

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

Präfrontale Oxygenierung in unterschiedlichen Phasen qualifizierter  
Entzugsbehandlung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit.  
Eine Untersuchung der Wortflüssigkeit mit der Nahinfrarot-  
spektroskopie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christoph Raphael Pohla

aus Amberg

Würzburg, September 2010

Referent: Prof. Dr. med. A.J. Fallgatter

Koreferent: Prof. Dr. med. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2011

Der Promovend ist Arzt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie und Problematik der Alkoholabhängigkeit in Deutschland ....	1
1.2	Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit .....	3
1.3	Zerebrale Auswirkungen von akutem und chronischem Alkoholkonsum ....	3
1.4	Bisherige Untersuchungen zu Veränderungen der Frontalhirnfunktion.....	7
1.5	Der Wortflüssigkeitstest (WFT) .....	11
1.6	Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) .....	11
1.7	Fragestellungen .....	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1	Stichproben .....	20
2.2	Materialien .....	23
2.3	Untersuchungsmethode .....	24
2.4	Untersuchungsdurchführung.....	26
2.5	Experimentelles Paradigma .....	28
2.6	Datenanalyse .....	29

<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Verhaltensdaten .....	34
3.2	Funktionelle Daten .....	35
3.3	Einfluss von Abstinenzdauer und Frontalhirnatrophie .....	40
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
4.1	Diskussion der Verhaltensdaten.....	44
4.2	Diskussion der funktionellen Daten.....	46
4.3	Einfluss von Kofaktoren .....	51
4.4	Kritische Beurteilung .....	53
4.5	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>71</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AC	Aktivierungssegment
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
APA	American Psychiatric Association
BL	baseline (Grundlinie)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAGE	Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener
cCT	cranielle Computertomographie
cm	Zentimeter
cMRT	cranielle Magnetresonanztomographie
deoxyHb	deoxygeniertes Hämoglobin
DESTATIS	Deutsches statistisches Bundesamt
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
(f)NIRS	(funktionelle) Nahinfrarotspektroskopie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Revision)
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
IQ	Intelligenzquotient
MALT	Münchener Alkoholismustest
MALT-S	Selbstbeurteilungsteil des Münchener Alkoholismustest
MWT-B	Version B des Mehrfachwahl-Wortschatztest
nm	Nanometer
NART	National Adult Reading Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
oxyHb	oxygeniertes Hämoglobin
oxy0Hb	nach Cui et al. (2010) korrigiertes NIRS-Signal

PET	Positronenemissionstomographie
RE	Ruhesegment
ROI	Region of Interest
WFT	Wortflüssigkeitstest
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Zu Beginn werden in der vorliegenden Arbeit epidemiologische Daten und die Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit dargestellt. Dann wird auf die zerebralen Effekte des chronischen Alkoholkonsums und bisherige Untersuchungen zu daraus resultierenden Veränderungen eingegangen und anschließend die in dieser Arbeit verwendeten Methoden erklärt. Zum Schluss dieses Teils werden die zentralen Fragestellungen der empirischen Forschungsarbeit formuliert und die diesbezüglich zu untersuchenden Hypothesen abgeleitet.

## 1.1 Epidemiologie und Problematik der Alkoholabhängigkeit in Deutschland

Gesteigerter Alkoholkonsum ist ein weit verbreitetes Problem: 2005 konsumierten in Deutschland 10,4 Millionen Menschen Alkohol in riskanter Weise (d. h. täglicher Konsum von mehr als 20 g Alkohol bei Frauen bzw. mehr als 40 g bei Männern). Bei 1,7 Millionen Menschen lag ein Missbrauch von Alkohol, bei 1,7 Millionen Menschen eine Alkoholabhängigkeit vor (Hüllinghorst, 2006; Robert-Koch-Institut, 2006). Die Diagnoseklasse „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“ war im Jahr 2008 mit 333.804 Fällen nach der Diagnose „Herzinsuffizienz“ (350.711 Fälle) laut Angaben des statistischen Bundesamts der zweithäufigste Behandlungsanlass in Krankenhäusern (DESTATIS, 2009). Von *Alkoholmissbrauch oder schädlichem Gebrauch* von Alkohol spricht man, wenn der Konsum mit Schädigung der psychischen und physischen Gesundheit des Konsumenten verbunden ist. Die *Alkoholabhängigkeit* ist durch das Vorliegen von psychischer und/oder physischer Abhängigkeit definiert (siehe 1.2).

Die körperlichen, psychischen, sozialen und volkswirtschaftlichen Auswirkungen, die mit gesteigertem Alkoholkonsum einhergehen, sind vielfältig und immens. Fortgesetzter Alkoholkonsum kann beim Konsumenten zu einer Vielzahl verschiedener *körperlicher Erkrankungen* führen: zu Karzinomen (Hörmann et al., 1999), Leberzirrhose (Hall, 1994), chronischer Pankreatitis (Singer & Müller, 1995), alkoholbedingter Polyneuropathie (Zambelis et al., 2005) und chronischer Alkoholmyopathie (Urbano-Marquez & Fernandez-Sola, 2004). Der Anteil an alkoholbedingten Todesfällen an der Gesamtzahl aller Todesfälle bei Menschen im Alter zwischen 35 und 65 Jahren beträgt bei Männern 25% und bei Frauen 13% (John & Hanke, 2002). Unter Alkoholeinfluss treten mehr Unfälle im Straßenverkehr auf (Soyka, 2001), bei 12% der Verkehrstoten und 11% der Schwerverletzten wird Alkoholkonsum als ursächlich genannt (DESTATIS, 2004). Alkoholkonsum der Mutter in der Schwangerschaft kann teratogene Auswirkungen haben und zu einer Alkoholembryopathie mit Organfehlbildungen führen (Ornoy & Ergaz, 2010). Im *psychischen Bereich* treten das Alkoholentzugssyndrom mit Delir, alkoholinduzierte psychotische Störungen und durch Alkohol bedingte anamnestische Syndrome als alkoholassoziierte Erkrankungen auf (Soyka, 2001). Im *sozialen und privaten Bereich* kommt es durch chronischen Alkoholkonsum zu einer Vielzahl von Problemen, wie z. B. häuslicher Gewalt, Rollenveränderungen innerhalb der Familie, sozialem Rückzug und Differenzen in der Partnerbeziehung (Soyka, 2001). So waren 1998 23% der Alkoholikerinnen und 19% der Alkoholiker geschieden (Simon & Palazetti, 1999). In der Normalbevölkerung liegt dieser Anteil mit 5,5% weitaus niedriger (DESTATIS, 1999). Weiterhin tritt unter Alkoholeinfluss eine vermehrte Delinquenz (z. B. bei Totschlag und Raubmord) auf (Soyka, 2001). Im beruflichen Bereich zeigen sich eine erhöhte Unfallgefahr sowie vermehrte Ausfallzeiten (Soyka, 2001). Die allein in Deutschland direkt durch alkoholbezogene Krankheiten verursachten jährlichen *Kosten* werden laut Bundesgesundheitsministerium auf ca. 20 Mrd. Euro geschätzt (BMG, 2000).



## **1.2 Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit**

Die Diagnose „Alkoholabhängigkeit“ kann über zwei Diagnosesysteme gestellt werden, nach DSM-Klassifikation und nach ICD-Klassifikation, die hinsichtlich ihrer Kriterien weitgehend übereinstimmen.

Das DSM-System (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), in der aktuell 4. Ausgabe, ist eine von der American Psychiatric Association (APA) herausgegebene nationale Klassifikation von psychischen Störungen, die in den Vereinigten Staaten von Amerika verwendet wird. Nach dieser Klassifikation ist die Diagnose einer Abhängigkeit zu stellen, wenn mindestens drei der sieben Abhängigkeitskriterien in den letzten 12 Monaten erfüllt waren (siehe Tabelle1; Kufner & Kraus, 2002).

Das ICD-System (International Classification of Diseases and Related Health Problems), in der aktuell 10. Ausgabe, ist eine von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene internationale Klassifikation von Krankheiten und Gesundheitsproblemen. Eine Alkoholabhängigkeit liegt vor, wenn mindestens drei der sechs Abhängigkeitskriterien in den letzten 12 Monaten zutrafen (siehe Tabelle1; Kufner & Kraus, 2002).

## **1.3 Zerebrale Auswirkungen von akutem und chronischem Alkoholkonsum**

Bei akut übermäßigem Alkoholkonsum kann es aufgrund der akut toxischen Wirkung vorübergehend zu kognitiven Einschränkungen (z. B. einer verlängerten Reaktionszeit) und motorischen Einschränkungen (z. B. zu Koordinationsdefiziten) kommen, die sich mit abnehmender Blutalkoholkonzentration wieder zurückbilden (Tagawa et al., 2000).

**Tabelle 1:** Kriterien für Missbrauch und Abhängigkeit nach DSM-IV (links) und ICD-10 (rechts) (Küfner & Kraus, 2002)

Tabelle 1	
Kriterien für Missbrauch und Abhängigkeit nach DSM-IV und ICD-10	
DSM-IV	ICD-10
<b>Kriterien für Missbrauch</b>	<b>Schädlicher Gebrauch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vernachlässigung von Pflichten</li> <li>● Alkohol trotz körperlicher Risiken</li> <li>● Alkohol trotz Problemen mit der Polizei</li> <li>● Alkohol trotz psychosozialer Probleme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit</li> </ul>
<b>Kriterien für Abhängigkeit (3 von 7)</b>	<b>Kriterien für Abhängigkeit (3 von 6)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen</li> <li>– Deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nachweis einer Toleranzentwicklung (gesteigerte Drogenaufnahme bei gleicher Wirkung)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Entzugssymptome <ul style="list-style-type: none"> <li>– Charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz</li> <li>– Die gleiche oder eine ähnliche Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums (unzureichende Kontrolle)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anhaltender Wunsch oder erfolgloser Versuch, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren (Suchtverlangen)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen, sie zu sich zu nehmen oder sich von ihrer Wirkung zu erholen.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums (Einengung des Verhaltens auf den Substanzkonsum)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anhaltender Substanzkonsum trotz eindeutig schädlicher Folgen, im körperlichen, psychischen oder sozialen Bereich.</li> </ul>

Überdauernder Alkoholkonsum führt aufgrund der direkt zellschädigenden Wirkung in verschiedenen Bereichen des Gehirns zu atrophischen Prozessen (Moselhy et al., 2001). Oft ist zunächst der Kleinhirnoberwurm betroffen, was im Verlauf zu einer anhaltend gestörten Koordination führt. Bei fortgesetztem Alkoholkonsum kommt es zu einer Frontalhirnatrophie (Geibprasert et al., 2010). Der Präfrontale Kortex, ein Teil des Frontalhirns, ist beim Menschen ungleich größer als im Vergleich zur phylogenetischen Entwicklung anderer Hirnstrukturen zu erwarten wäre. Das Ausüben von Selbstkontrolle ist eine der beim Menschen am weitesten fortgeschrittenen Funktion, die an präfrontale Hirnregionen gebunden ist. Bei bilateraler Läsion des Frontalkortex durch chronische Alkoholeinwirkung (aber auch anderen Ursprungs) zeigen sich vor allem eine Irregularität des Verhaltens und das Fehlen langfristiger Verhaltenspläne, sowie die Unfähigkeit, Selbstkontrolle durch Aufschieben unmittelbarer Verstärkungen zu erzielen. Durch den Verlust der oben genannten Integrationsleistungen zeigt sich bei Betroffenen ein Zustandsbild mit Nichtbeachtung von Regeln und Sitten sozialen Zusammenlebens, Enthemmung und Affektinkontinenz, in der Summe eine verminderte Fähigkeit zur Selbstkontrolle (Schmidt et al., 2007). Die durch chronischen Alkoholkonsum verursachte Atrophie des Präfrontalkortex führt zu dem dafür typischen Verhalten mit Enthemmung, Affektverflachung, Affektinkontinenz und Nichteinhaltung sozialer Regeln (Moselhy et al., 2001).

Auch indirekt kommt es durch chronischen Alkoholkonsum zu Schädigungen des Gehirns. So wird die Wernicke-Enzephalopathie beispielsweise durch einen Thiaminmangel verursacht. Dieser entsteht durch Fehlernährung und eine verminderte Metabolisierung und Speicherung von Thiamin in der durch den Alkohol in ihrer Funktion geschwächten Leber (Ke et al., 2009). Sie äußert sich klinisch in einer Bewusstseinsstrübung, Ataxie und Augenmuskelstörungen (Caine et al., 1997); neuropathologisch zeigen sich in der grauen Substanz des Thalamus sowie in Hypothalamus, Kleinhirn und Hirnstamm Demyelinisierungen, gliale und vaskuläre Proliferationen, hämorrhagische Läsionen und Nekrosen (Kril, 1996). In der craniellen Magnetresonanztomographie (cMRT)

zeigen sich Signalintensitätserhöhungen als Korrelat der pathologisch-anatomischen Veränderungen (Geibprasert et al., 2010). Das Korsakoff-Syndrom, welches ebenfalls auf einem Thiaminmangel beruht und aus einer Wernicke-Enzephalopathie resultieren kann, manifestiert sich klinisch in Desorientiertheit und einer Merkstörung für aktuelle oder kurz zurückliegende Ereignisse mit konfabulatorischer Füllung dieser Erinnerungslücken (Kopelman et al., 2009).

Bei einem bis drei von 1000 Neugeborenen liegt eine Alkoholembryopathie (Barr & Streissguth, 2001) mit den oben beschriebenen allgemein-somatischen Veränderungen und Fehlbildungen (siehe 1.1) und zerebralen Veränderungen vor (Abel & Hannigan, 1995; Abel & Sokol, 1991). Die teratogene Wirkung wird folgendermaßen erklärt: Alkohol blockiert zerebrale glutamaterge NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) und erhöht die neuronale Transmission an GABAergen Rezeptoren (Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptoren), wodurch es zu einer apoptotischen Neurodegeneration kommt. Insbesondere in der Phase der Synaptogenese, welche beim Menschen vom sechsten Gestationsmonat bis mehrere Jahre nach der Geburt andauert, besteht eine erhöhte Vulnerabilität hierfür. Dies führt beim Embryo einer alkoholkonsumierenden Mutter zu einem Untergang von bis zu 30 % der Nervenzellen des Gehirns. Im Vergleich zu einem Untergang von 1,5 % der Nervenzellen des Gehirns im gleichen Zeitraum im Rahmen von physiologischen Prozessen zeigt sich hier eine dramatische Auswirkung von Alkohol auf die Entwicklung des zentralen Nervensystems (Ikonomidou et al., 2000). Folgen für die Kinder sind fast immer eine irreversible Intelligenzminderung sowie Hyperaktivität und Impulsivität und ein erhöhtes Risiko, eine stoffgebundene Abhängigkeit zu entwickeln (Ornoy & Ergaz, 2010).

Diese umfangreichen Auswirkungen haben in der Vergangenheit zu einer Vielzahl von Untersuchungen zur Wirkung von Alkohol auf (insbesondere frontale) zerebrale Strukturen und auf das Verhalten geführt, jedoch besteht weiterhin Bedarf nach Forschung in diesem Bereich, insbesondere mittels immer ausgereifteren und präziseren bildgebenden Verfahren.

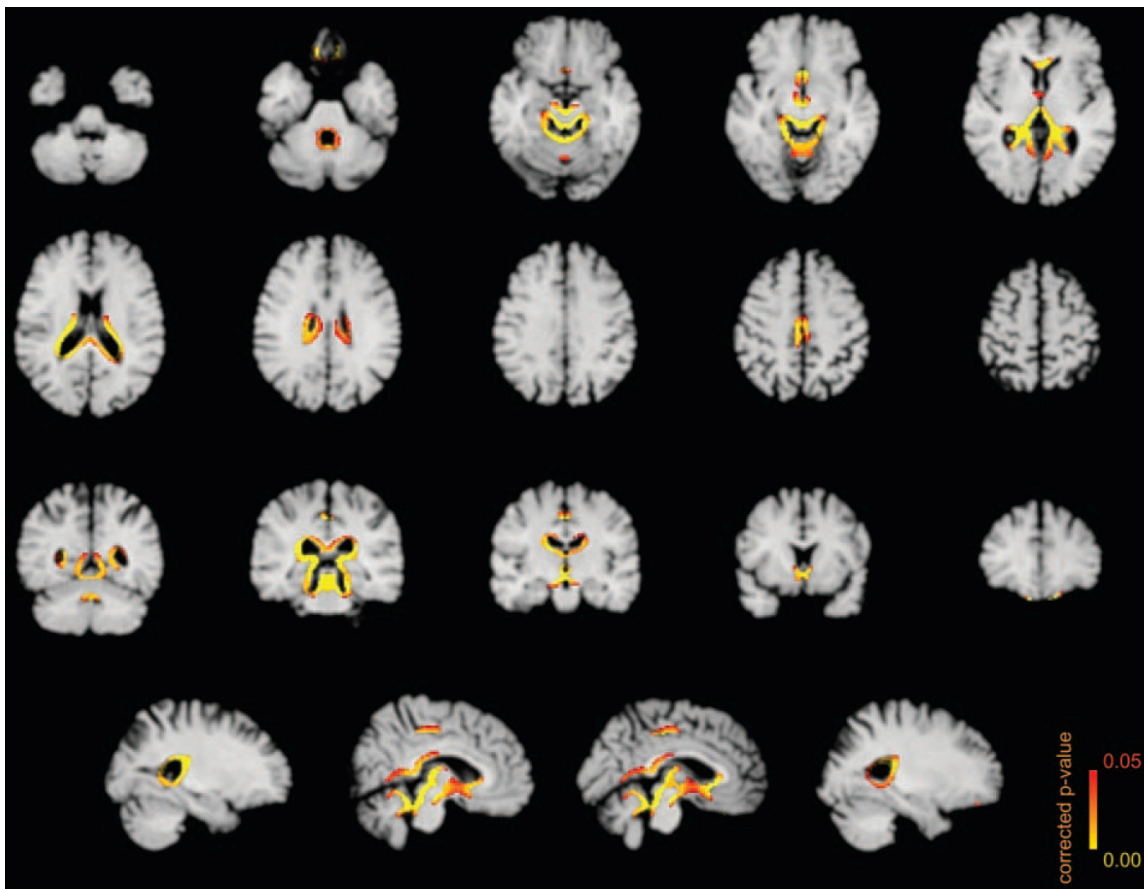
## 1.4 Bisherige Untersuchungen zu Veränderungen der Frontalhirnfunktion

Bislang existieren viele Untersuchungen zu Veränderungen der Frontalhirnfunktion bei Alkoholabhängigkeit auf struktureller, hirnhysiologischer und neuropsychologischer Ebene. Auf *struktureller Ebene* konnte bei Probanden mit einer zu Lebzeiten bestehenden Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV post mortem eine Reduktion der weißen Substanz und ein Nervenzellverlust im superioren frontalen Assoziationskortex, Hypothalamus und Kleinhirn nachgewiesen werden (Harper et al., 2003). An *hirnhysiologischen Veränderungen* fiel beispielsweise in anderen elektroenzephalographischen Untersuchungen eine vermehrte Theta-Aktivität bei alkoholabhängigen männlichen Probanden in zentralen und parietalen und bei weiblichen alkoholabhängigen Probandinnen in parietalen Regionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf, was eine Funktionsstörung in der Informationsverarbeitung im ZNS (zentralen Nervensystem) widerspiegeln könnte. Auch könnte es auf ein Ungleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition im ZNS hindeuten (Rangaswamy et al., 2003). In einer weiteren Untersuchung fand sich bei der Durchführung einer Zahlenfolgeaufgabe mit Ableitung Ereignisbezogener Potentiale im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei Alkoholabhängigen und einer Gruppe von Probanden mit Läsionen des Frontalhirns eine signifikante Reduktion der P-300-Amplitude (George et al., 2004). Auf *neuropsychologischer Ebene* gibt es viele Untersuchungen, die Defizite in frontalen Funktionen darlegen (Oscar-Berman & Marinkovic, 2007). Neben diesen Studien, welche die Wirkung von Alkohol auf das Gehirn und damit verbunden Funktionen untersuchen, gibt es auch Studien, die sich mit der Wirkung der Alkoholabstinenz auf die betroffenen Funktionen befassen. So konnte bei alkoholabhängigen Probanden, die am 4. und am 26. Tag ihrer Abstinenz untersucht wurden, eine signifikante Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses und in den Tests zu verbalen Exekutivfunktionen gefunden werden. In dieser Untersuchung gab es jedoch keine Änderungen in Aufgaben zu nichtverbalen Exekutivfunktionen (Manning et al., 2008).

Neben dieser Vielzahl an strukturellen, elektrophysiologischen und neuropsychologischen Studien gibt es allerdings relativ wenige funktionelle bildgebende Untersuchungen zu diesem Thema. In den bislang veröffentlichten Untersuchungen werden zum einen Durchblutungsänderungen in ausgewählten Hirnarealen während der Darbietung alkoholspezifischer Reize gemessen. Hierzu sei exemplarisch eine Untersuchung von Tapert et al. (2004) zu nennen, bei der alkoholabhängigen und gelegentlich Alkohol konsumierenden jungen Frauen während einer Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) alkoholspezifische Reize in Form von alkoholbezogenen Wörtern und neutrale Wörter dargeboten wurden. Bei den alkoholabhängigen Probanden zeigte sich im Vergleich mit der anderen Gruppe eine signifikant erhöhte Durchblutung in der Subcallosa-Region, dem anterioren Cingulum, in links präfrontalen Gebieten und bilateral in der Inselregion bei der Darbietung der suchtspezifischen Reize. Dies wurde als Hinweis auf eine positive und belohnende Konditionierung auf alkoholspezifische Reize interpretiert. Zum anderen wird die Durchblutung bestimmter Hirnregionen während der Durchführung bestimmter kognitiver Aufgaben (Pfefferbaum et al., 2001; Schecklmann et al., 2007) gemessen. Probanden mit Alkoholabhängigkeit zeigen hierbei im Vergleich zu Gesunden veränderte Durchblutungsmuster. In einer Untersuchung von Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis („2-Back task“ und „Match-to-center task“) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte bei Probanden mit Alkoholabhängigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein verändertes Aktivierungsmuster im frontalen und präfrontalen Kortex aufgezeigt werden (Pfefferbaum et al., 2001). In einer Untersuchung mit der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) konnte gezeigt werden, dass sich bei entgifteten alkoholabhängigen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei gleicher Leistung beider Gruppen auf Verhaltensebene eine Veränderung der Oxygenierung der Frontalhirnregion während der Durchführung dieser Aufgabe zeigte (Schecklmann et al., 2007). Während die gesunde Kontrollgruppe eine physiologische Aktivität in frontotemporalen Arealen zeigte (Schlosser et al., 1998; Weiss et al., 2004),

wurde bei der Gruppe der alkoholabhängigen Probanden eine signifikant verringerte Oxygenierung in diesen Arealen beobachtet.

Neben Untersuchungen zu Hirnveränderungen bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden existieren auch Untersuchungen, die sich mit der Regeneration von Hirnprozessen unter Abstinenz beschäftigen. Diese sind allerdings noch sehr gering in ihrer Anzahl. Bereits nach fünf Wochen Alkoholabstinenz kommt es bei Alkoholabhängigen zu einer Abnahme kognitiver Defizite (Mann et al., 1999). In einer Untersuchung mittels cMRT (siehe Abbildung 1) wurde untersucht, ob solche kognitiven Verbesserungen möglicherweise mit neuronalen Veränderungen einhergehen. Die Forscher fanden, dass es bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits nach einer Abstinenzzeit von sechs bis sieben Wochen zu einer signifikanten Zunahme des Gehirnvolumens kommt (Bartsch et al., 2007). Dieser Befund könnte mit einer bei diesen Patienten möglichen Plastizität des Gehirns, d. h. mit der Fähigkeit, sich bis zu einem gewissen Grad regenerieren zu können und sich an veränderte Bedingungen anzupassen, erklärt werden. Zur Regeneration neuronaler Strukturen existiert beispielsweise eine Studie bei heranwachsenden anorektischen Probanden. Diese zeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in der cMRT eine signifikant verminderte graue Substanz. Unter Verbesserung der Nahrungsaufnahme zeigte sich sieben Monate später diesbezüglich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen (Castro-Fornieles et al., 2009), wodurch die aufgezeigte initiale Atrophie bei dieser Patientengruppe meist als temporäre Pseudoatrophie bezeichnet wird. Zur Anpassung an veränderte Bedingungen gibt es beispielsweise eine Studie, bei der sich bei Londoner Taxifahrern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in cMRT-Untersuchungen ein signifikant erhöhtes Volumen des posterioren Hippocampus beidseits zeigte. Auf der rechten Seite gab es darüber hinaus einen Zusammenhang von zunehmender Berufstätigkeit mit zunehmenden Volumen. Da der posteriore Hippocampus für die örtliche Orientierung zuständig ist, könnte die Volumenzunahme auf die berufsbedingte vermehrte Nutzung der örtlichen Orientierung zurückzuführen sein (Maguire et al., 2000).



**Abbildung 1:** Signifikante Zunahme des Gehirnvolumens bei alkoholabhängigen Personen (farblich markierte Areale) im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach einer Abstinenzzeit von sechs bis sieben Wochen (Bartsch et al., 2007).

Unter Berücksichtigung der volumetrischen Regenerationsfähigkeit des Gehirns (Bartsch et al., 2007) und aufgrund der nachgewiesenen Verbesserung auf neuropsychologischer Ebene mit zunehmender Abstinenzdauer (Mann et al., 1999) ist das Ziel dieser Arbeit, die bei abstinenten Alkoholikern nachgewiesenen Erholungsprozesse auch auf funktioneller Ebene zu überprüfen. Da sich die aktuelle Untersuchung unmittelbar auf die Arbeit von Schecklmann et al. (2007) bezieht, sollen zunächst das verwendete Paradigma (Wortflüssigkeitstest) und das verwendete bildgebende Verfahren (fNIRS) beschrieben werden.



## 1.5 Der Wortflüssigkeitstest (WFT)

Man unterscheidet zwei Unterformen des Wortflüssigkeitstests, zum einen die *phonologische* Version, zum anderen die *semantische*. Bei der phonologischen Version muss in einem vorgegebenen Zeitraum eine möglichst große Anzahl an Substantiven mit demselben Anfangsbuchstaben genannt werden. Bei der semantischen Version muss in einer festgelegten Zeit eine möglichst große Anzahl an Substantiven einer bestimmten Kategorie (z. B. Früchte oder Tiere) genannt werden. Hierbei werden eine Reihe von Exekutivfunktionen wie beispielsweise eine erfolgreiche Initiation, kognitives Umschalten und regelkonformes Verhalten beansprucht (Lezak, 2004).

## 1.6 Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

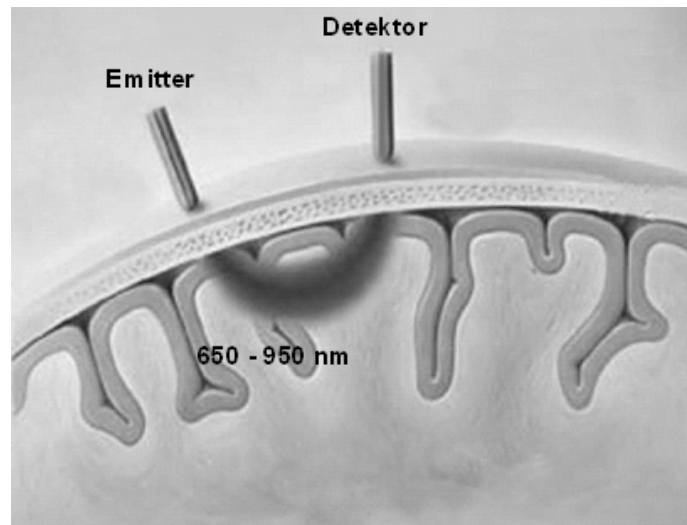
Das Funktionsprinzip der Nahinfrarotspektroskopie beruht auf der besonderen Eigenschaft von nahinfrarotem Licht (Wellenlängenbereich 650 - 950nm), die Schädelkalotte und die Gehirnschicht bis zu einem gewissen Grad durchdringen zu können. In diesem Wellenlängenbereich absorbiert das biologische Gewebe die geringste Lichtmenge (Strangman et al., 2002). In Abbildung 2 ist dieses Prinzip anschaulich dargestellt.

Der Blutfarbstoff Hämoglobin kann je nach Sauerstoffbindung in zwei verschiedenen Zuständen vorliegen. Zum einen existiert eine Form, die Sauerstoff transportiert (oxygeniertes Hämoglobin, oxyHb), zum anderen eine Form, die den transportierten Sauerstoff bereits abgegeben hat (deoxygeniertes Hämoglobin, deoxyHb). Bei Aktivierung einer Hirnregion kommt es aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs mit einer Latenz von einigen Sekunden zu einer gesteigerten Perfusion mit sauerstoffreichem Blut (Abbildung 3) und damit zu einer Konzentrationserhöhung von oxyHb und einer Konzentrationsverringerng von deoxyHb (Heeger & Ress, 2002; Logothetis & Wandell, 2004; Obrig et al., 2000). Durch dieses in Abbildung 4 dargestellte Prinzip der neurovaskulären

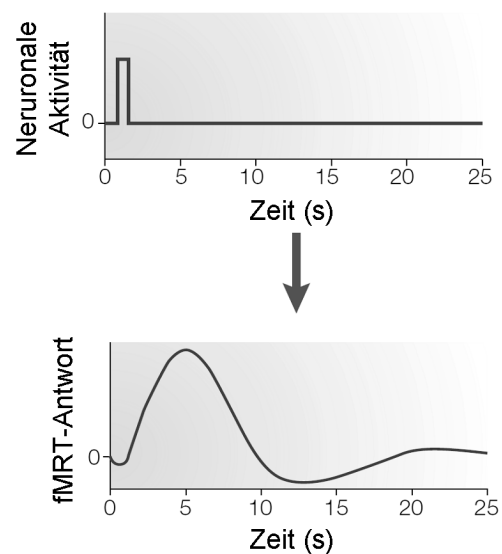
Kopplung (d. h. neuronale Aktivität führt zu erhöhter Durchblutung) ist es möglich, die Aktivierung kortikaler Areale aufgrund der bestimmaren Konzentrationsänderungen von oxyHb und deoxyHb indirekt zu messen.

Durch die unterschiedliche Konformation von oxyHb und deoxyHb ergeben sich unterschiedliche physikalische Eigenschaften für diese beiden Formen, beispielsweise verschiedene Absorptionsspektren und Wellenlängen-Absorptionsmaxima im Wellenlängenbereich des nahinfraroten Lichts, welche in Abbildung 5 dargestellt sind. Mittels eines Emitters und eines Detektors für nahinfrarotes Licht kann die Differenz zwischen eingestrahler und austretender Lichtmenge für die jeweilige Wellenlänge bestimmt werden. Unter Zuhilfenahme eines auf der Grundlage des Chromatographieverfahrens modifizierten Lambert-Beer-Gesetz lässt sich eine quantitative Aussage über die Konzentrationen der beiden Hb-Formen im dem vom nahinfraroten Licht passierten Gewebe treffen (Obrig & Villringer, 2003). Zudem erlaubt diese Methode durch kontinuierliche Einzelmessungen im Messzeitraum eine fortlaufende Bestimmung von zeitabhängigen Konzentrationsänderungen der beiden Hämoglobinformen im durchstrahlten Gehirnparenchym.

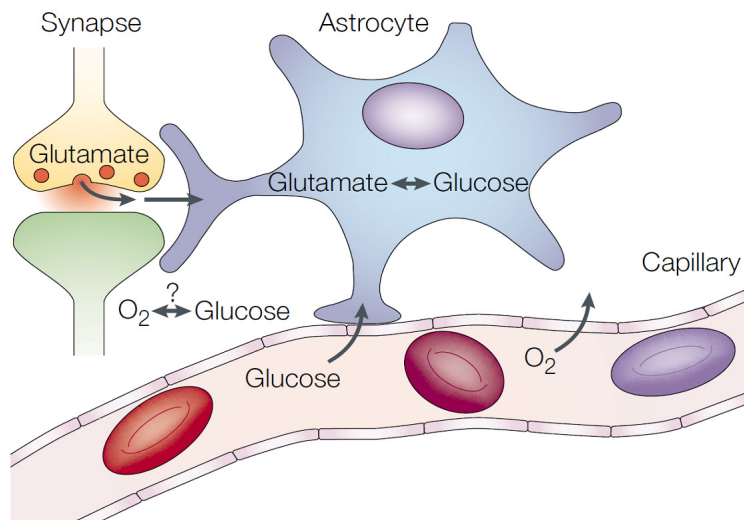
Diese Messmethode ist nicht-invasiv, nebenwirkungsfrei, reliabel (Plichta et al., 2006a; Plichta et al., 2006b; Schecklmann et al., 2008), schnell und einfach durchzuführen und im Vergleich zur fMRT kostengünstig. Sie benötigt keine Applikation radioaktiver Marker wie die Positronenemissionstomographie (PET) und kann in gewohnter Sitzposition und in einer natürlichen Untersuchungssituation durchgeführt werden. Insbesondere ist sie aufgrund ihrer vergleichsweise niedrigen Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten vor allem für Paradigmen vorteilhaft, die verbale Antworten erfordern, wie z. B. der Wortflüssigkeitstest (Fallgatter et al., 2004). Auch für psychiatrische Patienten ist diese Methode aufgrund der einfachen Durchführung gut geeignet (Fallgatter et al., 1997).



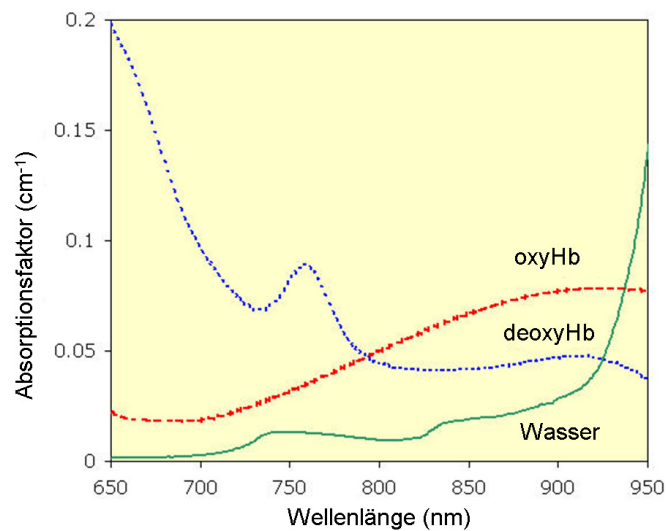
**Abbildung 2:** Funktionsprinzip der Nahinfrarotspektroskopie. Das von einem Emitter ausgesandte nahinfrarote Licht im Wellenlängenbereich von 650 bis 950 nm durchdringt die Schädelkalotte auf einem bogenförmigen Weg und wird von einem Detektor wahrgenommen.



**Abbildung 3:** Zeitlicher Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und fMRT-Antwort. Eine neuronale Antwort hat eine um einige Sekunden zeitversetzte fMRT-Antwort an der Lokalisation der neuronalen Aktivität zur Folge, welche sich durch den erhöhten Sauerstoffbedarf dieses aktiven Bereichs erklären lässt (Logothetis & Wandell, 2004). Dieser erhöhte Sauerstoffbedarf lässt sich analog mittels fNIRS nachweisen.



**Abbildung 4:** Prinzip der neurovaskulären Kopplung. Durch Aktivierung von Nervenzellen (links oben) kommt es bei diesen und den Astrozyten zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf, wodurch es reaktiv mit ca. 2 Sekunden Verzögerung zu einer verstärkten Durchblutung und damit zu einer Erhöhung von oxygeniertem Hämoglobin (oxyHb) kommt (Heeger & Ress, 2002).



**Abbildung 5:** Absorptionsverhalten von oxyHb, deoxyHb und Wasser. Aufgrund unterschiedlicher Absorptionsspektren lassen sich bei adäquater Wahl der Wellenlänge die Konzentrationen von oxyHb und deoxyHb quantitativ bestimmen (<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/figures/1475-925X-3-9-1.jpg>).

## 1.7 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der präfrontalen Oxygenierungsmuster bei alkoholabhängigen Probanden in verschiedenen Stadien der Erkrankung (entzünftig, entgiftet, abstinent). Es sollte insbesondere untersucht werden, inwieweit sich nach mindestens dreimonatiger Alkoholabstinenz eine Abnahme der pathologischen Oxygenierungsmuster im Vergleich zu entzünftigen und entgifteten Probanden sowie im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigt. Die Untersuchung erfolgte mit der Nahinfrarotspektroskopie während der Durchführung eines Wortflüssigkeitstests, welcher eine Reihe an Exekutivfunktionen erfordert (vgl. 1.4), und entspricht methodisch der Arbeit von Schecklmann und Kollegen (Schecklmann et al., 2007). Aus diesen Überlegungen resultieren für die vorliegende Untersuchung folgende Fragestellungen und die daraus abgeleiteten Hypothesen:

### **1) Zeigen entgiftete und entzünftige alkoholabhängige Probanden eine schlechtere Hirnoxygenierung als gesunde Kontrollen?**

Schecklmann et al. (2007) konnte nachweisen, dass sich während einer Wortflüssigkeitsaufgabe bei einer Gruppe entgifteter alkoholabhängiger Probanden eine schlechtere Hirnoxygenierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigte. Da hier methodisch exakt die gleiche Herangehensweise verwendet wird, sollte dieses Ergebnis repliziert werden können (Hypothese 1a). Da in der genannten Arbeit die Unterschiede insbesondere in der phonologischen Aufgabe auftraten, sollte sich hier ein ähnliches Ergebnis zeigen. Möglicherweise kann auch in der semantischen Aufgabe ein Effekt gesehen werden, sodass wie bei Schecklmann et al. (2007) die Oxygenierung während beider WFTs untersucht werden soll. Entzünftige Probanden (d. h. während laufender medikamentöser Entgiftung) wurden bislang noch nicht mittels fNIRS während der Durchführung eines WFT untersucht. Dass entzünftige Probanden eine im Vergleich mit entgifteten Probanden ähnlich schlechte Aktivierung

aufzeigen sollten (Hypothese 1b), könnte durch die unmittelbare zeitliche Nähe beider Gruppen zueinander begründet werden. Auch könnten beginnende Regenerationsprozesse möglicherweise erst mit dem Stadium nach erfolgreicher Entgiftung stattfinden. Demnach lassen sich die ersten Hypothesen wie folgt formulieren:

**Hypothese 1a:** Entgiftete alkoholabhängige Probanden zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine schlechtere Hirnoxxygenierung während der Durchführung eines Wortflüssigkeitstests.

$H_0$  (1a): Hirnaktivierung (entgiftet) = Hirnaktivierung (Kontrollen)

$H_a$  (1a): Hirnaktivierung (entgiftet) < Hirnaktivierung (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (1a) würde eine schlechtere Hirnaktivierung der entgifteten Probanden belegen.

**Hypothese 1b:** Entzückte alkoholabhängige Probanden zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine schlechtere Hirnoxxygenierung während der Durchführung eines Wortflüssigkeitstests.

$H_0$  (1b): Hirnaktivierung (entzückig) = Hirnaktivierung (Kontrollen)

$H_a$  (1b): Hirnaktivierung (entzückig) < Hirnaktivierung (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (1b) würde eine schlechtere Hirnaktivierung der entzückigen Probanden belegen.

## 2) Zeigt sich bei alkoholabhängigen Probanden unter Abstinenz eine Zunahme der Hirnoxxygenierung?

Sowohl auf volumetrischer (Bartsch et al., 2007) als auch auf neuropsychologischer Ebene (Mann et al., 1999) konnten Hinweise auf zerebrale regenerative Prozesse mit zunehmender Abstinenz gefunden werden. Daher besteht Grund zu der Annahme, dass solche Regenerationsprozesse auch auf funktioneller Ebene nachweisbar sein sollten. Aufgrund der bisherigen Befunde (Scheckmann et al., 2007) mit verminderter Oxygenierung bei entgifteten alkoholabhängigen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen sollten entgiftete und entzügige Probanden die schlechteste Oxygenierung zeigen, gesunde Kontrollen die höchste (siehe Fragestellung 1). Abstinente Probanden sollten sich demnach aufgrund der längeren Abstinenz in ihren Durchblutungsmustern von den Entzügigen und Entgifteten (Hypothese 2a), jedoch kaum oder gar nicht von den Kontrollen unterscheiden (Hypothese 2b). Insgesamt sollte sich ein linearer Trend hinsichtlich der Verbesserung der Hirnoxxygenierung über die Gruppen (von entzügig über entgiftet über abstinent hin zu gesund) zeigen (Hypothese 2c). Aufgrund dieser Überlegungen lassen sich folgende Hypothesen formulieren:

**Hypothese 2a:** Entzügige und entgiftete alkoholabhängige Probanden zeigen im Vergleich zu Abstinenten eine schlechtere Hirnoxxygenierung während der Durchführung eines Wortflüssigkeitstests.

$H_0$  (2a): Hirnaktivierung (entzügig, entgiftet) = Hirnaktivierung (abstinent)

$H_a$  (2a): Hirnaktivierung (entzügig, entgiftet) < Hirnaktivierung (abstinent)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2a) würde eine schlechtere Hirnaktivierung der entzügigen und entgifteten Probanden belegen.

**Hypothese 2b:** Abstinente Probanden zeigen im Vergleich zu Kontrollen keine schlechtere Hirnoxxygenierung während der Durchführung eines Wortflüssigkeitstests.

$H_0$  (2b): Hirnaktivierung (abstinent) = Hirnaktivierung (Kontrollen)

$H_a$  (2b): Hirnaktivierung (abstinent) < Hirnaktivierung (Kontrollen)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2b) würde eine schlechtere Hirnaktivierung der abstinenten Probanden belegen, eine Nichtablehnung würde darauf hinweisen, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant ist. Es ist zu beachten, dass bei dieser Hypothese eine Nichtablehnung der Nullhypothese  $H_0$  den Erwartungen entsprechen würde.

**Hypothese 2c:** Unter Alkoholabstinenz zeigt sich über die Gruppen hinweg (entzünftig, entgiftet, abstinent, Kontrollen) eine Zunahme der Hirnoxxygenierung in Form eines linearen Trends.

$H_0$  (2c): Trend linear (entzünftig < entgiftet < abstinent < Kontrollen) = 0

$H_a$  (2c): Trend linear (entzünftig < entgiftet < abstinent < Kontrollen) > 0

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2c) würde einen linearen Trend hinsichtlich der Verbesserung der Hirnoxxygenierung über die Gruppen hinweg belegen.

**3) Gibt es mit zunehmender Abstinenzdauer in der Gruppe der Abstinenten bzw. mit zunehmender Zeit nach Entgiftung in der Gruppe der Entgifteten auch eine zunehmende Verbesserung der Hirnoxxygenierung?**

Aufgrund der Annahme, dass regenerative Prozesse generell über einen Zeitraum ablaufen und in Anbetracht der Hinweise auf regenerative Prozesse



auf volumetrischer (Bartsch et al., 2007) und neuropsychologischer Ebene (Mann et al., 1999) ist mit zunehmender Abstinenzzeit eine zunehmende Verbesserung der Hirnoxxygenierung zu vermuten. Es könnte sich zum einen in der Gruppe der Entgifteten mit zunehmender Zeit nach Entgiftung (Hypothese 3a) und zum anderen in der Gruppe der Abstinenten mit zunehmender Abstinenzdauer (Hypothese 3b) eine Verbesserung der Hirnoxxygenierung zeigen. Daher soll diese Vermutung überprüft werden und es lassen sich die folgenden Hypothesen formulieren:

**Hypothese 3a:** Mit zunehmender Zeit seit Entgiftung zeigt sich in der Gruppe der Entgifteten eine Zunahme der Hirnoxxygenierung.

$$H_0 (3a): r(\text{Tage Entgiftung} - \text{Hirnaktivierung}) = 0$$

$$H_a (3a): r(\text{Tage Entgiftung} - \text{Hirnaktivierung}) > 0$$

Eine Ablehnung der Nullhypothese (3a) würde eine bessere Hirnaktivierung der entgifteten Probanden mit zunehmender Zeit seit Entgiftung belegen.

**Hypothese 3b:** Mit zunehmender Abstinenzdauer in der Gruppe der Abstinenten zeigt sich auch eine Zunahme der Hirnoxxygenierung.

$$H_0 (3b): r(\text{Tage Abstinenz} - \text{Hirnaktivierung}) = 0$$

$$H_a (3b): r(\text{Tage Abstinenz} - \text{Hirnaktivierung}) > 0$$

Eine Ablehnung der Nullhypothese (3b) würde eine bessere Hirnaktivierung der abstinenten Probanden mit zunehmender Abstinenzzeit belegen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Stichproben

60 Probanden mit diagnostizierter Alkoholabhängigkeit (nach DSM-IV) wurden rekrutiert, 58 aus den stationären und ambulanten Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und 2 Probanden aus der Tagesklinik für Suchtkranke in Würzburg. Die Diagnose wurde von den behandelnden Ärzten gestellt. Zwei Screeningtests wurden zur Ermittlung der Schwere der Alkoholabhängigkeit eingesetzt: der CAGE-Test<sup>1</sup> (Buchsbaum et al., 1991) und der Selbstbeurteilungsteil des Münchner-Alkoholismus-Test (MALT-S) (Feuerlein et al., 1979) (siehe 2.2). Die abstinenten Probanden wurden angewiesen, die Tests retrospektiv bezogen auf die Zeit des Alkoholkonsums auszufüllen. Zudem wurden auch 20 gesunde Kontrollen untersucht. Die Stichprobenbeschreibung findet sich in Tabelle 2. Zur aktuellen Evaluation der verbalen bzw. prämorbidem Intelligenz wurde die Version B des Mehrfachwahl-Wortschatztest MWT (Lehrl, 1991; Lehrl et al., 1995) verwendet (siehe 2.2). Zur Einschätzung des allgemeinen Bildungsniveaus wurde die Schulbildung (Abitur versus kein Abitur) herangezogen. Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren schwere neurologische oder schwere internistische Erkrankungen sowie Zustand nach schweren Schädel-Hirn-Verletzungen mit traumatischen Substanzdefekten.

Insgesamt wurden vier Gruppen mit unterschiedlichen Probanden untersucht (Zwischengruppendesign), die sich in Alter, Geschlechterverhältnis, Händigkeit und Bildungsstand nicht wesentlich unterschieden und die noch nie einen WFT absolviert hatten.

---

<sup>1</sup> Die Abkürzung leitet sich aus den englischen Bezeichnungen für die einzelnen Items / Fragen ab (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener)

**1) Entzügige Probanden:** Diese 20 Probanden befanden sich zu Beginn der Abstinenz und zeigten objektivierbare Entzugssymptome. Alle nahmen an einer qualifizierten Entzugsbehandlung teil. Eine erforderliche Entzugsbehandlung mit Medikamenten wie Distraneurin® war gestattet, jedoch sollte dieses Medikament noch nicht länger als sechs Tage verabreicht worden sein (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $2.90 \pm 1.52$ ). Entzugssymptome wurden bei 19 Probanden mit Clomethiazol und bei einem mit Diazepam behandelt. Ein Proband erhielt Venlafaxin, ein Proband Melperon als psychiatrische Komedikation.

**2) Entgiftete Probanden:** Die zweite Gruppe bestand aus 20 entgifteten Probanden, welche die Entzugsphase bereits durchlaufen hatten, keine Entzugsmedikation mehr benötigten und sich kurz vor der Entlassung aus dem Krankenhaus befanden. Zum Messzeitpunkt betrug der Abstand zur letzten Einnahme von Entzugsmedikation bzw. zum letzten Alkoholkonsum (wenn keine Entzugsmedikation erforderlich gewesen war) 2 bis 27 Tage (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $13.60 \pm 6.89$ ). 13 Probanden hatten zuvor eine Entzugsmedikation erhalten (11 Clomethiazol, 1 Diazepam, 1 Clomethiazol und Dikaliumclorazepat). Acht Probanden nahmen zum Messzeitpunkt Antidepressiva ein (3 Escitalopram, 2 Doxepin, 1 Mirtazapin, 1 Amitriptylin, 1 Mirtazapin und Amitriptylin), ein Proband erhielt eine antidepressive und niederpotente antipsychotische Medikation (Opipramol und Melperon).

**3) Abstinente Probanden:** Diese Gruppe bestand aus 20 Probanden, die nach eigenen Angaben über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten abstinent waren. Die Abstinenzintervalle lagen zwischen 105 und 975 Tagen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $264.75 \pm 198.24$ ; Median 210). In der Gruppe der 20 Abstinenten hatten 11 Probanden eine Entzugsmedikation erhalten (8 Clomethiazol, 1 Lorazepam, 1 Clomethiazol und Dikaliumclorazepat, 1 Clomethiazol und Clobazam). Ein Proband nahm zum Messzeitpunkt das Antidepressivum Mirtazapin ein.

**Tabelle 2:** Stichprobenbeschreibung

Variablen	entzügig (n = 20)	entgiftet (n = 20)	abstinent (n = 20)	Kontrollen (n = 20)	Statistik
Alter	47.9 ± 6.9	48.7 ± 7.4	49.2 ± 6.3	49.3 ± 6.8	$F_{3,76} = .166$ $p = .919$
Geschlecht (m / w)	15 / 5	14 / 6	14 / 6	14 / 6	$\chi_3^2 = .183$ $p = .980$
Händigkeit (r / l / a)	16 / 1 / 3	19 / - / 1	19 / - / 1	20 / - / -	$p = .211^a$
Abitur (ja / nein)	6 / 14	7 / 13	9 / 11	9 / 11	$\chi_3^2 = 1.442$ $p = .700$
Verbaler IQ	110.4 ± 14.7	113.7 ± 11.5	120.4 ± 14.3	127.4 ± 12.1	$F_{3,67} = 5.598$ $p = .002$
Raucher (ja / nein)	17 / 3	13 / 7	14 / 6	3 / 17	$\chi_3^2 = 22.850$ $p < .001$
Erkrankungsdauer in Jahren	16.8 ± 9.4	16.6 ± 10.2	12.7 ± 8.1	-	$F_{2,57} = 1.278$ $p = .286$
Entgiftungsdauer in Tagen	7.7 ± 2.6	7.5 ± 3.8	8.6 ± 5.4	-	$F_{2,41} = .294$ $p = .747$
Komorbiditäten	12	12	1	-	$\chi_2^2 = 16.600$ $p < .001$
Depression	5	10	1	-	
Polytoxikomanie	1	0	0	-	
Anpassungsstörung	2	1	0	-	
Akute Belast.reaktion	1	0	0	-	
Panikstörung	0	1	0	-	
Persönlichkeitsstörung	3	0	0	-	
MALT <sup>b</sup>	18.7 ± 2.3	19.1 ± 3.2	20.2 ± 4.2	-	$F_{2,45} = .828$ $p = .443$
CAGE <sup>b</sup>	3.4 ± .8	3.3 ± .8	3.4 ± .9	-	$F_{2,44} = .037$ $p = .963$
cCT- / cMRT- Atrophie <sup>c</sup> (frontal/cerebellär/keine)	9 / 6 / 4	7 / 2 / 3	3 / - / 4	-	$p = .344^a$

**Anmerkungen:** <sup>a</sup>Exakter Test nach Fischer (Freemann-Halton-Erweiterung; Freeman & Halton, 1951) bei Zellbesetzung der erwarteten Häufigkeiten < 5; <sup>b</sup>nicht für alle Probanden waren Werte verfügbar, jedoch für mindestens 70% jeder Gruppe; <sup>c</sup>für einen Probanden der entzügigen Gruppe, für acht Probanden der entgifteten Gruppe und für 13 Probanden der abstinenten Gruppe war kein cCT oder cMRT verfügbar; die frontale Atrophie beinhaltete generalisierte (n = 17) und lokalisierte frontotemporale Atrophien (n = 2); Akute Belast.reaktion - Akute Belastungsreaktion.

**4) Gesunde Kontrollgruppe:** Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Probanden.

Die psychiatrischen Komorbiditäten wurden bei den Entzügigen und Entgifteten den Entlassbriefen des Aufenthaltes, währenddessen die Messung stattfand, entnommen. Die Gruppen der Entzügigen und Entgifteten zeigten eine gleiche Anzahl an psychiatrischen Komorbiditäten (60%). Diese beinhalteten überwiegend Depressionen, aber auch Polytoxikomanie, Anpassungsstörungen, Panikstörungen und Persönlichkeitsstörungen. In der Gruppe der Abstinenter gab es einen Probanden mit einer depressiven Erkrankung zum Messzeitpunkt (siehe Tabelle 2). Die Erkrankungsdauer und die Entgiftungsdauer, falls eine Entgiftung notwendig gewesen war, waren für alle drei Gruppen vergleichbar. Für einige Probanden lag eine cranielle Bildgebung vor, die in zeitlicher Nähe zur Messung durchgeführt worden war. Hierbei zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede der in der Häufigkeit einzelner Atrophiemuster.

Vier Probanden der entgifteten Gruppe und fünf Probanden der Kontrollgruppe waren in der Stichprobe der Studie von Schecklmann (2007) enthalten. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt und entspricht der Deklaration von Helsinki. Alle Probanden gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme nach ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf. Ein Exemplar der „Aufklärung und Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer Untersuchung mit Nahinfrarotspektroskopie“ findet sich im Anhang (A-3).

## **2.2 Materialien**

Als Screeningtests für eine vorliegende Alkoholabhängigkeit wurden der CAGE-Test und der MALT eingesetzt, zur Ermittlung der aktuellen verbalen Intelligenz der MWT-B. Je ein Exemplar der drei Tests findet sich im Anhang (A-1, A-2).

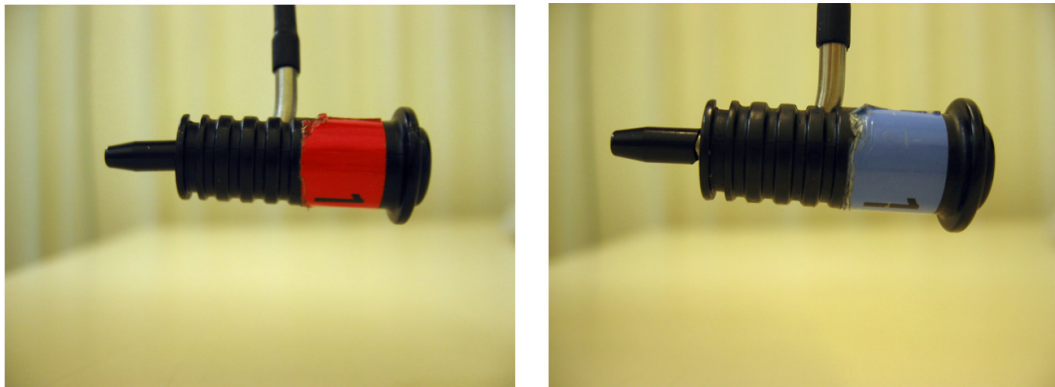
Der *CAGE-Test* ist ein 4-Item-Selbstbeurteilungstest zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer bestehenden Alkoholabhängigkeit. Bei zwei positiven Antworten besteht der Hinweis auf eine Alkoholabhängigkeit (Buchsbaum et al., 1991).

Der *MALT-S* ist der Selbstbeurteilungsteil des Münchner-Alkoholismus-Test, bei dem bei mehr als 11 positiven Antworten eine Alkoholabhängigkeit nicht auszuschließen ist (Feuerlein et al., 1979).

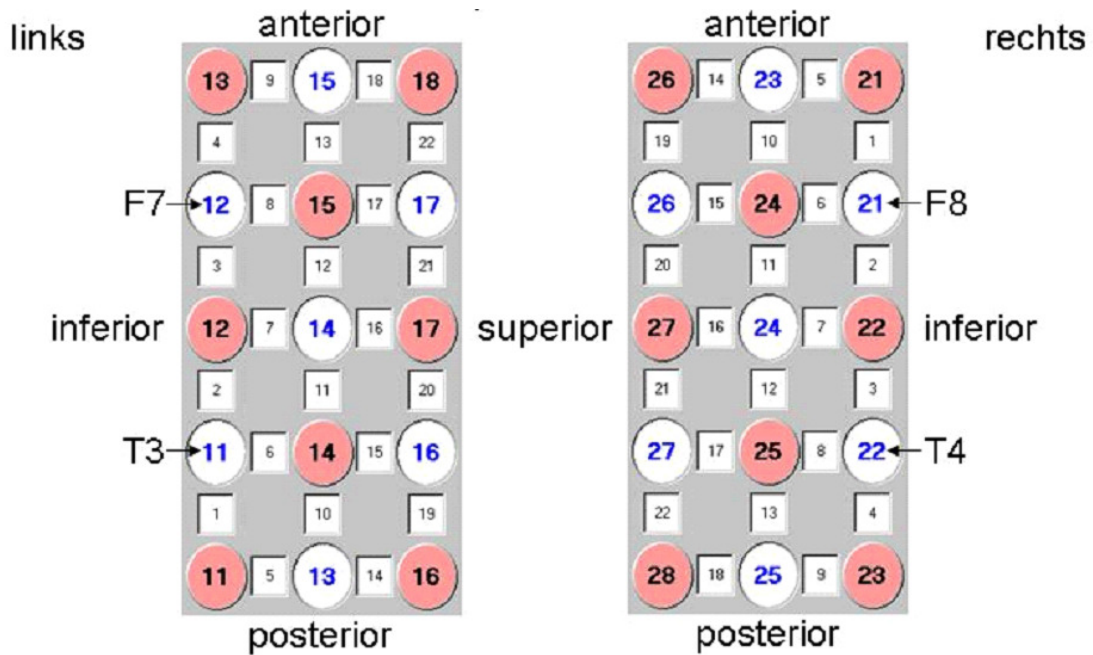
Der *MWT-B* ist ein Mehrfachwahl-Wortschatztest (Lehrl et al., 1995), bei dem der Proband 37 Wortreihen, bestehend aus je einem Zielwort und 4 Distraktoren, bearbeiten muss. Die Aufgabe besteht darin, in jeder Reihe das Zielwort zu markieren. Durch die Anzahl der richtigen Markierungen kann anhand einer Tabelle ein zugehöriger verbaler Intelligenzwert bestimmt werden.

## **2.3 Untersuchungsmethode**

Die fNIRS-Messungen wurden mittels eines „continuous-wave“-Systems (ETG-4000, Hitachi Medical Co., Japan) mit zwei Wellenlängenbereichen von  $695\pm 20$  nm und  $830\pm 20$  nm und einer zeitlichen Auflösung von 10 Hz (Hertz) durchgeführt. Die 8 Lichtemitter und 7 Lichtdetektoren (siehe Abbildung 6) jeder Seite waren auf einer Plastikplatte im Abstand von jeweils 3 cm so angeordnet, dass die Konzentrationen von oxyHb und deoxyHb von jeweils 22 oberflächlichen Gehirnnorten (Kanälen) in einem Bereich von 12 x 6 cm auf jeder Seite gleichzeitig erfasst werden konnten (siehe Abbildung 7). Ein Kanal wurde definiert als Region zwischen einem Emitter und einem Detektor. Die beiden Plastikplatten wurden mittels elastischer Bänder auf den beiden Kopfseiten des Probanden unter Berücksichtigung des 10-20-System der Standardpositionen für die EEG (Elektroenzephalogramm) - Ableitung (Klem et al., 1999; Okamoto et al., 2004) fixiert (siehe 2.4).



**Abbildung 6:** Beispiel für einen Lichtemitter (links) und einen Lichtdetektor (rechts).



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der Ableitkanäle der Hauben beider Seiten (Rote Felder: Emitter; Blaue Felder: Detektoren; schwarze Zahlen von 1-22 in quadratischen Feldern: einzelne Kanäle; der Abstand zwischen Emitter und Detektor betrug jeweils 3 cm).

Durch Bestimmung der Menge des absorbierten Lichts in beiden Wellenlängenbereichen konnten mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beer-Gesetz für jeden der 44 Kanäle die Konzentrationsänderungen von oxyHb und deoxyHb berechnet werden. Diese sind ein Indikator für die Hirnaktivität in diesem Bereich (Plichta et al., 2006a; Plichta et al., 2006b).

## **2.4 Untersuchungsdurchführung**

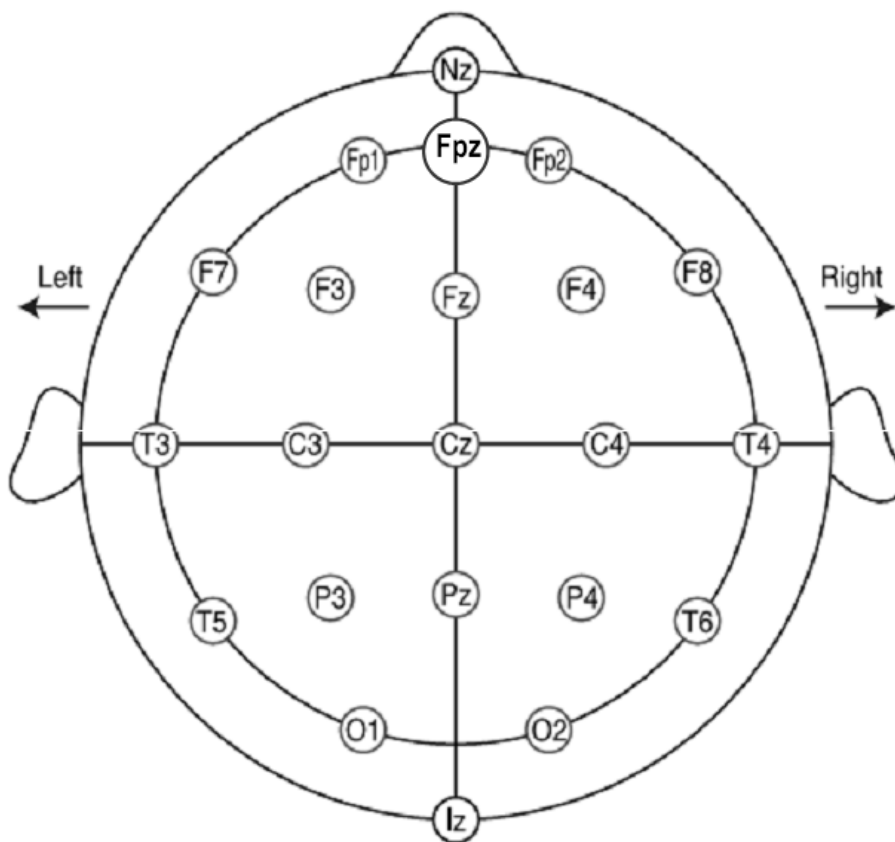
Nach schriftlicher Einwilligung des Probanden in die Teilnahme an der Untersuchung (siehe 2.2 und Anhang) wurde er vom Versuchsleiter zum Untersuchungsraum begleitet.

Die Messung fand in einem fensterlosen und ruhigen Raum statt. Zu Beginn der Untersuchung wurde der Proband gebeten, sich auf dem Untersuchungsstuhl aufrecht und entspannt hinzusetzen. Die Kopfhaube des NIRS-Gerätes wurde dem Probanden nach dem internationalen 10-20-System (siehe Abbildung 8) der Standardpositionen für die EEG-Ableitung angelegt (Klem et al., 1999; Okamoto et al., 2004), die Punkte Fpz, T3 und T4 wurden nach diesem System durch Ausmessen bestimmt und mit einem roten Kajalstift markiert. Danach wurde die unterste Optodenreihe entlang einer gedachten Linie zwischen T3 und Fp1 (linke Kopfseite) und T4 und Fp2 (rechte Kopfseite) ausgerichtet und der Detektor 11 (links) und 22 (rechts) auf T3 (links) und T4 (rechts) positioniert (siehe Abbildung 7, Abbildung 9).

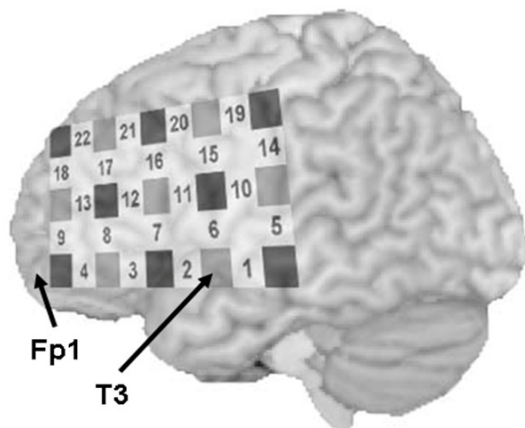
Vor Beginn der experimentellen Untersuchung wurde der Proband hinsichtlich der bevorstehenden Wortflüssigkeitsaufgabe instruiert und gebeten, während der Untersuchung eine entspannte Sitzposition einzunehmen, die Augen entspannt geschlossen zu halten, nicht mehr zu sprechen oder zu schlucken sowie Körper- und Gesichtsbewegungen zu unterlassen. Nach Verdunkelung des Versuchsraumes wurde die Messung gestartet. Nach dem ersten Wortflüssigkeitstest erfolgte eine erneute kurze Instruktion zur zweiten Aufgabe.



Während der Durchführung beobachtete der Versuchsleiter den Probanden, hielt eventuelle Bewegungsartefakte des Probanden schriftlich fest und bediente das NIRS-Gerät. Nach der Untersuchung wurden Daten zur Suchtanamnese und zur aktuellen verbalen Intelligenz mittels Fragebögen (CAGE, MALT, MWT-B; siehe 2.2 und Anhang) gewonnen.



**Abbildung 8:** Positionen des internationalen 10-20-System. Der Punkt Fpz befindet sich auf dem Schnittpunkt der Linien zwischen Fz-Nz und Fp1-Fp2 (Okamoto et al., 2004). Die unterste Optodenreihe wurde entlang einer gedachten Linie zwischen T3 und Fp1 links und T4 und Fp2 rechts ausgerichtet und der Detektor 11 auf T3 und der Detektor 22 auf T4 positioniert (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 9:** links: Exemplarische Darstellung der Ausrichtung der Kopfhaube der linken Seite (Helle Felder: Detektoren; dunkle Felder: Emitter; Zahlen von 1 bis 22: einzelne Kanäle); rechts: Proband mit fixierter Kopfhaube (Blaue Optoden: Detektoren; rote Optoden: Emitter).

## 2.5 Experimentelles Paradigma

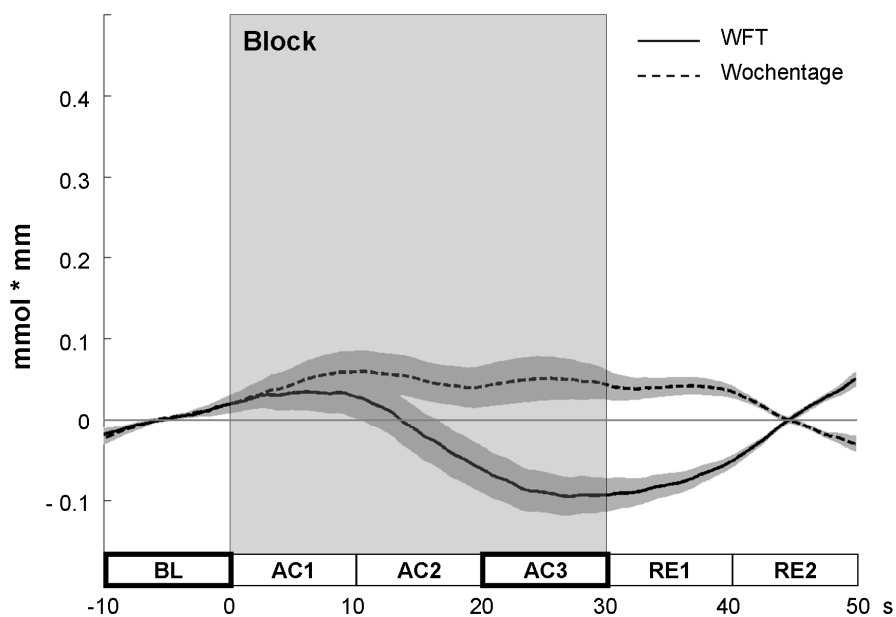
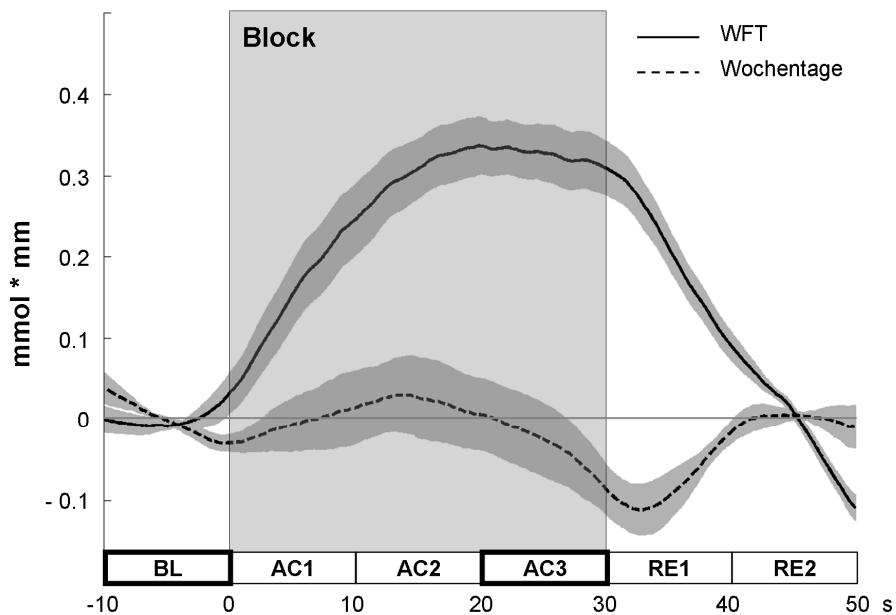
Die Aufgabe zur Aktivität des Frontalhirns bestand aus dem semantischen und dem phonologischen WFT. Die Probanden wurden angewiesen, so viele Substantive wie möglich aufzusagen. Wortwiederholungen und Eigennamen waren nicht gestattet und wurden nicht berücksichtigt. Bei dem phonologischen WFT sollten jeweils Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben generiert werden (A, F und S), bei dem semantischen WFT jeweils Wörter einer bestimmten Kategorie (Tiere, Früchte und Blumen). Für jeden Durchgang des WFT wurde eine Kontrollaufgabe durchgeführt, bei der die Probanden die Wochentage der Reihe nach aufsagen sollten, beginnend mit Montag. In den Phasen zwischen den Aufgaben (Pause) sprachen die Probanden nicht und saßen ruhig und entspannt mit geschlossenen Augen da. Der Versuchsleiter versuchte, die Anzahl der Wochentage an die Anzahl der Wörter in den WFTs anzugleichen, indem er die Probanden verbal anwies, die Wochentage schneller oder langsamer aufzusagen. Die Probanden absolvierten einen Block



Vergleich aus t-Tests für unabhängige Stichproben und t-Tests für verbundene Stichproben. Zum Vergleich der vier Gruppen untereinander wurde wegen des Problems multipler Vergleiche die Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Bei Vorliegen einer gerichteten Hypothese erfolgte die Signifikanzprüfung einseitig, ansonsten zweiseitig.

Bei den funktionellen Daten wurden zunächst hochfrequente Anteile des NIRS-Signals mit einem Moving-Average-Verfahren (5s Zeitfenster) entfernt. Langsame Drifts im NIRS-Signal wurden mit Hilfe einer linearen Driftkorrektur für die einzelnen Aktivierungsphasen entfernt. Die Zeitverläufe für die einzelnen Bedingungen (10 s vor bis 20 s nach einer Aktivierungsphase) wurden daraufhin gemittelt. Zur Reduktion von möglichen Bewegungsartefakten wurde das NIRS-Signal zusätzlich noch nach einer kürzlich veröffentlichten Methode von Cui et al. (2010) korrigiert. Dies wurde gemacht, um zu überprüfen, ob diese neue Methode auf die Daten anwendbar ist. Dabei wird unter Zuhilfenahme der oxyHb- und deoxyHb-Signale ein korrigiertes NIRS-Signal berechnet (nach Cui et al. (2010) als oxy0Hb bezeichnet). Diesem liegt die Annahme zugrunde, das oxyHb- und deoxyHb-Signale bei rein physiologischer Aktivierung (d. h. ohne Bewegungsartefakte) maximal negativ miteinander korreliert sein müssten. Dieses Signal wurde dann genauso wie das oxyHb- und deoxyHb-Signal ausgewertet.

Pro Bedingung wurden sechs 10-sekündige Blöcke (Baseline BL, Aktivierungssegmente AC1, AC2, AC3, Ruhesegmente RE1, RE2) definiert. Um die durch die Aufgabe ausgelöste Aktivierung zu erfassen, wurden pro Kanal die Differenzen AC3 – BL berechnet. Dann wurde pro WFT die Differenz der Kontrollaufgabe von der Differenz der Experimentalaufgabe abgezogen. Daraus ergab sich pro Kanal eine baseline-korrigierte Aktivierung der Experimentalaufgabe. Diese war aufgrund des Abziehens der Kontrollaufgabe um diejenigen motorischen Komponenten bereinigt, die bei beiden Aufgaben gleich sind und spiegelt demnach die reine aufgabenbezogene Aktivierung wieder (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Illustration der Durchblutungsveränderung während der WFTs mit einem Anstieg von oxyHb (oben) und einem gleichzeitigen Abfall von deoxyHb (unten). Die aufgabenbezogene Aktivität wurde definiert als die Differenz zwischen der baselinekorrigierten Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe und der Kontrollaufgabe. Die grauen Bereiche um die Linien entsprechen dem Standardfehler zum jeweiligen Zeitpunkt.

Die aufgabenassoziierten Kanäle, die später als „Regions of Interest“ (ROI) dienten, wurden aufgrund der Aktivierung der Kontrollgruppe festgelegt. Da bei dieser Gruppe ein physiologisch „normales“ Aktivierungsmuster während der Bearbeitung der Aufgaben anzunehmen ist, wurden zunächst alle Kanäle ermittelt, die während der Experimentalaufgaben in einem t-Test gegen 0 eine signifikante Änderung sowohl von oxyHb (Anstieg) als auch deoxyHb (Abfall) zeigten. Um wirklich nur relevante Kanäle zu erfassen, wurden pro Seite nur die Kanäle betrachtet, die nach Bonferroni-Korrektur auf dem 5%-Niveau signifikant blieben (nur Kanäle für die galt  $p_{\text{unkorr}} < .002$ , da  $.05 / 22 \text{ Kanäle} = .002$ ). Bei dem phonologischen WFT waren es auf der linken Seite 13 Kanäle und auf der rechten Seite 8 Kanäle, bei dem semantischen WFT waren es links 5 Kanäle und rechts 6 Kanäle, die diesen Kriterien entsprachen. Die Kanäle wurden jeweils gemittelt und zu einer ROI zusammengefasst (phonologisch links, phonologisch rechts, semantisch links, semantisch rechts). Anschließend wurden Varianzanalysen (ANOVAs) mit dem Faktor „Gruppen“ (Entzügige, Entgiftete, Abstinente, Kontrollen) gerechnet. Da aufgrund von Vorüberlegungen eine Hypothese über die Richtung bestand, wonach entzügige und entgiftete Probanden die geringsten und die gesunden Kontrollen die höchsten Werte zeigen und die Werte der abstinenten Probanden in der Mitte liegen sollten, wurde darüber hinaus eine lineare Trendanalyse durchgeführt. Bei einem solchen Test wird geprüft, inwiefern ein bestimmter Kontrast die Daten abbilden kann. Während eine ANOVA untersucht, ob generell es Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, kann man mit diesem Test überprüfen, ob es bestimmte Unterschiede gibt (z. B. lineare oder quadratische Zusammenhänge). Im vorliegenden Fall wurde ein linearer Zusammenhang angenommen (d. h. entzügig < entgiftet < abstinent < gesund), was einem Kontrast von  $[-3 -1 1 3]$  entspricht. Lineare Effekte wurden nur als relevant erachtet, wenn gleichzeitig keine signifikanten quadratischen oder kubischen Effekte vorlagen. Post-hoc-Tests bestanden aus t-Tests für unabhängige Stichproben. Zum Vergleich der vier Gruppen untereinander wurde die Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Bei Vorliegen einer gerichteten Hypothese erfolgte die Signifikanzprüfung einseitig, ansonsten zweiseitig. Darüber hinaus wurden Trendanalysen in allen Kanälen

durchgeführt, um mögliche signifikante Aktivierungsmuster auch in Kanälen außerhalb der ROIs zu ermitteln. Dies wurde gewählt, um zu überprüfen, ob mögliche Aktivierungen wirklich ROI-spezifisch waren.

Die Datenanalysen und graphischen Darstellungen wurden mit MatLab (The MathWorks Inc., USA), SPSS (SPSS Inc., USA) und Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., Deutschland) durchgeführt. Alle Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

## 3 Ergebnisse

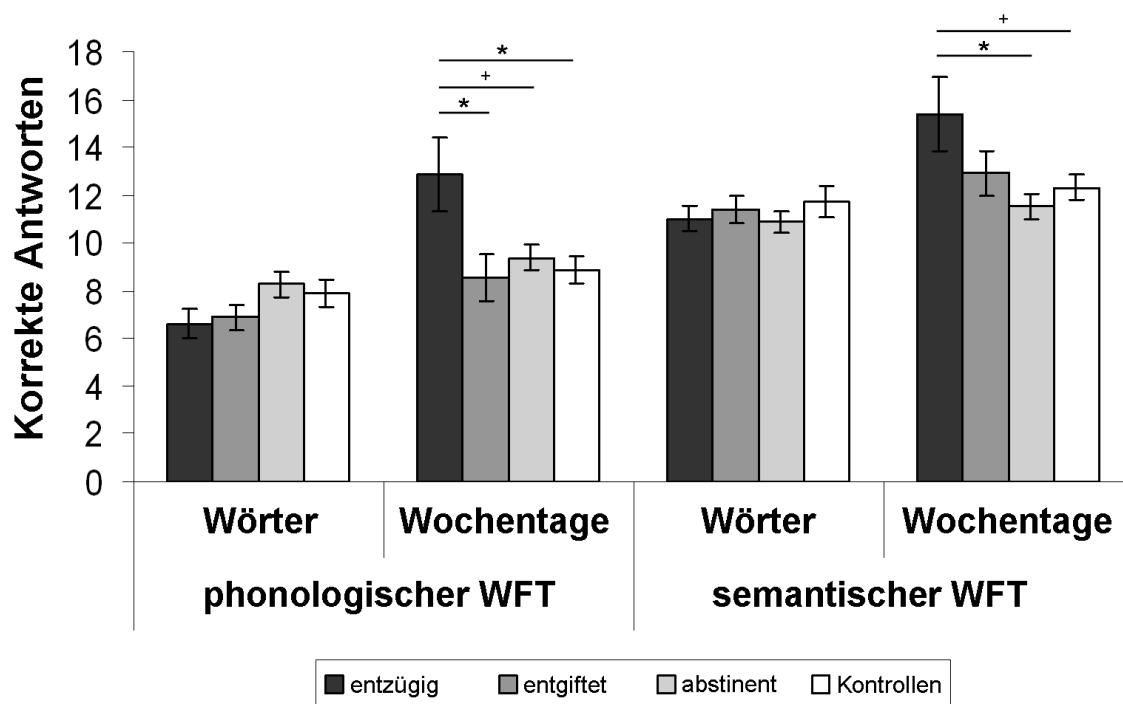
### 3.1 Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten (deskriptive Angaben im Anhang, siehe A-4) waren in allen Gruppen normalverteilt. Alle Gruppen zeigten im semantischen WFT eine signifikant bessere Leistung als im phonologischen WFT (für alle Gruppen  $p < .01$ , siehe Abbildung 12).

Beim *phonologischen WFT* zeigte sich in der ANOVA für „Gruppe“ kein signifikanter Effekt ( $F_{3,76} = 1.557$ ,  $p = .207$ ), jedoch signifikante Effekte für „Bedingung“ ( $F_{1,76} = 32.199$ ,  $p < .001$ ) und „Bedingung mit Gruppe“ ( $F_{3,76} = 8.101$ ,  $p < .001$ ). Der Effekt „Bedingung“ kam dadurch zustande, dass generell mehr Wörter in der Kontrollaufgabe als bei dem phonologischen WFT produziert wurden. Die Interaktion kam durch die deutlich erhöhte Anzahl der produzierten Wochentage in der Gruppe der Entzügigen zustande. Diese Anzahl unterschied sich signifikant von der zweier weiterer Gruppen, die sich hierbei nicht voneinander unterschieden (siehe Abbildung 12).

Beim *semantischen WFT* zeigte sich in der ANOVA für „Gruppe“ kein signifikanter Effekt ( $F_{3,76} = 1.411$ ,  $p = .246$ ), jedoch signifikante Effekte für „Bedingung“ ( $F_{1,76} = 23.902$ ,  $p < .001$ ) und „Bedingung mit Gruppe“ ( $F_{3,76} = 6.092$ ,  $p < .001$ ). Der Effekt „Bedingung“ kam dadurch zustande, dass generell mehr Wörter in der Kontrollaufgabe als bei dem semantischen WFT produziert wurden. Die Interaktion kam durch die deutlich erhöhte Anzahl der produzierten Wochentage in der Gruppe der Entzügigen zustande. Diese Anzahl unterschied sich signifikant von der einer weiteren Gruppe (siehe Abbildung 12).





**Abbildung 12:** Anzahl der richtigen Antworten der Wortflüssigkeitstest- und Kontrollaufgaben. Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler des Mittelwerts. Signifikante Unterschiede sind durch Linien gekennzeichnet (\*  $p < .05$ , +  $p < .10$ ).

### 3.2 Funktionelle Daten

Beim *phonologischen WFT* (deskriptive Angaben im Anhang, siehe A-5) bestand die linke ROI aus den Kanälen 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, und die rechte ROI aus den Kanälen 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11 (siehe Abbildung 13A). Die funktionellen Daten waren in allen Gruppen normalverteilt.

**OxyHb:** Hinsichtlich oxyHb zeigten sich in den ANOVAs links ( $F_{3,76} = 2.802$ ,  $p = .046$ ) und rechts ( $F_{3,76} = 3.574$ ,  $p = .018$ ) signifikante Effekte. Der lineare Trendtest zeigte sich links ( $F_{1,76} = 6.491$ ,  $p = .013$ ) und rechts ( $F_{1,76} = 9.366$ ,  $p = .003$ ) signifikant. In den Bonferroni-korrigierten post-hoc-Tests unterschieden sich auf der linken Seite die Kontrollen signifikant von der Gruppe der

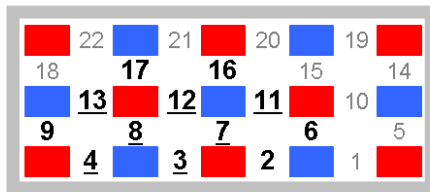
Entgifteten ( $p = .028$ ), der Unterschied zu den Entzügigen lag bei einer Signifikanz von  $.10$ , auf der rechten Seite unterschieden sich die Kontrollen signifikant von der Gruppe der Entzügigen und der Entgifteten ( $p < .019$ ). Der Verlauf des Signals der vier Gruppen ist in Abbildung 13B dargestellt.

Für oxyHb zeigten von den Kanälen der linken ROI die Kanäle 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13 und von den Kanälen der rechten ROI die Kanäle 1, 2, 6, 7 und 11 einen signifikanten linearen Trend. Es gab keine Kanäle außerhalb der ROI, die einen signifikanten linearen Trend (entzügig < entgiftet < abstinent < Kontrollen) aufwiesen.

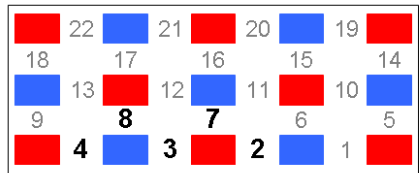
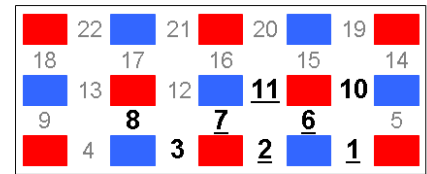
---

**Abbildung 13 (auf Seite 37):** **A:** ROIs für den phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitstest für die linke und rechte Hemisphäre. Die in fetter Schrift gehaltenen Zahlen stellen die Kanäle der ROIs dar. Die unterstrichenen Zahlen zeigen die Kanäle mit der erwarteten linearen oxyHb-Zunahme mit zunehmender Abstinenzdauer (siehe Text). **B:** Zeitverlauf für oxyHb und deoxyHb während des phonologischen WFTs in der linken ROI (rot: entzügig; blau: entgiftet; schwarz: abstinent; grün: Kontrollen). Die aufgehellten Bereiche um die Linien entsprechen dem Standardfehler zum jeweiligen Zeitpunkt. **C:** Aktivierung (AC3 – BL, siehe 2.6) für oxyHb (oben), deoxyHb (mittig) und oxy0Hb (unten) während des phonologischen WFTs in der linken ROI (fett geschriebene Zahlen in 13A links oben). Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler des Mittelwerts. Signifikante Unterschiede sind durch Linien gekennzeichnet (\*  $p < .05$ , +  $p = .10$ ). **D:** Wie C, jedoch nur für die Kanäle innerhalb der ROIs, die die erwartete lineare Zunahme zeigten (für oxyHb entspricht dies den Kanälen, die in A unterstrichen sind; Kanäle für deoxyHb und oxy0Hb siehe Text).

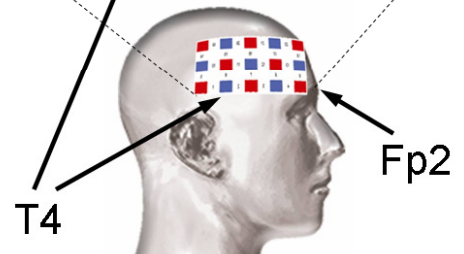
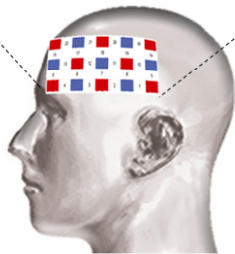
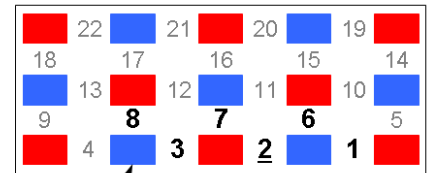
**A**



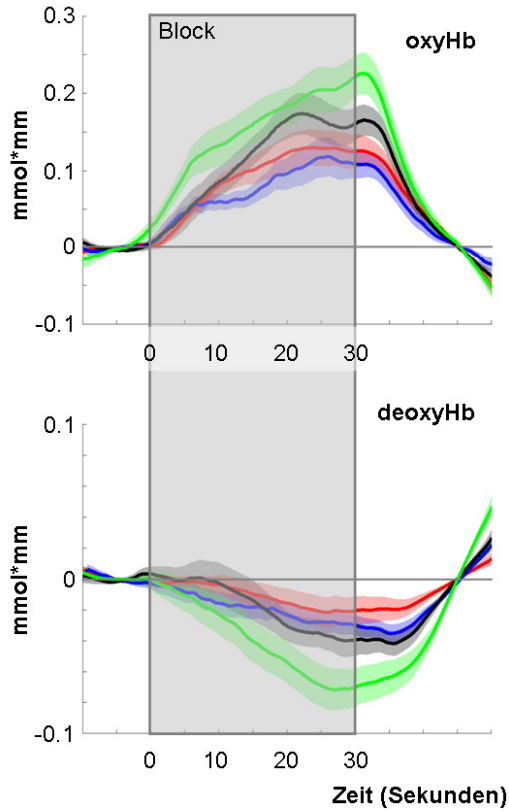
phonologisch



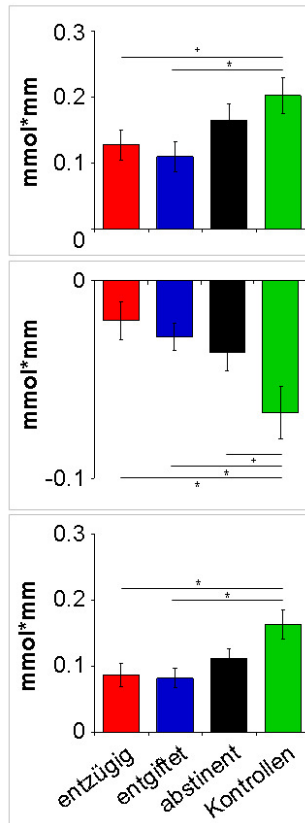
semantisch



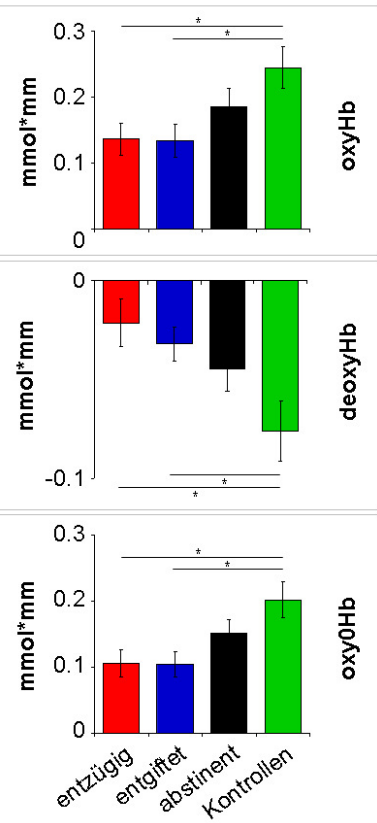
**B**



**C**



**D**



**DeoxyHb:** Hinsichtlich deoxyHb zeigten sich in der ANOVA links ( $F_{3,76} = 4.217$ ,  $p = .008$ ) und rechts ( $F_{3,76} = 3.618$ ,  $p = .017$ ) signifikante Effekte. Der lineare Trendtest zeigte sich links ( $F_{1,76} = 11.149$ ,  $p = .001$ ) und rechts ( $F_{1,76} = 10.075$ ,  $p = .002$ ) signifikant. In den post-hoc-Tests unterschieden sich auf der linken Seite die Kontrollen signifikant von der Gruppe der Entzügigen und Entgifteten ( $p < .023$ ), der Unterschied zu den Abstinenten lag bei .10. Auf der rechten Seite unterschieden sich die Kontrollen signifikant von der Gruppe der Entzügigen ( $p = .006$ ) und tendenziell von der Gruppe der entgifteten Probanden ( $p = .080$ ).

Für deoxyHb zeigten von den Kanälen der linken ROI die Kanäle 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 16 und von den Kanälen der rechten ROI die Kanäle 1, 2, 7 und 8 einen signifikanten linearen Trend. Es gab es einen Kanal, der außerhalb der ROI lag und der einen signifikanten Trend zeigte (Kanal 18).

**Oxy0Hb:** Hinsichtlich oxy0Hb zeigten sich in der ANOVA auf beiden Seiten signifikante Effekte ( $F_{3,76} > 4.451$ ,  $p < .007$ ). Der lineare Trendtest zeigte sich ebenfalls signifikant ( $F_{1,76} > 10.830$ ,  $p < .003$ ). In den post-hoc-Tests unterschieden sich die Kontrollen signifikant von der Gruppe der Entzügigen und Entgifteten ( $p < .010$ ), jedoch nicht von der Gruppe der abstinenten Probanden.

Für oxy0Hb zeigten von den Kanälen der linken ROI die Kanäle 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 16 und von den Kanälen der rechten ROI die Kanäle 1, 2, 6, 7 und 11 einen signifikanten linearen Trend. Es gab keine Kanäle außerhalb der ROI, die einen signifikanten linearen Trend aufwiesen. Demnach lagen für die drei Parameter (oxyHb, deoxyHb, oxy0Hb) nahezu alle Kanäle, die einen signifikanten Trend zeigten, innerhalb der ROIs.

Beim *semantischen WFT* (deskriptive Angaben im Anhang, siehe A-5) bestand die linke ROI aus den Kanälen 2, 3, 4, 7, 8 und die rechte ROI aus den Kanälen

1, 2, 3, 6, 7, 8 (siehe Abbildung 13A). Die funktionellen Daten waren in allen Gruppen normalverteilt, bis auf die linke ROI in der Gruppe der Entzügigen ( $p = .042$ ). Da die ANOVA bei gleichgroßen Stichproben von jeweils  $n > 10$  gegenüber einer solchen Verletzung sehr robust ist (Bortz, 2005), ist eine Anwendung allerdings relativ unproblematisch.

**OxyHb:** Die ANOVAs für oxyHb zeigten weder links ( $F_{3,76} = .581$ ,  $p = .629$ ) noch rechts ( $F_{3,76} = .869$ ,  $p = .447$ ), noch im linearen Trendtest ( $ps > .111$ ) signifikante Werte.

Für oxyHb zeigte lediglich ein Kanal der rechten ROI (Kanal 2) einen signifikanten linearen Trend.

**DeoxyHb:** Hinsichtlich deoxyHb zeigte sich in den ANOVAs rechts ein signifikanter Effekt ( $F_{3,76} = 3.140$ ,  $p = .030$ ) im Gegensatz zu links ( $F_{3,76} = 1.987$ ,  $p = .124$ ), der lineare Trendtest war links ( $F_{1,76} = 5.566$ ,  $p = .021$ ) und rechts ( $F_{1,76} = 8.811$ ,  $p = .004$ ) signifikant. In den post-hoc-Tests unterschieden sich auf der rechten Seite die Kontrollen signifikant von der Gruppe der Entzügigen ( $p = .009$ ). Links war dieser Unterschied tendenziell ausgeprägt ( $p = .060$ ).

Für deoxyHb zeigten von den Kanälen der linken ROI die Kanäle 3, 7 und 8 und von den Kanälen außerhalb dieser ROI die Kanäle 9 und 11 einen signifikanten linearen Trend. Von den Kanälen der rechten ROI zeigten die Kanäle 1, 2 und 7 einen signifikanten linearen Trend.

**Oxy0Hb:** Hinsichtlich oxy0Hb fand sich in den ANOVAs rechts ein tendenzielles Ergebnis ( $F_{3,76} = 2.337$ ,  $p = .080$ ) und im linearen Trendtest ein signifikantes Ergebnis ( $F_{1,76} = 6.265$ ,  $p = .014$ ). Links bestand im linearen Trendtest nur ein Trendeffekt ( $F_{1,76} = 3.594$ ,  $p = .062$ ). In den post-hoc-Tests der rechten ROI unterschieden sich die Kontrollen signifikant von der Gruppe der Entzügigen ( $p = .031$ ).

Für oxy0Hb zeigten von den Kanälen der linken ROI der Kanal 2 und von den Kanälen außerhalb dieser ROI der Kanal 12 einen signifikanten linearen Trend. Von den Kanälen der rechten ROI zeigten die Kanäle 1, 2, 6 und 7 einen signifikanten linearen Trend.

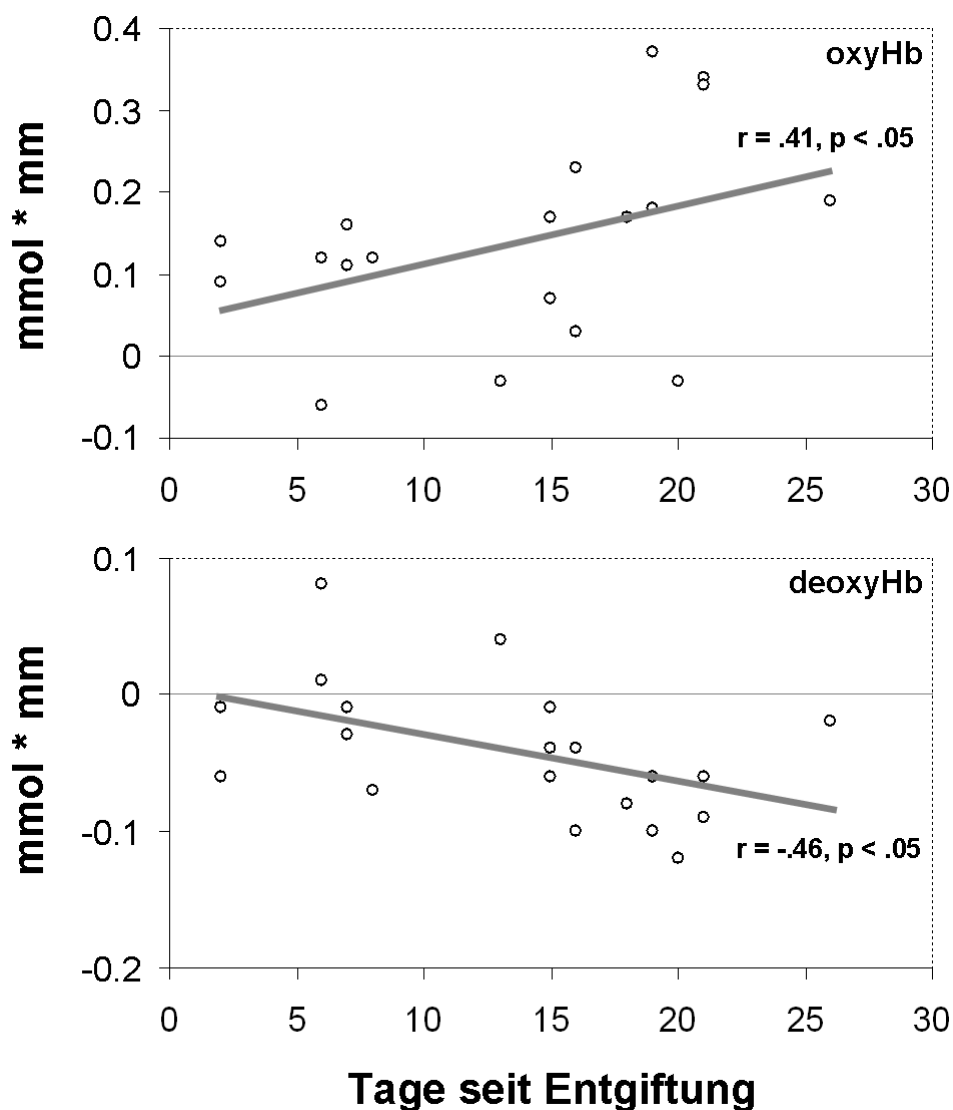
Da die ROIs baseline-korrigierte Aktivierungsunterschiede von Experimental- und Kontrollbedingung darstellten, wurde auch untersucht, ob es eventuell Gruppenunterschiede in den baseline-korrigierten Aktivierungen der Kontrollaufgaben gab. Erwartungsgemäß gab es keine signifikanten Unterschiede (alle  $p > .205$ ).

Zusammenfassend zeigten sich bei der phonologischen Aufgabe in den ANOVAs in den Gruppenvergleichen signifikante Effekte für oxyHb, deoxyHb und oxy0Hb. In Abbildung 13C und 13D sind die Veränderungen der linken ROI für alle 4 Gruppen während der Durchführung der phonologischen Aufgabe dargestellt. In linearen Trendtests zeigte sich der erwartete lineare Zusammenhang (Anordnung: entzügig, entgiftet, abstinent, Kontrollen) über die Gruppen hinweg für oxyHb, deoxyHb und oxy0Hb. Insbesondere für die phonologische Aufgabe zeigten sich bessere Effekte. In den post-hoc-Tests zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollen auf der einen Seite und den Entzügigen und Entgifteten auf der anderen Seite. Zwischen Kontrollen und Abstinenter konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Bei der semantischen Aufgabe zeigte sich hinsichtlich deoxyHb und oxy0Hb ein Unterschied zwischen Kontrollen und Entzügigen während der Wortflüssigkeitsaufgaben.

### **3.3 Einfluss von Abstinenzdauer und Frontalhirnatrophie**

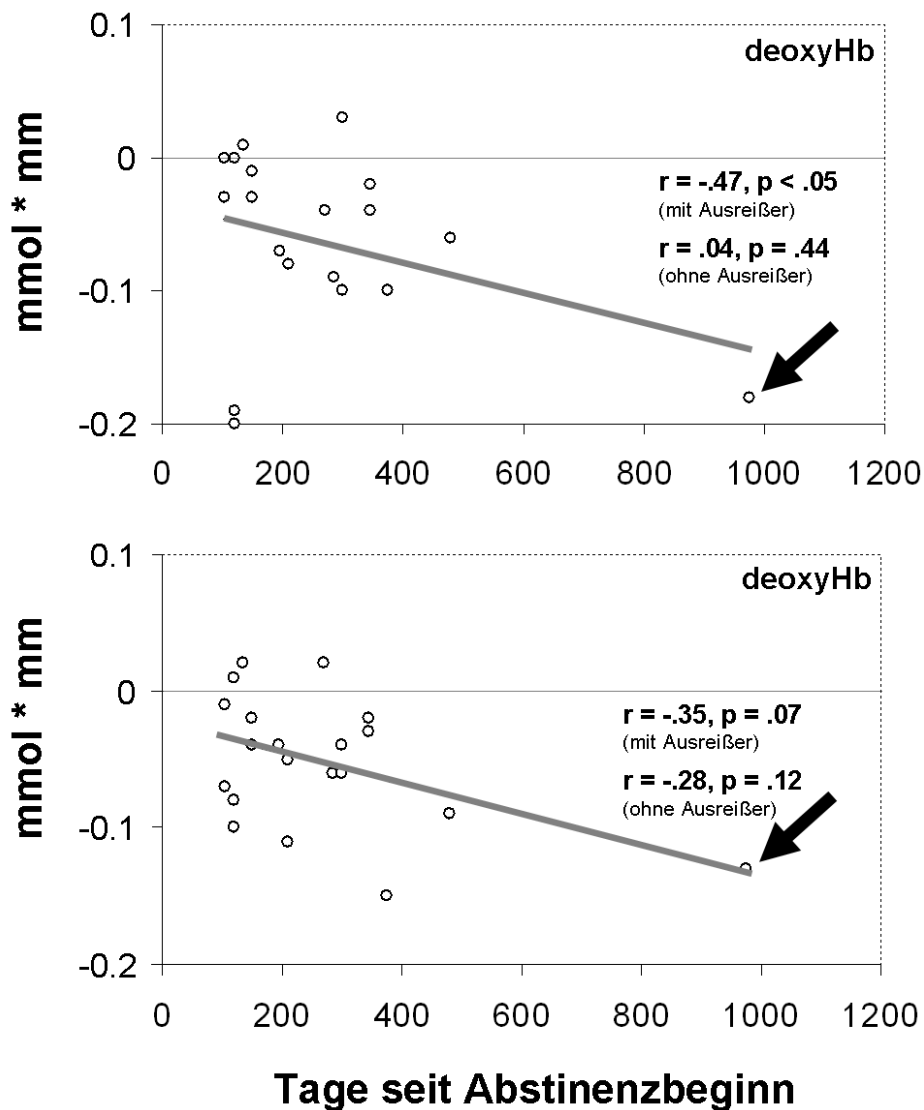
Bei den entgifteten Probanden fand sich eine Korrelation beim phonologischen WFT für oxyHb in der rechten ROI ( $r = .41$ ;  $p = .038$ ), für deoxyHb in der linken ( $r = -.40$ ;  $p = .039$ ) und rechten ROI ( $r = -.46$ ;  $p = .020$ ) und für oxy0Hb in der

rechten ( $r = .51$ ;  $p = .012$ ), jedoch nur tendenziell in der linken ROI ( $r = .31$ ;  $p = .095$ ). Beim semantischen WFT konnten in der linken ROI für oxyHb und deoxyHb tendenzielle Korrelationen gefunden ( $r = .36 / - .34$ ,  $p = .059 / .071$ ) werden und für oxy0Hb eine signifikante Korrelation ( $r = .41$ ;  $p = .035$ ). Mit zunehmender Zeit nach Entgiftung zeigten die entgifteten Probanden eine verstärkte Gehirnaktivität (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Korrelation für die entgifteten Probanden zwischen der Anzahl der Tage nach Entgiftung bzw. nach letztem Alkoholkonsum und Hirnaktivität für die rechte ROI bei dem phonologischen WFT für oxyHb (oben) und deoxyHb (unten).

Bezüglich der Abstinenzdauer zeigte sich bei den semantischen ROIs nur für deoxyHb eine Korrelation mit der Amplitude der Gehirnaktivität rechts ( $r = - .47$ ;  $p = .018$ ) und links ( $r = - .35$ ;  $p = .066$ ). Diese Korrelation kam durch einen Probanden mit sehr langer Abstinenzdauer zustande (siehe Abbildung 15). Nach Ausschluss dieses Probanden ergab sich keine Korrelation mehr ( $p_s > .119$ , einseitig).



**Abbildung 15:** Korrelation für die abstinenten Probanden (Pfeil symbolisiert Ausreißer) im semantischen WFT zwischen Tagen seit Abstinenzbeginn und Hirnaktivität für deoxyHb für die rechte ROI (oben) und die linke ROI (unten).



Hinsichtlich des Einflusses einer Frontalhirnatrophie auf die Gehirnaktivität zeigte sich über die Gruppen hinweg ( $n = 19$ ) kein Unterschied ( $p_s > .304$ ) zu den Probanden aller Gruppen ohne Frontalhirnatrophie ( $n = 11$ ). Innerhalb der Gruppen wurde aufgrund der zu kleinen Zahl der Probanden mit oder ohne Frontalhirnatrophie ( $n \leq 4$ ) keine statistische Auswertung durchgeführt.

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde die präfrontale Oxygenierung in unterschiedlichen Phasen qualifizierter Entzugsbehandlung bei Probanden mit Alkoholabhängigkeit und einer Kontrollgruppe mit fNIRS während der Durchführung eines WFT untersucht. Zunächst werden die Verhaltensergebnisse und anschließend die funktionellen Daten näher diskutiert und Bezug auf mögliche therapeutische Implikationen genommen. Weiterhin wird auf den Einfluss von Kofaktoren eingegangen und eine kritische Beurteilung zu bestimmten Aspekten dieser Arbeit vorgenommen. Abschließend werden mögliche Schlussfolgerungen gezogen und ein Ausblick für die zukünftige Auseinandersetzung mit dem Thema dieser Arbeit gegeben.

### **4.1 Diskussion der Verhaltensdaten**

Alle Gruppen produzierten signifikant mehr Wörter in den Kontrollaufgaben als in den dazugehörigen Wortflüssigkeitsaufgaben, obwohl der Versuchsleiter sich bemühte, die Leistung über verbale Instruktionen anzugleichen. In einer Untersuchung von Schecklmann et al. (2007) mit entgifteten alkoholabhängigen Probanden und gesunden Kontrollen hatten in Übereinstimmung zu den vorliegenden Ergebnissen alle Gruppen signifikant oder tendenziell mehr Wörter in der Kontrollaufgabe produziert. In einer Untersuchung mit gesunden Probanden fanden Schecklmann et al. (2008) hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der in der Kontrollaufgabe und im phonologischen WFT produzierten Wörter. Somit ist das Ergebnis der vorliegenden Arbeit teilweise vergleichbar mit existierenden Studien und könnte möglicherweise auf subtilen Unterschieden in der Instruktion gegenüber bestimmten Probandengruppen bzw. Unterschieden in der untersuchten Population (z. B. im Verständnis) hinweisen. Die Probanden bei Schecklmann et al. (2008) waren im Durchschnitt immerhin 20 Jahre jünger als in den

anderen Untersuchungen und wiesen keine psychopathologischen Merkmale auf. Weiterhin bleibt festzuhalten, dass in keiner der aufgeführten Untersuchungen von einer Probandengruppe eine signifikant erhöhte Anzahl von Wörtern beim WFT im Vergleich zur Kontrollaufgabe produziert wurde. Dies kann als ein Hinweis auf die Einfachheit der Durchführung der verwendeten Kontrollaufgabe im Vergleich zu den WFTs aufgefasst werden, was sich auch in der fehlenden präfrontalen Aktivierung in allen Gruppen während der Kontrollaufgabe widerspiegelte. Somit ist die Aufzählung der Wochentage gut als Kontrollaufgabe für einen Wortflüssigkeitstest geeignet.

Die Gruppe der Entzügigen produzierte im Vergleich zu den anderen Gruppen mehr Wochentage, obwohl wie bei den anderen Gruppen einheitlich versucht wurde, durch verbale Instruktionen die Anzahl der Wochentage an die Anzahl der in der Wortflüssigkeitsaufgabe generierten Wörter anzugleichen. Alle Gruppen produzierten zwar mehr Wochentage in der Kontrollbedingung als Wörter in den WFTs, bei den Entzügigen war dieser Unterschied aber wesentlich größer. Dies könnte auf einer gestörten Inhibition beruhen, wie sie bei alkoholintoxikierten und entzügigen Personen vorkommen kann. Demnach konnten die sowohl vor der Untersuchung erklärten Instruktionen, als auch die verbalen Instruktionen während der Durchführung der Kontrollaufgaben möglicherweise nicht ausreichend umgesetzt werden. Für das Zutreffen dieser Annahme gibt es z. B. Hinweise aus einer Studie mit leichten bis mittelstarken Alkoholtrinkern, die mit einer Belohnungsaufgabe untersucht wurden. Nach Gabe von 0,8 g Alkohol /kg Körpergewicht oder Placebo wurde eine Belohnungsaufgabe mit abstrakten positiven und negativen Stimuli durchgeführt. Als Ergebnis zeigte sich hierbei, dass die Alkoholgruppe die Verhaltensantwort öfter als die Placebogruppe ausführte, obwohl diese mit einer Bestrafung verbunden war (Loeber & Duka, 2009). Somit wäre denkbar, dass es in der vorliegenden Arbeit unter anderem auch aufgrund der Inhibitionsdefizite der Entzügigen, die sich unmittelbar in Anschluss nach einer Trinkphase befanden, zu der vermehrten Produktion von Wochentagen gekommen sein könnte.

Alle vier Gruppen produzierten mehr Wörter im semantischen als im phonologischen WFT, die Gruppen unterschieden sich untereinander jedoch weder im semantischen noch im phonologischen WFT signifikant in der Anzahl der produzierten Wörter. Dieses Ergebnis könnte damit erklärt werden, dass der semantische WFT einfacher auszuführen sein könnte und möglicherweise aufgrund dessen mit geringerer Hirnaktivierung oder höherer Effizienz durchgeführt wird (Fallgatter et al., 1997; Kameyama et al., 2006). Bei dem phonologischen WFT muss auf ein internes Lexikon zugegriffen werden, während beim semantischen WFT konzeptuelle Netzwerke genutzt werden können. Dies kann zu deutlich unterschiedlicher Nutzung bestimmter Strategien führen. Nach der Aufforderung, so viele Tiere wie möglich zu benennen, kann man z. B. mental eine Tour durch einen Zoo, einen Bauernhof oder eine Tierhandlung unternehmen. Dies ist leichter als Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben abzurufen. Der Unterschied in der Schwierigkeit der zwei WFTs kann auch eine gewisse Relevanz für die Interpretation der funktionellen Daten haben.

## **4.2 Diskussion der funktionellen Daten**

Mit Blick auf die aufgestellten Hypothesen konnte bei der Durchführung des Wortflüssigkeitstests in der vorliegenden Arbeit eine geringere präfrontale Oxygenierung bei den Entzügigen und Entgifteten im Vergleich zur Kontrollgruppe reproduziert werden (Schecklmann et al., 2007). Hypothese 1a und Hypothese 1b konnten somit bestätigt werden. Diese Unterschiede waren insbesondere beim phonologischen WFT ausgeprägt, was ebenfalls mit der Studie von Schecklmann et al. (2007) übereinstimmt, da sich dort ebenfalls eine geringere präfrontale Oxygenierung bei den entgifteten Probanden gezeigt hatte. Dieses Ergebnis stimmt mit weiteren Studien überein, die ebenfalls bei alkoholabhängigen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine geringere Hirnoxxygenierung während der Durchführung von Aufgaben zeigen,

die die Rekrutierung von frontalen Hirnarealen erfordern (Moselhy et al., 2001; Pfefferbaum et al., 2001).

Bei in Studien nachgewiesener Hirnvolumenreduktion und neuropsychologischen Defiziten bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu Abstinenter und Hinweisen auf Regeneration bei Abstinenz (Bartsch et al., 2007; Mann et al., 1999) wurden die Hypothesen aufgestellt, dass die Entzügigen und Entgifteten eine geringere Hirnoxxygenierung im Vergleich mit den Abstinenter zeigen sollten, die Abstinenter aber keinen Unterschied zu den Kontrollen aufweisen sollten. In der Untersuchung zeigte die Hirnoxxygenierung in den ROIs der Entzügigen und Entgifteten keine signifikanten Unterschiede zu den Abstinenter, sodass die Nullhypothese 2a nicht abgelehnt werden konnte. Weiterhin zeigte die abstinerente Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen hinsichtlich oxyHb, deoxyHb und auch des korrigierten oxy0Hb (Cui et al., 2010) keine signifikanten Unterschiede, wogegen sich im Vergleich der Kontrollgruppe mit der entzügigen und der entgifteten Gruppe mehrere Fälle auf signifikantem Niveau unterschieden. Somit konnte auch die Nullhypothese 2b nicht abgelehnt werden, was den Erwartungen entsprach. Da trotzdem ein Zusammenhang zwischen Abstinenzstadium und Hirnoxxygenierung zu vermuten war, wurde eine Hypothese zu einem möglichen linearen Trend über die Gruppen aufgestellt. Im linearen Trendtest fand sich ein signifikantes Ergebnis über die vier Gruppen (entzügig, entgiftet, abstinent, Kontrollen) für oxyHb, deoxyHb und auch für oxy0Hb, sodass die Hypothese 2c bestätigt werden konnte. Dies lässt sich wiederum mit den Arbeiten in Verbindung bringen, die einen positiven Effekt der Abstinenz in verschiedenen Bereichen zeigten (Bartsch et al., 2007; Mann et al., 1999).

Bei Hinweisen auf die positiven Effekte der Abstinenz wurden mögliche Veränderungen innerhalb der Gruppen der Entgifteten, die eine Spannweite von 2 bis 27 Tagen nach letztem Alkoholkonsum oder Entgiftungsende zeigten, und der Abstinenter, die zwischen 105 und 975 Tagen abstinent waren untersucht. Es war anzunehmen, dass sich innerhalb der Gruppen mit zunehmender Dauer

der Zeit nach Entgiftung bzw. zunehmender Abstinenzdauer eine Verbesserung der Hirnoxygenierung zeigen könnte. Für die Entgifteten konnte dieser Effekt nachgewiesen werden, da sich beim phonologischen WFT für oxyHb und deoxyHb ein signifikantes Ergebnis zeigte. Somit konnte die Hypothese 3a bestätigt werden.

Bei Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen Abstinenzdauer und Durchblutungsveränderungen in der Gruppe der Abstinenten zeigte sich zunächst ein signifikanter Zusammenhang für deoxyHb beim semantischen WFT. Nach Herausnahme eines „Ausreißers“, der mit 975 Tagen die längste Abstinenzdauer aufwies, zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen Abstinenzdauer und Hirnaktivierung, wie man vielleicht aufgrund von volumetrischen und neuropsychologischen Befunden vermuten könnte (Bartsch et al., 2007; Mann et al., 1999). Aufgrund der deutlich längeren Abstinenzzeit im Vergleich zur restlichen Gruppe wurde dieser Proband bei der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Abstinenzdauer und Oxygenierung aus der Gruppe herausgenommen. Somit konnte die Nullhypothese 3b nicht abgelehnt werden.

Für den fehlenden Zusammenhang zwischen Abstinenzzeit und Hirnoxygenierung könnte es mehrere Gründe geben. Die Probanden der abstinenten Gruppe hatten seit mindestens drei Monaten keinen Alkohol mehr konsumiert, sodass nach drei Monaten Abstinenz eventuell keine neuronalen Veränderungen mehr ablaufen bzw. keine Veränderungen, die mit fNIRS nachgewiesen werden können. Auch ist vorstellbar, dass wesentliche Veränderungen in der Hirnaktivierung i. S. einer neuronalen Regeneration bereits vor diesen drei Monaten stattgefunden haben, da in strukturellen Untersuchungen bereits nach sechs bis sieben Wochen Abstinenz eine signifikante Hirnvolumenzunahme beobachtet werden konnte (Bartsch et al., 2007). Ein weiterer Hinweis dafür könnte sein, dass in der vorliegenden Arbeit bei den Entgifteten mit zunehmender Anzahl der Tage nach Entgiftungsende bzw. letztem Alkoholkonsum eine zunehmende Hirnaktivierung beim

phonologischen WFT festgestellt werden konnte. Es fanden sich also Veränderungen in der Hirnaktivierung während eines Zeitraumes von zwei bis 27 Tagen nach Ende des Alkoholkonsums bzw. der medikamentösen Entgiftung. Dies könnte darauf hinweisen, dass insbesondere in diesem frühen Zeitraum durch fNIRS messbare Veränderungen auftreten. Um zu überprüfen, ob auch über einen längeren Zeitraum Veränderungen auftreten, werden weitere Untersuchungen mit einer größeren Probandenzahl notwendig sein. Insbesondere müssten die Abstinenzintervalle zeitlich genauer definiert werden und Probanden möglicherweise sowohl bereits nach einer kürzeren Abstinenzdauer (< 3 Monate), als auch nach längerer (> 18 Monate) untersucht werden. Die Anzahl der Probanden müsste über das gesamte Intervall gleichmäßiger verteilt sein.

Insgesamt zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied in der Oxygenierung bei Entzügigen und Entgifteten im Vergleich zu Abstinenten, allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Abstinenten und Kontrollen und ein linearer Trend über die vier Gruppen war nachweisbar. Weiterhin fand sich bei Entgifteten eine Verbesserung der Oxygenierung mit zunehmender Zeit nach Entgiftung bzw. nach letztem Alkoholkonsum. Ein analoger Effekt bei den Abstinenten zeigte sich nicht. Die signifikanten Ergebnisse fanden sich größtenteils beim phonologischen WFT. Damit ist zusammenfassend ein positiver Effekt der Abstinenz auf die Hirndurchblutung zu vermuten, was im Rahmen der Therapie als einfach zu verstehender Motivationsfaktor eingesetzt werden könnte.

Im Hinblick auf die Arbeiten von Schecklmann et al. (2007, 2008) zeigten sich in der vorliegenden Studie während der WFTs sehr ähnlich lokalisierte Durchblutungsveränderungen, die signifikanten Kanäle in beiden Untersuchungen waren weitestgehend identisch. Somit konnten die damals von Schecklmann et al. (2008) nachgewiesenen Aktivierungen während des phonologischen WFT in spezifischen Bereichen im inferioren, im dorsolateralen präfrontalen und im superioren temporalen Kortex reproduziert werden. Dies

entspricht den Ergebnissen bisheriger funktioneller bildgebender Studien (Schlosser et al., 1998; Weiss et al., 2004).

Bei der Auswertung der funktionellen Daten und der Bestimmung der ROIs zeigten sich bei der Durchführung des phonologischen WFT bei den Kontrollen rechnerisch mehr aktive Kanäle auf der linken Seite (13 signifikante Kanäle) als auf der rechten Seite (8 signifikante Kanäle). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Reliabilitätsstudie von Schecklmann et al. (2008), da hier ebenfalls eine linksseitig etwas stärker betonte Aktivierung festgestellt wurde (zwischen 9 und 13 signifikante Kanäle links und 6 Kanäle rechts). Bei der Durchführung des semantischen WFT zeigte sich bei den Kontrollen eine ausgeglichene Aktivierung beider Seiten (5 signifikante Kanäle links, 6 signifikante Kanäle rechts). Beide Ergebnisse lassen sich mit vorhandenen Studien in Einklang bringen, da es sowohl Studien gibt, die eine Lateralisation zugunsten der linken Seite zeigen (Fallgatter et al., 1997; Herrmann et al., 2004; Herrmann et al., 2006), aber auch Studien, die keinen lateralisierenden Effekt feststellen (Herrmann et al., 2003; Kameyama et al., 2006; Quaresima et al., 2005; Schecklmann et al., 2007). Die Übereinstimmung der relevanten Kanäle mit den berichteten Studien belegt, dass die Festlegung der unterschiedlichen ROIs (phonologisch versus semantisch) geeignet war, um WFT-relevante Aktivierung zu erfassen. Möglicherweise stellen beide WFTs, da sie sich in ihrem Schweregrad unterscheiden, Anforderungen an etwas unterschiedliche Gehirnareale. Zur möglichen Verbesserung der funktionellen Daten wurden die erhobenen oxyHb- und deoxyHb-Daten zusätzlich mit einem neuen Verfahren korrigiert, welches Bewegungsartefakte minimieren soll (Cui et al., 2010). Das so korrigierte oxyHb wurde wie die anderen beiden Signale der Datenanalyse unterzogen und zeigte vergleichbare Ergebnisse. Dass keine größere Verbesserung erreicht wurde, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden relativ ruhig und entspannt saßen und durch die Instruierung der Probanden vor der Untersuchung die Entstehung von solchen Artefakten minimiert wurde. Dieses Verfahren sollte weiter bei der Auswertung von Daten eingesetzt werden, um die Anwendbarkeit und den Nutzen zu überprüfen.



Obwohl sich während der Durchführung der WFTs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Verhaltensdaten zeigten, gab es Unterschiede in der präfrontalen Oxygenierung, wie es auch bei Schecklmann et al. (2007) der Fall war. Somit könnte fNIRS im Vergleich zu bestimmten Leistungs- und Verhaltenstests wesentlich sensibler auf Funktionsstörungen bestimmter Gehirnareale hinweisen. Dies könnte auch die individuelle Therapie beeinflussen, da nachgewiesen werden konnte, dass Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen, die für die Durchführung des WFT notwendig sind, mit Rückfällen und einer erhöhten Abbruchrate von Rehabilitationsbehandlungen assoziiert sind (Miller, 1991). Somit könnte bei festgestellten zerebralen Durchblutungsveränderungen, die auf Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen hindeuten, frühzeitig eine individuelle Anpassung der Therapieintensität („tailored therapy“) erfolgen. Auch könnte durch eine Verlaufskontrolle der Exekutivfunktionen mittels fNIRS möglicherweise eine Aussage über eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit getroffen werden. Allerdings stellen die vorliegenden Ergebnisse zunächst nur Gruppeneffekte dar, sodass vielleicht bei weiterer Verbesserung der Messmethode, einer deutlich höheren Anzahl an Probanden und weiteren prospektiven Verlaufsstudien präzisere Aussagen auch für einzelne Probanden getroffen werden könnten.

### **4.3 Einfluss von Kofaktoren**

Eine gesicherte oder ausgeschlossene Frontalhirnatrophie, soweit mittels cCT oder cMRT untersucht, hatte keinen Effekt auf die Hirnaktivierung in der vorliegenden Untersuchung. Allerdings lag nur für etwa die Hälfte der Probanden in den klinischen Gruppen eine cranielle Bildgebung vor, welche bei zukünftigen Studien bei allen Probanden standardmäßig durchgeführt werden sollte. Es wäre auch interessant, sowohl strukturelle als auch funktionelle Längsschnittuntersuchungen gemeinsam an einer größeren Stichprobe durchzuführen, um mögliche Zusammenhänge zwischen morphologischen und

funktionellen Veränderungen genauer untersuchen zu können. Bislang liegt leider keine Studie vor, die beides untersucht hat.

Hinsichtlich der psychiatrischen Komedikation und der psychiatrischen Komorbiditäten konnte keine Angleichung der Gruppen erreicht werden, wobei bisher wenige Daten über den Einfluss von psychiatrischer Komedikation und psychiatrischen Komorbiditäten auf die Leistung und die zerebrale Durchblutung während der Durchführung kognitiver Paradigmen vorliegen. Bezüglich Komedikation existiert eine Studie, in der eine erhöhte Hirnaktivierung im rechten lateralen Gyrus orbitalis während einer Belohnungsaufgabe nach oraler Verabreichung von Naltrexon gefunden wurde (Boettiger et al., 2009). Zwar hatten in der vorliegenden Arbeit sieben abstinente Probanden an einer doppelblinden Studie teilgenommen, bei der Naltrexon-Depotpräparat oder Placebo i. m. alle 4 Wochen verabreicht worden war. Jedoch ist nicht bekannt, welcher der Probanden Naltrexon oder Placebo erhalten hatte, sodass diesbezüglich keine Aussage über eine mögliche Wirkung getroffen werden kann. Im Hinblick auf Komorbiditäten gibt es Studien, die eine verminderte Hirnaktivierung bei Probanden mit depressiver Erkrankung zeigen (Herrmann et al., 2004; Kameyama et al., 2006), was sich hier nicht bestätigen ließ<sup>2</sup>. Allerdings hatten die Probanden in diesen Untersuchungen die Hauptdiagnose Depression, was eine Aussage über den Einfluss einer komorbiden Depression erschwert. Auffällig war in der vorliegenden Arbeit, dass die depressiven Probanden überwiegend in der Gruppe der Entgifteten zu finden waren. Bei auffällig hohem Anteil von depressiven Probanden in der Gruppe der Entgifteten im Vergleich zu den anderen Gruppen kann vermutet werden, dass mit zunehmender Abstinenz auch eine psychische Stabilisierung stattfindet, da durch die zunehmende Abstinenzdauer auch das Vertrauen in die Selbstwirksamkeit des Probanden und das Selbstbewusstsein steigen könnten.

---

<sup>2</sup> Ein explorativer Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Komorbiditäten in den Gruppen der entzügigen und der entgifteten Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede. Wenn nur Patienten mit Depression gegen Patienten ohne Komorbidität verglichen wurden, zeigte sich bei den entgifteten Patienten kein Unterschied, bei entzügigen Patienten war in einer ROI eine bei depressiven höhere Deoxygenierung zu sehen (semantisch rechts). Allerdings gab es in dieser Gruppe nur fünf depressive Patienten, sodass eine generelle Aussage schwierig ist.

Hierdurch könnte sich eine reaktive depressive Symptomatik bessern. Im Umkehrschluss ist nachzuvollziehen, dass eine alkoholabhängige Person bei einem erneuten Rückfall verzweifelt sein und in eine depressive Stimmungslage verfallen könnte. Weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben könnten möglicherweise genauere Ergebnisse zum Einfluss der genannten Kofaktoren erbringen.

#### **4.4 Kritische Beurteilung**

Als kritische Aspekte sind der Verzicht auf eine Längsschnittuntersuchung und die Nichtvergleichbarkeit der Gruppen in einem Test zur verbalen Intelligenz bzw. prämorbidem Intelligenz zu nennen.

Für die vorliegende Arbeit wurde statt eines längsschnittlichen Untersuchungsdesigns mit mehrmaliger Messung derselben Probanden ein Zwischensubjekt-Design gewählt. Das Zwischensubjekt-Design besitzt im Vergleich zu einem Innersubjekt-Design eine etwas geringere statistische Power bei der Ermittlung von Unterschieden. Dies liegt an den interindividuellen Unterschieden der Probanden der einzelnen Gruppen bei einem Zwischensubjekt-Design. Bei einem Innersubjekt-Design treten diese Unterschiede nicht auf, da es sich um dieselben Probanden handeln würde, die sich im vorliegenden Fall beispielsweise in verschiedenen Stadien der Entgiftung bzw. Abstinenz befänden. Allerdings wurde das Zwischensubjekt-Design aufgrund von mehreren Überlegungen gewählt. Zum einen müssten bei einer wiederholten Testung mit demselben Paradigma (WFT) je nach Anzahl der Messungen ebenso viele phonologische und semantische WFTs erstellt werden, die hinsichtlich Schweregrad und Antwortmöglichkeiten vergleichbar sein müssten. Eine solche Entwicklung von standardisierten Parallelversionen kann ein schwieriges Unterfangen darstellen. Weiterhin fand sich in einer Untersuchung (Schecklmann et al., 2008) bei der Durchführung des phonologischen WFT mit gesunden Probanden, die diesen insgesamt dreimal

in festgelegten Zeitabständen absolvierten, bei wiederholter Durchführung des WFT eine Abnahme der Durchblutung. Dies könnte auf einen gewissen Lerneffekt hinsichtlich der Instruktionen für die Durchführung des WFT oder effizienteren Strategien bei den Probanden bei mehrmaliger Testdurchführung zurückzuführen sein. Dadurch könnten Veränderungen möglicherweise weniger gut nachweisbar sein. In der vorliegenden Arbeit hatte keiner der Probanden irgendwelche Erfahrung mit dem WFT, wodurch solche Effekte ausgeschlossen werden konnten. Außerdem zeigen alkoholabhängige Probanden eine im Verlauf teilweise wechselhafte Motivation, an Studien teilzunehmen sowie eine gerade zu Beginn der Abstinenz erhöhte Rückfallrate. Eine dreimalige Testung der alkoholabhängigen Probanden in den verschiedenen Abstinenzstadien hätte zum einen aufgrund mangelnder Teilnahmebereitschaft bei den Folgeuntersuchungen und zum anderen aufgrund eines möglichen Alkoholrückfalls zu einer erhöhten Ausfallrate führen können. Hier könnte es für wiederholte Messungen zukünftig sinnvoll sein, die Probanden in ihrer Abstinenzmotivation zu bestärken, indem ihnen die zu erwartenden zunehmende Normalisierung der Hirnaktivierung erklärt und die Ergebnisse der Untersuchungen jeweils zeitnah besprochen werden. Darüber hinaus könnte das Wissen um eine bevorstehende Messung eine gewisse externe Kontrolle darstellen und damit die Abstinenzmotivation unterstützen.

Trotz sorgfältiger Angleichung der Schulbildung zwischen den Gruppen ergaben sich beim MWT-B deutliche Unterschiede, wobei auffiel, dass die Werte entsprechend der zunehmenden Abstinenzzeit anstiegen. Es zeigte sich ein ähnliches Muster wie bei den funktionellen Daten der NIRS-Messung. Ein solches Ergebnis könnte nahelegen, dass die NIRS-Befunde durch Unterschiede in der Intelligenz erklärbar sein könnten. Gegen eine solche Annahme sprechen verschiedene Befunde. In einer Studie überschätzte der MWT-B im Vergleich zum Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (revidierte Fassung HAWIE-R) die Verbale Intelligenz der Probanden um 17 IQ (Intelligenzquotient) – Punkte. Dies könnte vernachlässigt werden, wenn diese Überschätzung für alle Gruppen gleichermaßen zutreffen würde. Allerdings

zeigte sich bei Gesunden eine höhere Überschätzung als bei den untersuchten psychiatrischen Patienten (Satzger et al., 2002). Der Test könnte somit auch bei Patienten in unterschiedliche Phasen der Alkoholabstinenz unterschiedlich ausfallen. In einer weiteren Studie fand sich bei vergleichbarer Schulbildung ebenso ein signifikant niedriger Punktwert im MWT-B bei alkoholabhängigen Probanden (Mann et al., 1999). Ein mit dem MWT-B vergleichbarer Test (National Adult Reading Test - NART), der prämorbid Intelligenz abbilden soll, erwies sich bei alkoholabhängigen Patienten mit Korsakoff-Syndrom als nicht valide (O'Carroll et al., 1992). Während einige Forscher wie Acker (1984) schlechtere Testergebnisse mit einer tatsächlich geringeren prämorbid Intelligenz in Zusammenhang bringen, sehen Arbuckle et al. (1994) dieses Ergebnis als alkoholbeeinflusst an. Diese Vermutung entspricht auch am ehesten den Resultaten der vorliegenden Arbeit, da die Gruppen hinsichtlich der Schulbildung (Abitur versus kein Abitur) und damit der prämorbid Intelligenz angeglichen werden konnten. Bei vergleichbarer Erkrankungsdauer ist zu vermuten, dass die Leistung im MWT-B unter anderem durch die bei Alkoholabhängigen veränderte präfrontale Gehirnaktivität beeinflusst werden könnte und sich somit mit Abnahme der pathologischen Durchblutungsmuster auch eine Leistungsverbesserung im MWT-B einstellen könnte. Auch könnte, insbesondere bei den Entzügigen und den Entgifteten, eine gestörte Inhibition zu einer schnellen, unüberlegten Bearbeitung des MWT-B beigetragen haben. Eine gestörte Inhibition könnte auch die höhere Anzahl an genannten Wochentagen bei Entzügigen erklären. Es könnte ein interessanter Ansatz sein, insofern es methodisch adäquat umsetzbar ist, die präfrontale Aktivität während der Bearbeitung des MWT-B mittels fNIRS zu untersuchen. Wichtig wäre auch die wiederholte Untersuchung von alkoholabhängigen Patienten mit dem MWT-B oder anderen verbalen Intelligenztests in unterschiedliche Stadien. Die Parallelversion MWT-A würde sich hierzu anbieten. Dies könnte eine genauere Aussage darüber zulassen, ob die Testwerte unter Alkoholabstinenz stabil bleiben oder veränderlich sind. Sich verbessernde Werte in der verbalen Intelligenz – wie sie auch bei anderen neuropsychologischen Tests (Mann et al.,

1999) gefunden wurden – könnten dann ebenfalls für die Therapiemotivation genutzt werden.

Die Patientengruppen zeigten einen erhöhten Prozentsatz an Rauchern. Auch dies könnte diagnosebezogen sein, da in epidemiologischen Studien gefunden wurde, dass die Prävalenz einer Nikotinabhängigkeit bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit deutlich höher ist als in der Allgemeinbevölkerung (Hasin et al., 2007).

Trotz der aufgeführten Diskussionspunkte hat diese Arbeit auch gewisse Stärken, die noch einmal erwähnt werden sollen. Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 80 Probanden (darunter 60 Personen aus klinischen Stichproben) in einem naturalistischen Setting untersucht. In vielen wesentlichen Merkmalen (z. B. Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Händigkeit, bei den Patienten auch Dauer der Erkrankung) konnte eine Vergleichbarkeit realisiert werden. Auch ist diese Arbeit eine der ersten, wenn nicht gar die erste, die sich mit der Frage nach möglichen funktionellen Änderungen bei Patienten in unterschiedlichen Stadien der Abstinenz beschäftigt hat. Auch wenn Längsschnittstudien bislang fehlen, bietet diese Untersuchung viele Anknüpfungspunkte für weitere Forschungsprojekte.

## **4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie ist ein reproduzierbares (Plichta et al., 2006a; Plichta et al., 2006b; Schecklmann et al., 2008), kostengünstiges und im klinischen Alltag einfach durchzuführendes optisches Verfahren, mit dem die Durchblutung äußerer Kortexschichten gemessen werden kann. Pathologische Veränderungen der Durchblutung können möglicherweise schon erfasst werden, bevor es zu Auffälligkeiten auf der Verhaltensebene kommt (Schecklmann et al., 2007), was insbesondere bei der Vorhersage von bestimmten Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Demenz) oder zur Beobachtung von

Krankheitsverläufen hilfreich sein könnte. Im Vergleich zur fMRT, die ebenfalls aktivitätsbezogene Durchblutungsveränderungen misst, ist fNIRS unempfindlicher für Bewegungsartefakte und auch bei erschwerten Bedingungen einsetzbar, z. B. bei Kindern (Dresler et al., 2009), bei psychiatrischen Patienten (Fallgatter et al., 1997), insbesondere bei klaustrophobischen Personen, und bei Probanden, die nicht für eine längere Zeit in einer Position ruhig liegen können (z. B. bei Wirbelsäulenbeschwerden). Bei Personen, bei denen Ausschlusskriterien für die MRT (z. B. Herzschrittmacher, ferromagnetische Metallimplantate) vorliegen, scheint NIRS besonders geeignet zu sein. Einschränkend ist zu nennen, dass mit dieser Methode nur oberflächliche kortikale Durchblutungsveränderungen gemessen werden können. Da in der vorliegenden Arbeit nur kortikale Aktivierungen untersucht werden sollten, stellt dies kein Problem dar.

Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte in der vorliegenden Arbeit die bereits in anderen Studien vorbeschriebene erniedrigte Aktivierung bei Entgifteten im Vergleich zu Kontrollen repliziert werden. Weiterhin fanden sich ein signifikanter Unterschied in der Hirnoxxygenierung bei Entzügigen im Vergleich zu den Kontrollen und kein signifikanter Unterschied der Abstinente im Vergleich zu den Kontrollen. Darüber hinaus fand sich ein Hinweis auf eine lineare Zunahme der präfrontalen Hirnaktivierung über die Gruppen der Entzügigen, Entgifteten, Abstinente und Kontrollen hinweg. Trotz dieser funktionellen Auffälligkeiten hatten sich auf Verhaltensebene bei den WFTs keine signifikanten Unterschiede gezeigt. Diese Erkenntnisse könnten alkoholabhängigen Patienten helfen, im Rahmen der Therapie im Wissen um eine Regenerationsfähigkeit von Gehirnfunktionen mit zunehmender Abstinenzdauer eine stärkere Motivation aufzubauen. Andererseits könnte dieses Ergebnis auch für Suchttherapeuten wichtig sein, da der alkoholabhängige Patient zu Beginn der Behandlung aufgrund funktioneller Einschränkungen möglicherweise noch nicht zu einer ausreichenden kognitiven Auseinandersetzung mit seiner Erkrankung in der Lage sein könnte, obwohl er auf der Verhaltensebene möglicherweise einen wenig eingeschränkten Eindruck vermittelt. Allerdings sind dies im Rahmen der

vorliegenden Untersuchung noch Spekulationen. Die zukünftige Forschung wird zeigen, inwiefern solche Ziele umgesetzt werden können.

Zum besseren Verständnis der Erholungsvorgänge und der zerebralen Veränderungen bei Abstinenz werden jedoch noch weitere Studien notwendig sein, insbesondere im Hinblick auf die Anzahl der Probanden, die Abstinenzdauer und weitere abhängige Variablen. Nur damit würde man der Komplexität der unter Abstinenz ablaufenden Prozesse gerecht werden.



## 5 Zusammenfassung

Die Alkoholabhängigkeit ist die häufigste stoffgebundene Suchterkrankung, die immense volkswirtschaftliche Kosten verursacht. Sie führt bei den Betroffenen zu massiven Beeinträchtigungen in allen Lebensbereichen, insbesondere zu gesundheitlichen Problemen. Es existieren bisher mehrere Studien, die sich mit strukturellen Auffälligkeiten des Gehirns bei Alkoholabhängigkeit befassen, jedoch kaum funktionell-bildgebende Untersuchungen. Insbesondere fehlen Studien, welche die Erholung neuronaler Funktionen bei abstinenten alkoholabhängigen Personen untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit bearbeiteten je 20 entzückige, entgiftete und abstinente Probanden sowie 20 gesunde Kontrollprobanden einen semantischen und phonologischen Wortflüssigkeitstest (WFT). Währenddessen wurde ihre präfrontale Oxygenierung mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) aufgezeichnet. Die Gruppen waren nach Geschlecht, Alter, Händigkeit und Bildung vergleichbar.

Auf Verhaltensebene fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Gruppen der Entzückigen und Entgifteten zeigten insbesondere während des phonologischen WFT eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verminderte Aktivierung in frontalen Gehirnbereichen. Die Gruppe der Abstinenten unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Darüber hinaus war ein signifikanter linearer Trend mit zunehmender präfrontaler Oxygenierung über die Gruppen hinweg nachweisbar (Kontrast: Entzückige < Entgiftete < Abstinenten < Kontrollen).

Die Ergebnisse lassen eine Abnahme der pathologischen Durchblutungsmuster bei Probanden mit mindestens dreimonatiger Abstinenz erkennen, was neuronale Regenerationsprozesse vermuten lässt. Ein solcher Befund könnte im Rahmen der Suchttherapie als motivationaler Faktor eingesetzt werden. Allerdings sind aufgrund fehlender Längsschnittstudien und wegen der Komplexität der Alkoholabhängigkeit weitere Untersuchungen notwendig, um genauere Aussagen zu neuronalen Regenerationsprozessen treffen zu können.

## 6 Literatur

- Abel EL, Hannigan JH (1995). Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol* 17: 445-462
- Abel EL, Sokol RJ (1991). A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. *Alcohol Clin Exp Res* 15: 514-524
- Acker W, Ron MA, Lishman WA, Shaw GK (1984). A multivariate analysis of psychological, clinical and CT scanning measures in detoxified chronic alcoholics. *Br J Addict* 79: 293-301
- Arbuckle TY, Chaikelson JS, Gold DP (1994). Social drinking and cognitive functioning revisited: the role of intellectual endowment and psychological distress. *J Stud Alcohol* 55: 352-361
- Barr HM, Streissguth AP (2001). Identifying maternal self-reported alcohol use associated with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 25: 283-287
- Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 130: 36-47
- BMG (2000). Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland. Schriftreihe des BMG 128
- Boettiger CA, Kelley EA, Mitchell JM, D'Esposito M, Fields HL (2009). Now or Later? An fMRI study of the effects of endogenous opioid blockade on a decision-making network. *Pharmacol Biochem Behav* 93: 291-299
- Bortz J (2005). *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler*, 6. Auflage.
- Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM, Schnoll SH, Lawton MJ (1991). Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Intern Med* 115: 774-777

- Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG (1997). Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 51-60
- Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L, Andres S, Falcon C, Plana MT, Junque C (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 43: 331-340
- Cui X, Bray S, Reiss AL (2010). Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage* 49: 3039-3046
- DESTATIS (1999). Haushalte 1998.
- DESTATIS (2004). Statistisches Bundesamt: Alkoholunfälle im Straßenverkehr 2004.
- DESTATIS (2009). Statistisches Bundesamt: Behandlungsanlässe in Krankenhäusern bei Patienten 2008.
- Dresler T, Obersteiner A, Schecklmann M, Vogel AC, Ehlis AC, Richter MM, Plichta MM, Reiss K, Pekrun R, Fallgatter AJ (2009). Arithmetic tasks in different formats and their influence on behavior and brain oxygenation as assessed with near-infrared spectroscopy (NIRS): a study involving primary and secondary school children. *J Neural Transm* 116: 1689-1700
- Fallgatter AJ, Ehlis A, Wagener A, Michel T, Herrmann MJ (2004). [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt* 75: 911-916
- Fallgatter AJ, Roesler M, Sitzmann L, Heidrich A, Mueller TJ, Strik WK (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Brain Res Cogn Brain Res* 6: 67-72
- Feuerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K (1979). Diagnosis of alcoholism: the Munich Alcoholism Test (MALT). *Curr Alcohol* 7: 137-147

- Freeman GH, Halton JH (1951). Note on exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika* 38: 141-149
- Geibprasert S, Gallucci M, Krings T (2010). Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol* 20: 1492-1501
- George MR, Potts G, Kothman D, Martin L, Mukundan CR (2004). Frontal deficits in alcoholism: an ERP study. *Brain Cogn* 54: 245-247
- Hall PD (1994). Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 2: 303-313
- Harper C, Dixon G, Sheedy D, Garrick T (2003). Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 951-961
- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF (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: 830-842
- Heeger DJ, Ress D (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 3: 142-151
- Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull* 61: 51-56
- Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 170-175
- Herrmann MJ, Walter A, Ehlis AC, Fallgatter AJ (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging* 27: 888-894

- Hörmann MJ, Riedel F, Hirth K (1999). Alkohol und Mundhöhle/Pharynx einschließlich schlafbezogener Atmungsstörungen. Singer, M.V., Teysen, S., Hrsg.: Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen - Diagnostik - Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag: 147-157
- Hüllinghorst R (2006). Versorgung Abhängigkeitserkrankter in Deutschland. Jahrbuch Sucht, Neuland Gestacht
- Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Stefovská V, Horster F, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW (2000). Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 287: 1056-1060
- John U, Hanke M (2002). Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany. *Alcohol Alcohol* 37: 581-585
- Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato T, Uehara T, Ito M, Suto T, Mikuni M (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 29: 172-184
- Ke ZJ, Wang X, Fan Z, Luo J (2009). Ethanol promotes thiamine deficiency-induced neuronal death: involvement of double-stranded RNA-activated protein kinase. *Alcohol Clin Exp Res* 33: 1097-1103
- Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52: 3-6
- Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ (2009). The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol* 44: 148-154
- Kril JJ (1996). Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis* 11: 9-17
- Küfner H, Kraus L (2002). Epidemiologische und ökonomische Aspekte des Alkoholismus. *Deutsches Ärzteblatt* 99: 936-945

- Lehrl S (1991). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz MWT-B. 5. Auflage  
Balingen: Spitta-Verlag
- Lehrl S, Triebig G, Fischer B (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a  
valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol  
Scand* 91: 335-345
- Lezak MD (2004). *Neurophysiological Assessment*. Third Edition. Oxford  
University Press, New York
- Loeber S, Duka T (2009). Acute alcohol impairs conditioning of a behavioural  
reward-seeking response and inhibitory control processes--implications  
for addictive disorders. *Addiction* 104: 2013-2022
- Logothetis NK, Wandell BA (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev  
Physiol* 66: 735-769
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS,  
Frith CD (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi  
of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 4398-4403
- Mann K, Gunther A, Stetter F, Ackermann K (1999). Rapid recovery from  
cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study.  
*Alcohol Alcohol* 34: 567-574
- Manning V, Wanigaratne S, Best D, Hill RG, Reed LJ, Ball D, Marshall J,  
Gossop M, Strang J (2008). Changes in neuropsychological functioning  
during alcohol detoxification. *Eur Addict Res* 14: 226-233
- Miller L (1991). Predicting relapse and recovery in alcoholism and addiction:  
neuropsychology, personality, and cognitive style. *J Subst Abuse Treat* 8:  
277-291
- Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a  
review of the literature. *Alcohol Alcohol* 36: 357-368
- O'Carroll RE, Moffoot A, Ebmeier KP, Goodwin GM (1992). Estimating pre-  
morbid intellectual ability in the Alcoholic Korsakoff syndrome. *Psychol  
Med* 22: 903-909

- Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhaupl K, Villringer A (2000). Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage* 12: 623-639
- Obrig H, Villringer A (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 1-18
- Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, Takeo K, Shimizu K, Kohno S, Oda I, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage* 21: 99-111
- Ornoy A, Ergaz Z (2010). Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health* 7: 364-379
- Oscar-Berman M, Marinkovic K (2007). Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 17: 239-257
- Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 14: 7-20
- Plichta MM, Herrmann MJ, Baehne CG, Ehlis AC, Richter MM, Pauli P, Fallgatter AJ (2006a). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage* 31: 116-124
- Plichta MM, Herrmann MJ, Ehlis AC, Baehne CG, Richter MM, Fallgatter AJ (2006b). Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology* 53: 77-82

- Quaresima V, Ferrari M, Torricelli A, Spinelli L, Pifferi A, Cubeddu R (2005). Bilateral prefrontal cortex oxygenation responses to a verbal fluency task: a multichannel time-resolved near-infrared topography study. *J Biomed Opt* 10: 11012
- Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Choi K, Jones KA, Wang K, Rohrbaugh J, O'Connor S, Kuperman S, Reich T, Begleiter H (2003). Theta power in the EEG of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 607-615
- Robert-Koch-Institut (2006). Gesundheitsbericht: Gesundheit in Deutschland: 2006.
- Satzger W, Fessmann H, Engel RR (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 23: 159-170
- Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM, Boutter HK, Metzger FG, Fallgatter AJ (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res* 156: 129-138
- Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM, Fallgatter AJ (2008). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage* 43: 147-155
- Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, Brodie JD (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 492-498
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2007). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*, 30. Auflage.
- Simon R, Palazetti M (1999). Statistik der ambulanten Beratungs- und Behandlungsstellen für Suchtkranke in der Bundesrepublik Deutschland. Beratungszeitraum 01.01.1998 - 31.12.1998. *Sucht* 45 (Sonderheft 1): 3-52



- Singer MV, Müller MK (1995). Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. Mössner, J., Adler, G., Fölsch, U. R., Singer, M. V., Hrsg.: Erkrankungen der exkretorischen Pankreas. Fischer Verlag: 313-324
- Soyka M (2001). Psychische und soziale Folgen chronischen Alkoholismus. Deutsches Ärzteblatt 98: 2732-2736
- Strangman G, Boas DA, Sutton JP (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. Biol Psychiatry 52: 679-693
- Tagawa M, Kano M, Okamura N, Itoh M, Sakurai E, Watanabe T, Yanai K (2000). Relationship between effects of alcohol on psychomotor performances and blood alcohol concentrations. Jpn J Pharmacol 83: 253-260
- Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. Addict Behav 29: 33-50
- Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J (2004). Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. Muscle Nerve 30: 689-707
- Weiss EM, Hofer A, Golaszewski S, Siedentopf C, Brinkhoff C, Kremser C, Felber S, Fleischhacker WW (2004). Brain activation patterns during a verbal fluency test-a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. Schizophr Res 70: 287-291
- Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P, Liappas J (2005). Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. J Peripher Nerv Syst 10: 375-381

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> .....	<b>10</b>
Zunahme des Gehirnvolumens bei alkoholabhängigen Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach einer Abstinenzzeit von sechs bis sieben Wochen.	
<b>Abbildung 2:</b> .....	<b>13</b>
Funktionsprinzip der Nahinfrarotspektroskopie.	
<b>Abbildung 3:</b> .....	<b>13</b>
Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und fMRT-Antwort.	
<b>Abbildung 4:</b> .....	<b>14</b>
Prinzip der neurovaskulären Kopplung.	
<b>Abbildung 5:</b> .....	<b>14</b>
Absorptionsverhalten von oxyHb, deoxyHb und Wasser in Abhängigkeit von der Wellenlänge.	
<b>Abbildung 6:</b> .....	<b>25</b>
Beispiel für einen Lichtemitter und einen Lichtdetektor.	
<b>Abbildung 7:</b> .....	<b>25</b>
Schematische Darstellung der Ableitkanäle.	
<b>Abbildung 8:</b> .....	<b>27</b>
Positionen des internationalen 10-20-System.	

<b>Abbildung 9:</b> .....	<b>28</b>
Exemplarische Darstellung der Ausrichtung der Kopfhaube der linken Seite und Proband mit fixierter Kopfhaube.	
<b>Abbildung 10:</b> .....	<b>29</b>
Zeitlicher Ablauf des Wortflüssigkeitstests.	
<b>Abbildung 11:</b> .....	<b>31</b>
Durchblutungsveränderung während des WFT.	
<b>Abbildung 12:</b> .....	<b>35</b>
Anzahl der richtigen Antworten der WFT- und Kontrollaufgaben.	
<b>Abbildung 13:</b> .....	<b>37</b>
A: ROIs für den phonologischen und semantischen WFT.	
B: Zeitverlauf für oxyHb und deoxyHb während des phonologischen WFTs in der linken ROI.	
C: Aktivierung für oxyHb, deoxyHb und oxy0Hb während des phonologischen WFTs in der linken ROI.	
D: Wie C, für die Kanäle innerhalb der ROI, die die erwartete lineare Zunahme zeigen.	
<b>Abbildung 14:</b> .....	<b>41</b>
Korrelation zwischen der Anzahl der Tage nach Entgiftung bzw. nach letztem Alkoholkonsum und Hirnaktivität für die rechte ROI im phonologischen WFT bei entgifteten Probanden.	
<b>Abbildung 15:</b> .....	<b>42</b>
Korrelation zwischen Tagen seit Abstinenzbeginn und Hirnaktivität für die linke und die rechte ROI im semantischen WFT bei abstinenten Probanden.	

## 8 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> .....	<b>4</b>
Kriterien für Missbrauch und Abhängigkeit nach DSM-IV und ICD-10	
<b>Tabelle 2:</b> .....	<b>22</b>
Stichprobenbeschreibung	

## 9 Anhang

### A-1 CAGE und MALT

#### CAGE

Hatten Sie jemals das Gefühl, dass Sie weniger trinken sollten?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hat es Sie belästigt oder gekränkt, wenn jemand ihr Trinken kritisiert hat?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hatten Sie jemals Schuldgefühle wegen Ihres Trinkens?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Mussten Sie jemals morgens trinken, um sich zu beruhigen oder in Gang zu kommen?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN

#### MALT

In letzter Zeit leide ich häufiger an Zittern der Hände.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich hatte zeitweilig, besonders morgens, ein Würgegefühl oder Brechreiz.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich habe schon einmal versucht, Zittern oder morgendlichen Brechreiz mit Alkohol zu kurieren.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Zurzeit fühle ich mich verbittert wegen meiner Probleme und Schwierigkeiten.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Es kommt nicht selten vor, dass ich vor dem Mittagessen bzw. zweiten Frühstück Alkohol trinke.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Nach den ersten Gläsern Alkohol habe ich ein unwiderstehliches Verlangen, weiter zu trinken.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich denke häufig an Alkohol.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich habe manchmal auch dann Alkohol getrunken, wenn es vom Arzt verboten wurde.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
In Zeiten erhöhten Alkoholkonsums habe ich weniger gegessen.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
An der Arbeitsstelle hat man mir schon einmal Vorhaltungen wegen meines Alkoholtrinkens gemacht.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich trinke lieber Alkohol, wenn ich allein bin.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Seitdem ich Alkohol trinke, bin ich weniger tüchtig.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich habe nach dem Trinken von Alkohol schon öfters Gewissensbisse (Schuldgefühle) gehabt.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich habe ein Trinksystem versucht (z. B. nicht vor bestimmten Zeiten zu trinken).	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich glaube, ich sollte mein Trinken einschränken.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ohne Alkohol hätte ich nicht so viele Probleme.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Wenn ich aufgeregt bin, trinke ich Alkohol, um mich zu beruhigen.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich glaube, der Alkohol zerstört mein Leben.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Einmal möchte ich aufhören mit dem Trinken, dann wieder nicht.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Andere Leute können es nicht verstehen, warum ich trinke.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Wenn ich nicht trinken würde, käme ich mit meinem Partner besser zurecht.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Ich habe schon versucht, zeitweilig ohne Alkohol zu leben.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Wenn ich nicht trinken würde, wäre ich mit mir zufrieden.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Man hat mich schon wiederholt auf meine Alkoholfahne angesprochen.	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN

## A-2 MWT-B

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

Wenn Sie in einer Reihe kein Wort kennen, raten Sie.

1. Nale - Sahe - Nase - Nesa - Sehna
2. Funktion - Kuntion - Finzahn - Tuntion - Tunkion
3. Struk - Streik - Sturk - Strek - Kreik
4. Kulinse - Kulerane - Kulisse - Klubihle - Kubistane
5. Kenekel - Gesonk - Kelume - Gelenk - Gelerge
6. sizioI - salzahl - sozihl - sziam - sozial
7. Sympasie - Symmofeltrie - Symmantrie - Symphonie - Symplanie
8. Umma - Pamme - Nelle - Ampe - Amme
9. Krusse - Surke - Krustelle - Kruste -Struke
10. Kirse - Sirke - Krise - Krospe - Serise
11. Tinxur - Kukutur - Fraktan - Tinktur - Rimsuhr
12. Unfision - Fudision -Infusion - Syntusion - Nuridion
13. Feudasmus - Fonderismus - Föderalismus - Födismus - Föderasmus
14. Redor - Radium - Terion - Dramin - Orakium

Bitte wenden!

15. kentern - knerte - kanzen - kretern - trekern
16. Kantate - Rakante - Kenture - Krutehne - Kallara
17. schalieren - waschieren - wakieren - schackieren - kaschieren
18. Tuhl - Lat - Lest - Dall - Lid
19. Dissonanz - Diskrisanz - Distranz - Dinotanz - Siodenz
20. Ferindo - Inferno - Orfina - Firanetto - Imfindio
21. Rilkiase - Kilister - Riliker - Klistier - Linkure
22. kurinesisch - kulinarisch - kumensisch - kulissarisch - kannastrisch
23. Rosto - Torso - Soro - Torgos - Tosor
24. Kleiber - Beikel - Keibel - Reikler - Biekerl
25. Ralke - Korre - Ruckse - Recke - Ulte
26. Lamone - Talane - Matrone - Tarone - Malonte
27. Tuma - Umat - Maut - Taum - Muta
28. Sorekin - Sarowin - Rosakin - Narosin - Kerosin
29. beralen - gerältet - anälteren - untären - verbrämen
30. Kapaun - Paukan - Naupack - Aupeck - Ankepran
31. Sickaber - Bassiker - Kassiber - Sassiker - Askiber
32. Pucker - Keuper - Eucker - Reuspeck - Urkane
33. Spirine - Saprin - Parsin - Purin - Asprint
34. Kulon - Solgun - Koskan - Soran - Klonus
35. Adept - Padet - Edapt - Epatt - Taped
36. Gindelat - Tingerat - Indigenat - Nitgesaar - Ringelaar
37. Berkizia - Brekzie - Birakize - Brikazie - Bakiria

## A-3 Aufklärungs- und Einverständnisbogen

### 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. Schecklmann

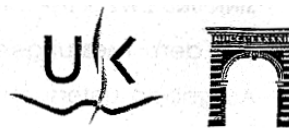
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Fuchsleinstraße 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

## A-4 Deskriptive Statistik zu den Verhaltensdaten

**Tabelle A-I:** Deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den Verhaltensdaten in den Wortflüssigkeitstests

Gruppe	Phonologischer WFT		Semantischer WFT	
	Wörter	Wochentage	Wörter	Wochentage
Entzügig	6.63 ± .58	12.87 ± 1.55	11.02 ± .51	15.40 ± 1.52
Entgiftet	6.88 ± .54	8.57 ± 1.00	11.42 ± .57	12.93 ± .92
Abstinenter	8.28 ± .53	9.40 ± .56	10.88 ± .43	11.53 ± .51
Kontrollen	7.90 ± .58	8.87 ± .57	11.75 ± .63	12.30 ± .53

## A-5 Deskriptive Statistik zu den funktionellen Daten

**Tabelle A-II:** Deskriptive Angaben (Mittelwerte und Standardfehler) zu den funktionellen Daten innerhalb der jeweiligen Region of Interest (ROI)

Signalart	Gruppe	Phonologischer WFT		Semantischer WFT	
		links	rechts	links	rechts
oxyHb	Entzügig	.1276 ± .0227	.1378 ± .0273	.1311 ± .0340	.1182 ± .0309
	Entgiftet	.1103 ± .0229	.1385 ± .0266	.1735 ± .0293	.1431 ± .0322
	Abstinenter	.1646 ± .0249	.1834 ± .0301	.1687 ± .0355	.1558 ± .0376
	Kontrollen	.2023 ± .0271	.2454 ± .0230	.1918 ± .0345	.1930 ± .0306
deoxyHb	Entzügig	-.0201 ± .0096	-.0250 ± .0128	-.0233 ± .0231	-.0187 ± .0214
	Entgiftet	-.0282 ± .0069	-.0412 ± .0107	-.0563 ± .0131	-.0480 ± .0139
	Abstinenter	-.0364 ± .0091	-.0484 ± .0099	-.0645 ± .0146	-.0524 ± .0106
	Kontrollen	-.0669 ± .0132	-.0800 ± .0147	-.0826 ± .0180	-.0849 ± .0131
oxy0Hb	Entzügig	.0864 ± .0172	.0909 ± .0216	.0837 ± .0305	.0732 ± .0283
	Entgiftet	.0816 ± .0148	.1039 ± .0190	.1383 ± .0252	.1130 ± .0263
	Abstinenter	.1121 ± .0149	.1274 ± .0195	.1286 ± .0173	.1133 ± .0202
	Kontrollen	.1630 ± .0226	.1894 ± .0196	.1596 ± .0279	.1653 ± .0233

# Danksagung

Am Ende meiner Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter danke ich für die Ermöglichung der Erstellung meiner Doktorarbeit im Bereich der Psychiatrie, für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Themengebietetes und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Besonders danken möchte ich Herrn Dipl.-Psych. Dr. phil. Martin Schecklmann und Herrn Dipl.-Psych. Thomas Dresler für die allzeit intensive Betreuung und die vielen Anregungen während der Durchführung der Versuche sowie bei der Erstellung der vorliegenden Schriftversion.

Ferner möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren Unterstützung ein Studium nicht möglich gewesen wäre und die mich stets in meinen Vorhaben bestärkt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meine Freundin Stephanie Pförsch erwähnen, die mir während der gesamten Durchführung und Erstellung der Dissertation stets geduldig und aufbauend, vor allem aber motivierend zur Seite stand und mich bei Zweifeln stets bestärkt hat. Dafür danke ich ihr herzlich.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

Name: Christoph Pohla  
Geburtsdatum: 24.10.1977  
Geburtsort: Krappitz  
Religionszugehörigkeit: römisch-katholisch  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## Schulbildung:

09/84 bis 07/88                      Grundschule in Amberg  
09/88 bis 06/97                      Gregor-Mendel-Gymnasium Amberg

## Hochschulstudium:

4/99 bis 10/05                      Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit Famulaturen in der Chirurgie (02.09.-30.09.02), der Betriebsmedizin (07.02.-07.04.03) und der Gynäkologie und Geburtshilfe (14.07.-14.08.03).  
Ableistung des praktischen Jahres in der chirurgischen Uniklinik Würzburg (18.10.04-06.02.05), der medizinischen Uniklinik Würzburg (07.02.-29.05.05) und der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg (30.05.-18.09.05).

08.11.2005                      Approbation als Arzt (Regierung von Unterfranken)

## **Berufliche Tätigkeit:**

seit 01.01.2006	Assistenzarzt an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg
01/06 bis 07/06	Assistenzarzt der allgemeinpsychiatrischen Station
08/06 bis 07/07	Assistenzarzt der suchtmmedizinischen Station der Psychiatrie
08/07 bis 04/08	Stationsarzt der suchtmmedizinischen Station der Psychiatrie
05/08 bis 10/08	Stationsarzt der allgemeinpsychiatrischen Station
11/08 bis 05/09	Stationsarzt der psychiatrischen Intensivstation für Männer
06/09 bis 05/10	Fremdjahr an der neurologischen Klinik der Universität Würzburg, Prof. Dr. med. K.V. Toyka
seit 06/10	Stationsarzt der psychiatrischen Intensivstation für Männer

Würzburg, September 2010