon: 0931-201-77440
Telefax: 0931-201-77550



**AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER
UNTERSUCHUNG MIT NAH-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE**

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

WORUM HANDELT ES SICH BEI DER NAH-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE?

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie ist ein nicht eingreifendes Untersuchungsverfahren, mit dem die Durchblutung des Gehirns gemessen werden kann. Dazu werden Messinstrumente in eine kleine Gummiplatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Über dieses Messinstrument wird nun unschädliches Licht genau festgelegter Wellenlängen abgegeben und die Menge an reflektiertem Licht gemessen. Aus diesem Messergebnis können dann Durchblutungsänderungen des Gehirns errechnet werden.

IST MIT IRGENDWELCHEN NEBENWIRKUNGEN ZU RECHNEN?

Nein. Die geplanten Untersuchungen sind nicht invasiv, das heißt, es werden keinerlei Eingriffe am Körper vorgenommen. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie wird seit über 20 Jahren am Menschen angewandt. Nebenwirkungen sind bisher auch bei ununterbrochener Messung über mehrere Stunden nicht aufgetreten.

WAS SOLLEN SIE WÄHREND DER UNTERSUCHUNG TUN?

Während der Untersuchung sollen Sie bestimmte verbale Antworten geben, je nach Anweisung des Versuchsleiters. Die Untersuchung dauert insgesamt 1 Stunde.

SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG

Mit den Messungen soll die Gehirntätigkeit während der Ausführung geistiger Aufgaben untersucht werden. Dadurch sollen weitere Erkenntnisse über normale und durch Krankheit veränderte Prozesse des Gehirns gewonnen werden und auf lange Sicht zum besseren Verständnis von Entstehung, Verlauf und Behandlung von Krankheiten beitragen.

IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?

Die Teilnahme an dieser Studie ist **absolut freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in **anonymisierter** Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

Ich wurde darüber informiert, dass ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann. Ich erkläre mich somit freiwillig bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

Datum

TeilnehmerIn

UntersuchungsleiterIn

Anhang

Signalart	Kanal	Phonologisch	KA Phonologisch	Semantisch	KA Semantisch
OxyHb	2	0,1451 ± ,02486	-0,0506 ± ,02398	0,1201 ± ,02757	-0,0521 ± ,03036
	3	0,1987 ± ,03281	-0,0552 ± ,02995	0,1727 ± ,04086	-0,0643 ± ,04006
	4	0,1688 ± ,02636	-0,0425 ± ,01949	0,1148 ± ,02752	-0,0280 ± ,01943
	6	0,0922 ± ,01736	-0,0125 ± ,01407	0,0479 ± ,01645	-0,0249 ± ,01640
	7	0,1150 ± ,02420	-0,0290 ± ,01941	0,0778 ± ,02473	-0,0450 ± ,02413
	8	0,1215 ± ,02252	-0,0377 ± ,01581	0,0735 ± ,01969	-0,0359 ± ,01544
	9	0,0400 ± ,01699	-0,0361 ± ,01026	-0,0006 ± ,01861	-0,0431 ± ,01181
DeoxyHb	3	-0,0851 ± ,01858	0,0305 ± ,01803	-0,0520 ± ,01534	0,0375 ± ,01920
	4	-0,0604 ± ,01635	0,0230 ± ,00963	-0,0457 ± ,01748	0,0210 ± ,01112
	7	-0,0712 ± ,03434	-0,0032 ± ,00943	-0,0514 ± ,01416	0,0064 ± ,01333
	8	-0,0498 ± ,04770	0,0560 ± ,01189	-0,0397 ± ,01419	0,0147 ± ,01242

Tabelle A-2: Deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den funktionellen Daten für fNIRS in der phonologischen und semantischen Aufgabe für die Kanäle welche signifikante Unterschiede für die Arbeitsgegenüber der Wochentagsaufgabe zeigten (Werte entsprechen fNIRS-Aktivität während AC3-Segment um Baseline-Aktivität bereinigt während der jeweiligen Bedingungen).

Signalart	Gruppe	Kanal	Phonologisch
OxyHb	Kontrollen	4	0,2984 ± ,05309
	Patienten	4	0,1241 ± ,02397
	Kontrollen	8	0,2117 ± ,03715
	Patienten	8	0,1067 ± ,03066
DeoxyHb	Kontrollen	3	-0,1605 ± ,02718
	Patienten	3	-0,0706 ± ,02368
	Kontrollen	4	-0,1096 ± ,02574
	Patienten	4	-0,0572 ± ,00871
	Kontrollen	8	-0,0911 ± ,02444
	Patienten	8	-0,0396 ± ,01278

Tab. A-3.1

Signalart	Gruppe	Kanal	Semantisch
OxyHb	Kontrollen	3	0,2068 ± 0,5865
	Patienten	3	0,2671 ± ,05880
	Kontrollen	4	0,1629 ± ,05686
	Patienten	4	0,1226 ± ,03071
	Kontrollen	7	0,1162 ± ,03991
	Patienten	7	0,1295 ± ,04292
	Kontrollen	8	0,1014 ± ,03530
	Patienten	8	0,1176 ± ,02930
DeoxyHb	Kontrollen	3	-0,1053 ± ,02846
	Patienten	3	-0,0736 ± ,02697
	Kontrollen	4	-0,0802 ± ,02982
	Patienten	4	-0,0522 ± ,01567
	Kontrollen	7	-0,0615 ± ,01959
	Patienten	7	-0,0542 ± ,01678
	Kontrollen	8	-0,0701 ± ,02556
	Patienten	8	-0,0387 ± ,01316

Tab. A-3-2

Tabellen A-3.1/ A-3.2: Deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den funktionellen Daten für fNIRS in der phonologischen Aufgabe für die Kanäle, welche signifikante Gruppenunterschiede zeigten (Werte entsprechen fNIRS-Aktivität während AC3-Segment der Testaufgabe, um Baseline- und Wochentagsaktivität bereinigt)(Tabelle A-3.1).

Zudem deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den funktionellen Daten für fNIRS in der semantischen Aufgabe für die Kanäle, welche die ROI bedingen. (Werte entsprechen fNIRS-Aktivität während AC3-Segment der Testaufgabe, um Baseline- und Wochentagsaktivität bereinigt)(Tabelle A-3.2).

Gruppe	Phonologisch	KA Phonologisch	Semantisch	KA Semantisch
Patienten und Kontrollen	1,3142 ± ,05253	0,0806 ± ,21659	2,2285 ± ,62042	0,0878 ± ,28386

Tabelle A-4 Deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den funktionellen Daten für die EMG für beide Gruppen in den jeweiligen Bedingungen (Werte entsprechen EMG-Aktivität während AC3-Segment um Baseline-Aktivität bereinigt während den jeweiligen Bedingungen)

Gruppe	Phonologisch	Semantisch
Kontrollen	1,5996 ± ,55227	2,5726 ± ,08704
Patienten	0,8676 ± ,63422	1,7089 ± ,66625

Tabelle A-5: Deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den funktionellen Daten für die EMG in der phonologischen und semantischen Aufgabe für die Kanäle, welche signifikante Gruppenunterschiede zeigten (Werte entsprechen EMG-Aktivität während AC3-Segment der Testaufgabe um Baseline- und Wochentagsaktivität bereinigt).

8 Referenzen

- Adams, W. L., K. L. Barry, et al. (1996). "Screening for problem drinking in older primary care patients." JAMA 276(24): 1964-1967.
- Basho, S., E. D. Palmer, et al. (2007). "Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: paced production and overt speech." Neuropsychologia 45(8): 1697-1706.
- Bauer, L., D. Dick, et al. (2010). "Obesity, smoking, and frontal brain dysfunction." Am J Addict 19(5): 391-400.
- Bortz, J. (2010). "Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler." Springer Lehrbuch 7. Auflage.
- Bradley, K. A., M. B. McDonell, et al. (1998). "The AUDIT alcohol consumption questions: reliability, validity, and responsiveness to change in older male primary care patients." Alcohol Clin Exp Res 22(8): 1842-1849.
- Bruhn, H., P. Fransson, et al. (2001). "Modulation of cerebral blood oxygenation by indomethacin: MRI at rest and functional brain activation." J Magn Reson Imaging 13(3): 325-334.
- Buchsbaum, D. G., R. G. Buchanan, et al. (1991). "Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios." Ann Intern Med 115(10): 774-777.
- Buchsbaum, D. G., R. G. Buchanan, et al. (1992). "Screening for drinking disorders in the elderly using the CAGE questionnaire." J Am Geriatr Soc 40(7): 662-665.
- Burnett, C. A., L. Fartash, et al. (2000). "Masseter and temporalis muscle EMG levels and bite force in migraineurs." Headache 40(10): 813-817.
- Canova, D., S. Roatta, et al. (2011). "Inconsistent detection of changes in cerebral blood volume by near infrared spectroscopy in standard clinical tests." J Appl Physiol 110(6): 1646-1655.
- Castroflorio, T., D. Farina, et al. (2005). "Surface EMG of jaw elevator muscles: effect of electrode location and inter-electrode distance." J Oral Rehabil 32(6): 411-417.
- Cettolo, V., M. Ferrari, et al. (2007). "Vastus lateralis O2 desaturation in response to fast and short maximal contraction." Med Sci Sports Exerc 39(11): 1949-1959.
- Cui, X., S. Bray, et al. (2011). "A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks." Neuroimage 54(4): 2808-2821.
- Dano, P. and J. Le Guyader (1988). "[Cerebral atrophy and chronic alcoholism]." Rev Neurol (Paris) 144(3): 202-208.
- Davie, S. N. and H. P. Grocott (2012). "Impact of Extracranial Contamination on Regional Cerebral Oxygen Saturation: A Comparison of Three Cerebral Oximetry Technologies." Anesthesiology.
- Dresler, T., M. Schecklmann, et al. (2012). "Recovery of cortical functioning in abstinent alcohol-dependent patients: Prefrontal brain oxygenation during verbal fluency at different phases during withdrawal." World J Biol Psychiatry 13(2): 135-145.

- Durazzo, T. C., A. Mon, et al. (2011). "Chronic cigarette smoking in alcohol dependence: associations with cortical thickness and N-acetylaspartate levels in the extended brain reward system." Addict Biol.
- Ehlis, A. C., M. J. Herrmann, et al. (2005). "Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials." Biol Psychol 69(3): 315-331.
- Einars, W. (1979). "Elektromyographie als arbeitswissenschaftliche Methode zur Beurteilung von lokaler Belastung, Beanspruchung und Ermüdung bei dynamischer Muskelarbeit."
- Fallgatter, A. J., A. Ehlis, et al. (2004). "[Near-infrared spectroscopy in psychiatry]." Nervenarzt 75(9): 911-916.
- Fallgatter, A. J., M. Roesler, et al. (1997). "Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy." Brain Res Cogn Brain Res 6(1): 67-72.
- Fallgatter, A. J. and W. K. Strik (1998). "Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 248(5): 245-249.
- Feinberg, J. F. (1980). "The Wernicke-Korsakoff syndrome." Am Fam Physician 22(5): 129-133.
- Fernandez-Serrano, M. J., M. Perez-Garcia, et al. (2010). "Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions." J Psychopharmacol 24(9): 1317-1332.
- Ferrari, M., L. Mottola, et al. (2004). "Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy." Can J Appl Physiol 29(4): 463-487.
- Ferrario, V. F., C. Sforza, et al. (2000). "An electromyographic investigation of masticatory muscles symmetry in normo-occlusion subjects." J Oral Rehabil 27(1): 33-40.
- Feuerlein, W., C. Ringer, et al. (1979). "The diagnosis of alcoholism -- the Munich Alcoholism Test (MALT)." Int J Rehabil Res 2(4): 533-534.
- Firbank, M., E. Okada, et al. (1998). "A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses." Neuroimage 8(1): 69-78.
- Fu, C. H., K. Morgan, et al. (2002). "A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand." Neuroimage 17(2): 871-879.
- Geibprasert, S., M. Gallucci, et al. (2010). "Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT." Eur Radiol 20(6): 1492-1501.
- Germon, T. J., P. D. Evans, et al. (1999). "Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased." Br J Anaesth 82(6): 831-837.
- Gotze, P., D. Kuhne, et al. (1978). "[Brain atrophy in chronic alcoholism. Clinical and computer tomographic study]." Arch Psychiatr Nervenkr 226(2): 137-156.
- Harper, C., G. Dixon, et al. (2003). "Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 27(6): 951-961.

- Hasin, D. S., F. S. Stinson, et al. (2007). "Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." Arch Gen Psychiatry 64(7): 830-842.
- Heeger, D. J. and D. Ress (2002). "What does fMRI tell us about neuronal activity?" Nat Rev Neurosci 3(2): 142-151.
- Heinzel, S., F. B. Haeussinger, et al. (2013). "Variability of (functional) hemodynamics as measured with simultaneous fNIRS and fMRI during intertemporal choice." Neuroimage 71: 125-134.
- Herrmann, M. J., A. C. Ehlis, et al. (2003). "Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy." Brain Res Bull 61(1): 51-56.
- Herrmann, M. J., A. C. Ehlis, et al. (2004). "Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy." J Neuropsychiatry Clin Neurosci 16(2): 170-175.
- Herrmann, M. J., A. C. Ehlis, et al. (2005). "Near-infrared optical topography to assess activation of the parietal cortex during a visuo-spatial task." Neuropsychologia 43(12): 1713-1720.
- Herrmann, M. J., A. Walter, et al. (2006). "Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender." Neurobiol Aging 27(6): 888-894.
- Herrmann, M. J., H. G. Weijers, et al. (2001). "Alcohol cue-reactivity in heavy and light social drinkers as revealed by event-related potentials." Alcohol Alcohol 36(6): 588-593.
- Hirth, C., H. Obrig, et al. (1997). "Simultaneous assessment of cerebral oxygenation and hemodynamics during a motor task. A combined near infrared and transcranial Doppler sonography study." Adv Exp Med Biol 411: 461-469.
- Hirth, C., H. Obrig, et al. (1996). "Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy." Neuroreport 7(12): 1977-1981.
- Hock, C., K. Villringer, et al. (1997). "Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)--correlation with simultaneous rCBF-PET measurements." Brain Res 755(2): 293-303.
- Horn, W. (1983). "Leistungsprüfsystem (LPS). Handanweisung (2., erweiter. und verbesserte Aufl.). Göttingen." Hogrefe.
- Huppert, T. J., R. D. Hoge, et al. (2006). "A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans." Neuroimage 29(2): 368-382.
- Inoue, Y., K. Sakihara, et al. (2012). "Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study." Neuroreport 23(2): 55-60.
- Kameyama, M., M. Fukuda, et al. (2006). "Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study." Neuroimage 29(1): 172-184.

- Kawakubo, Y., T. Kono, et al. (2011). "Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults." PLoS One 6(10): e25944.
- Kiefer, H.-J. R. F. (2011). "DSM-5: Die Aufhebung der Unterscheidung von Abhängigkeit und Missbrauch und die Öffnung für Verhaltenssüchte." SUCHT 57 (1) | 2011 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern.
- Kirkpatrick, P. J. (1997). "Use of near-infrared spectroscopy in the adult." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352(1354): 701-705.
- Kleinschmidt, A., H. Obrig, et al. (1996). "Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy." J Cereb Blood Flow Metab 16(5): 817-826.
- Klem, G. H., H. O. Luders, et al. (1999). "The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 52: 3-6.
- Kok, M. O., T. Hoekstra, et al. (2012). "The Longitudinal Relation between Smoking and Muscle Strength in Healthy Adults." Eur Addict Res 18(2): 70-75.
- Kopelman, M. D., A. D. Thomson, et al. (2009). "The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment." Alcohol Alcohol 44(2): 148-154.
- Kubota, Y., M. Toichi, et al. (2005). "Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study." Schizophr Res 77(1): 65-73.
- Lehrl, S., G. Triebig, et al. (1995). "Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence." Acta Neurol Scand 91(5): 335-345.
- Lingford-Hughes, A., A. G. Reid, et al. (2012). "A [11C]Ro15 4513 PET study suggests that alcohol dependence in man is associated with reduced alpha5 benzodiazepine receptors in limbic regions." J Psychopharmacol 26(2): 273-281.
- Love, A., D. James, et al. (1998). "A comparison of two alcohol craving questionnaires." Addiction 93(7): 1091-1102.
- Luchtman, M., K. Jachau, et al. (2010). "Alcohol induced region-dependent alterations of hemodynamic response: implications for the statistical interpretation of pharmacological fMRI studies." Exp Brain Res 204(1): 1-10.
- Matsui, T., H. Sakurai, et al. (2012). "[Clinical application of neuroimaging to alcohol-related dementia]." Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi 47(3): 125-134.
- Mechtcheriakov, S., C. Brenneis, et al. (2007). "A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry." J Neurol Neurosurg Psychiatry 78(6): 610-614.
- Minati, L., I. U. Kress, et al. (2011). "Intra- and extra-cranial effects of transient blood pressure changes on brain near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements." J Neurosci Methods 197(2): 283-288.
- Moselhy, H. F., G. Georgiou, et al. (2001). "Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature." Alcohol Alcohol 36(5): 357-368.

- Negoro, H., M. Sawada, et al. (2010). "Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy." Child Psychiatry Hum Dev 41(2): 193-203.
- Nehlin, C., A. Fredriksson, et al. (2011). "Brief alcohol screening in a clinical psychiatric population: Special attention needed." Drug Alcohol Rev.
- Nollert, G., M. Nagashima, et al. (1999). "Oxygenation strategy and neurologic damage after deep hypothermic circulatory arrest. II. hypoxic versus free radical injury." J Thorac Cardiovasc Surg 117(6): 1172-1179.
- Novacek, G., U. Plachetzky, et al. (1995). "Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis--role of etiology of liver disease." J Hepatol 22(5): 576-582.
- O'Carroll, R. E., A. Moffoot, et al. (1992). "Estimating pre-morbid intellectual ability in the Alcoholic Korsakoff syndrome." Psychol Med 22(4): 903-909.
- Obrig, H. and A. Villringer (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." J Cereb Blood Flow Metab 23(1): 1-18.
- Obrig, H., R. Wenzel, et al. (2000). "Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?" Int J Psychophysiol 35(2-3): 125-142.
- Okada, E., M. Firbank, et al. (1995). "The effect of overlying tissue on the spatial sensitivity profile of near-infrared spectroscopy." Phys Med Biol 40(12): 2093-2108.
- Okamoto, M., H. Dan, et al. (2004). "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping." Neuroimage 21(1): 99-111.
- Okura, K., T. Kato, et al. (2006). "Quantitative analysis of surface EMG activity of cranial and leg muscles across sleep stages in human." Clin Neurophysiol 117(2): 269-278.
- Perrey, S. (2008). "Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise." Methods 45(4): 289-299.
- Pfefferbaum, A., J. E. Desmond, et al. (2001). "Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study." Neuroimage 14(1 Pt 1): 7-20.
- Piancino, M. G., D. Farina, et al. (2005). "Surface EMG of jaw-elevator muscles and chewing pattern in complete denture wearers." J Oral Rehabil 32(12): 863-870.
- Plichta, M. M., M. J. Herrmann, et al. (2006). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable?" Neuroimage 31(1): 116-124.
- Pu, S., T. Yamada, et al. (2012). "Reduced prefrontal cortex activation during the working memory task associated with poor social functioning in late-onset depression: multi-channel near-infrared spectroscopy study." Psychiatry Res 203(2-3): 222-228.
- Rubinstein, M. L., T. L. Luks, et al. (2011). "Adolescent smokers show decreased brain responses to pleasurable food images compared with nonsmokers." Nicotine Tob Res 13(8): 751-755.
- Sawa, M., H. Yamashita, et al. (2013). "Negative correlation between affective symptoms and prefrontal activation during a verbal fluency task: a near-infrared spectroscopy study." Neuropsychobiology 67(2): 103-110.

- Schecklmann, M., A. C. Ehlis, et al. (2007). "Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance." Psychiatry Res 156(2): 129-138.
- Schecklmann, M., A. C. Ehlis, et al. (2010). "Influence of muscle activity on brain oxygenation during verbal fluency assessed with functional near-infrared spectroscopy." Neuroscience 171(2): 434-442.
- Schelter, B. (2003). "Multivariate Analyse von dynamischen Prozessen mit Anwendungen in der Tremor- und Epilepsieforschung." Diplomarbeit Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Fakultät für Mathematik und Physik.
- Siafaka, A., E. Angelopoulos, et al. (2007). "Acute effects of smoking on skeletal muscle microcirculation monitored by near-infrared spectroscopy." Chest 131(5): 1479-1485.
- Singleton, E., Tiffany, ST & Henningfield, JE (1995). "Entwicklung und Validierung eines neuen Fragebogens zu Verlangen nach Alkohol zu beurteilen. Problems of Drug Dependence, 1994: Ausgehend von der 56. Jahrestagung, die Hochschule zu Problemen der Drogensucht " Dependence, Inc., Band II: Abstracts NIDA Research Monograph 153. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse: 289.
- Soyka, M. (2001). "Psychische und soziale Folgen chronischen Alkoholismus." Deutsches Ärzteblatt 98: 2732-2736.
- Suto, T., M. Fukuda, et al. (2004). "Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study." Biol Psychiatry 55(5): 501-511.
- Tagawa, M., M. Kano, et al. (2000). "Relationship between effects of alcohol on psychomotor performances and blood alcohol concentrations." Jpn J Pharmacol 83(3): 253-260.
- Tapert, S. F., G. G. Brown, et al. (2004). "fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women." Addict Behav 29(1): 33-50.
- Teixeira, J., T. Mota, et al. (2011). "Nutritional evaluation of alcoholic inpatients admitted for alcohol detoxification." Alcohol Alcohol 46(5): 558-560.
- Thomas, S. E., D. J. Drobos, et al. (2005). "Alcohol cue reactivity in alcohol-dependent adolescents." J Stud Alcohol 66(3): 354-360.
- Towse, T. F., J. M. Slade, et al. (2011). "Quantitative analysis of the postcontractile blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) effect in skeletal muscle." J Appl Physiol 111(1): 27-39.
- van Beilen, M., M. Pijnenborg, et al. (2004). "What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia?" Schizophr Res 69(2-3): 267-276.
- van Holst, R. J., M. B. de Ruiter, et al. (2012). "A voxel-based morphometry study comparing problem gamblers, alcohol abusers, and healthy controls." Drug Alcohol Depend 124(1-2): 142-148.
- Vernieri, F., N. Rosato, et al. (1999). "Near infrared spectroscopy and transcranial Doppler in monohemispheric stroke." Eur Neurol 41(3): 159-162.

- Villringer, K., S. Minoshima, et al. (1997). "Assessment of local brain activation. A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study." Adv Exp Med Biol 413: 149-153.
- Volkow, N. D., S. W. Kim, et al. (2013). "Acute alcohol intoxication decreases glucose metabolism but increases acetate uptake in the human brain." Neuroimage 64: 277-283.
- Watanabe, E., A. Maki, et al. (1998). "Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping." Neurosci Lett 256(1): 49-52.
- Wik, G., S. Borg, et al. (1988). "PET determination of regional cerebral glucose metabolism in alcohol-dependent men and healthy controls using 11C-glucose." Acta Psychiatr Scand 78(2): 234-241.
- Wilkinson, D. A. (1982). "Examination of alcoholics by computed tomographic (CT) scans: a critical review." Alcohol Clin Exp Res 6(1): 31-45.
- Yersin, B. and E. Ganzoni (1992). "[Screening for alcoholism]." Schweiz Rundsch Med Prax 81(33): 951-955.
- Yue, Q., L. Zhang, et al. (2013). "Task-modulated activation and functional connectivity of the temporal and frontal areas during speech comprehension." Neuroscience 237: 87-95.

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter und bei meinem Betreuer Dr. Martin Schecklmann für eine großartige, intensive Betreuung, für stets konstruktive Kritik und für stets geduldige Hilfeleistung bedanken. Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Team der Abteilung für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg danken. Abschließend danke ich meinem Partner Frank und meiner Freundin Stefanie, die mir in jeglicher Phase dieser Arbeit stets motivierend und zusprechend zur Seite gestanden haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Thomas Bok
Geburtsdatum: 06.08.1983
Geburtsort: Ravensburg
Religionszugehörigkeit: römisch-katholisch
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang:

bis	06/2003	Abitur in Wangen im Allgäu
	08/2003 – 08/2004	„Anderer Dienst im Ausland“ in Cochabamba/Bolivien
	04/2005 – 06/ 2011	Studium der Humanmedizin in Würzburg an der „Julius-Maximilians-Universität“
	03/ 2012 – 09/ 2014	Assistenzarzt in der Hämatologie/ Onkologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe
seit	10/ 2014	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, Diakonissenkrankenhaus Rüppurr, Karlsruhe

Würzburg, Juli 2015