

Nikotin und Alkohol

Effekte von chronischem Konsum und sechsmonatiger Abstinenz auf neuropsychologische und magnetresonanzspektroskopische Indikatoren der Hirnfunktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Anke Trautmann

aus

Köln

Bonn 2014

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Una Röhr-Sendlmeier

(Vorsitzende)

Apl. Prof. Dr. Michael Wagner

(Betreuer und Gutachter)

Prof. Dr. Ulrich Ettinger

(Gutachter)

Prof. Dr. Jutta Backhaus

(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 28.Mai 2014

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. M. Wagner danke ich für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung. Seine Anregungen und stete Diskussionsbereitschaft haben mir über so manche Klippe hinweggeholfen.

Herrn Prof. Dr. U. Ettinger danke ich für die Übernahme des Zeitgutachtens.

Herrn PD Dr. Wolfgang Block und Dr. Frank Träber von der Radiologischen Klinik der Universität Bonn danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Interpretation der MRS-Ergebnisse.

Bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, die in der einen oder anderen Form zum Zustandekommen der Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Für den fachlichen und persönlichen Austausch während der Arbeit bin ich meinen Freundinnen Dr. Britta Marfels, Dipl.-Psych Jana Bauer und Dr. Rachel Hagemann besonders dankbar. Ihnen und meinem Stiefvater Walter zur Nieden gilt auch ein besonderer Dank für die akribischen Korrekturen. Herr Dipl.-Soz. Branko Zagar hat mich tatkräftig mit Ideen für das Layout unterstützt.

Dem Team vom Institut für Psychologische Unfallnachsorge in Köln möchte ich für die vielfältige Unterstützung danken, welche die Erstellung der Dissertation während meiner Berufstätigkeit ermöglichte.

Allen Familienangehörigen, Freundinnen und Freunden, die mir während dieser arbeitsamen Jahre mit Ruhe, Geduld und Rücksichtnahme zur Seite standen, möchte ich herzlich danken.

Mein Mann Sebastian und meine Kinder Florian und Marlene zweifelten nie daran, dass ich dieses Projekt vollenden würde; ihr Vertrauen und unermüdliche emotionale Unterstützung stärkten mir den Rücken.

Für meine Familie

INHALT

Zusammenfassung	8
Einleitung.....	10
1 Theoretische Grundlagen.....	12
1.1 Literaturrecherche	12
1.2 Abhängigkeitserkrankungen	13
1.2.1 Nikotinabhängigkeit.....	13
1.2.2 Alkoholabhängigkeit	19
1.3 Neuropsychologische und magnetresonanztomographisch messbare Veränderungen.....	26
1.3.1 Veränderungen durch Nikotin.....	26
1.3.2 Veränderungen durch Alkohol.....	32
1.3.3 Veränderungen durch kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsum....	42
2 Fragestellungen	50
2.1 Herleitung der Hypothesen.....	50
2.2 Hypothesen	53
2.2.1 Hypothese 1	53
2.2.2 Hypothese 2.....	54
2.2.3 Hypothese 3.....	55
2.3 Statistische Auswertung	55
3 Methode.....	57
3.1 Ausgangsuntersuchungen der vorliegenden Untersuchung	57
3.2 Selektion für die vorliegende Untersuchung	58
3.2.1 Spezifische Ausschlusskriterien Alkoholkonsum.....	60
3.3 Untersuchungsgruppen	63
3.3.1 Beschreibung und Selektion der Kontrollgruppe	63
3.3.2 Beschreibung und Selektion der Nikotingrouppe	64
3.3.3 Beschreibung und Selektion der Alkoholgruppe.....	66
3.4 Untersuchungsdesign.....	67
3.5 Screening Instrumente.....	70
3.5.1 Semistrukturiertes Interview zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit	70
3.5.2 Strukturiertes Klinisches Interview.....	70
3.5.3 European Addiction Severity Index	71
3.5.4 Münchner Alkoholismus Test	71
3.5.5 Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit	72
3.6 Psychologische Testverfahren.....	72
3.6.1 Wortschatztest.....	72
3.6.2 State-Trait-Angstinventar	73
3.6.3 Beck-Depressions-Inventar	73
3.7 Neuropsychologische Instrumente	74
3.7.1 Trail Making Test.....	74
3.7.2 Rey–Osterrieth Complexe Figur Test.....	75
3.7.3 Buchstaben-Zahlen Test	76
3.7.4 Zahlen-Symbol-Test.....	76

3.7.5	Wortflüssigkeitstest	77
3.7.6	Logische Geschichte	77
3.7.7	Zusammenfassung neuropsychologische Instrumente	79
3.8	Magnet-Resonanz-Spektroskopie	80
3.8.1	Funktionsweise.....	80
3.8.2	Durchführung	81
3.8.3	Ermittelbare Metaboliten	82
3.8.4	Spektroskopisch untersuchte Regionen.....	86
4	Ergebnisse	91
4.1	Demographische Beschreibung der Gruppen.....	91
4.2	Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese 1	99
4.2.1	Vergleiche Kontrollgruppe vs. Nikotingruppe zu T0.....	101
4.2.2	Vergleiche Kontrollgruppe vs. Alkoholgruppe zu T0.....	102
4.2.3	Vergleiche Nikotingruppe vs. Alkoholgruppe zu T0.....	104
4.3	Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese 2.....	109
4.3.1	Intragruppenvergleiche.....	109
4.3.2	Intergruppenvergleiche zu T1.....	118
4.4	Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese 3.....	122
5	Diskussion.....	129
5.1	Neuropsychologische Indikatoren bei Rauchern und Trinkern	130
5.1.1	Chronische Raucher im Vergleich zu Nichtraucher.....	130
5.1.2	Chronische Trinker im Vergleich zu Nichttrinkern	132
5.1.3	Chronische Raucher im Vergleich zu Trinkern	135
5.2	Magnetresonanztomographische Indikatoren bei Rauchern und Trinkern	136
5.2.1	Chronische Raucher im Vergleich zu Nichtraucher.....	136
5.2.2	Chronische Trinker im Vergleich zu Nichttrinkern	138
5.2.3	Chronische Raucher im Vergleich zu Trinkern	140
5.3	Neuropsychologische Indikatoren nach sechs Monaten Abstinenz	141
5.3.1	Neuropsychologische Indikatoren bei Rauchern	141
5.3.2	Neuropsychologische Indikatoren bei Trinkern	143
5.4	Magnetresonanztomographische Indikatoren nach sechs Monaten Abstinenz.....	144
5.4.1	Magnetresonanztomographische Indikatoren bei Rauchern	144
5.4.2	Magnetresonanztomographische Indikatoren bei Trinkern	146
5.5	Zusammenhänge zwischen den Indikatoren	148
5.5.1	Neuropsychologische und magnetresonanztomographische Zusammenhänge bei Rauchern	148
5.5.2	Neuropsychologische und magnetresonanztomographische Zusammenhänge bei Trinkern	149
5.6	Fazit und Ausblick der Arbeit	151
6	Literaturverzeichnis.....	153
7	Anhang.....	167

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
BG	Basalganglien
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CHO	Cholin
d	dies (Tag)
DSM IV	Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. revision (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Revision)
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex (Dorsolateraler präfrontaler Kortex)
HD	Heavy Drinker (starke Trinker)
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
k. A.	keine Angabe(n)
LD	Light Drinker (leichte Trinker)
MRS	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NP	Neuropsychologie
nsLD	non smoking light drinker (nicht rauchende moderate Trinker)
nsRAs	non smoking recently abstinent from alcohol (nicht rauchende seit Kurzem abstinente Trinker)
RA	Recently abstinent (seit Kurzem abstinete Trinker)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sLD	smoking light drinker (rauchende leichte Trinker)
sRAs	smoking recently abstinent from alcohol (rauchende seit Kurzem abstinente Trinker)
tCr	total creatine (Gesamtkreatin = Kreatin/Phosphorkreatin)
Zig.	Zigarette(n)

Zusammenfassung

Chronischer Alkoholkonsum kann zu deutlichen kognitiven Defiziten führen. Auch nach chronischem Nikotinkonsum wurden negative Effekte auf die kognitiven Funktionen nachgewiesen, diese sind jedoch deutlich subtiler. Viele Studien untersuchten schwerpunktmäßig entweder nur den Alkohol- oder den Nikotinkonsum und nur wenige Verlaufsstudien berücksichtigten die Interaktionseffekte zwischen beiden Drogen. Die Auswirkungen auf hirnm metabolische Indikatoren wurden meist nur für Alkohol untersucht. Ob auch alleiniger Nikotinkonsum den Gehirnm etabolismus verändert, wurde bisher lediglich in zwei Studien problematisiert. Die vorliegende Arbeit will einen Beitrag zur Schließung dieser Forschungslücken leisten. Gegenstand der Untersuchung waren die Auswirkungen sowohl chronischen Alkohol- als auch Nikotinkonsums auf kognitive Funktionen und den Hirnstoffwechsel. Darüber hinaus wurde geprüft, ob die eventuellen Defizite persistierend oder reversibel waren.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Die Studienpopulation bestand aus 87 Probanden (37 Raucher, 20 Alkoholiker u. 30 Kontrollprobanden). In der Baseline-Untersuchung wurden kognitive Defizite mittels sechs neuropsychologischer Tests für die Bereiche Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Psychomotorik ermittelt. Als Indikatoren für Veränderungen im Hirnstoffwechsel wurden N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin und der Gesamtkreatin Gehalt mittels Magnetresonanztomographie (MRS) in drei verschiedenen Hirnregionen (anteriorer cingulärer Kortex (ACC), dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und Basalganglien) gemessen. Der Test auf Reversibilität erfolgte durch eine erneute neuropsychologische Untersuchung derselben Probanden (N = 62) nach sechs Monaten der Abstinenz (29 Raucher, 10 Alkoholiker u. 23 Kontrollprobanden). Eine kleinere Teilstichprobe nahm an der magnetresonanztomographischen Untersuchung teil.

Ergebnisse

Bei Rauchern waren zu T0 die Leistungen in den Bereichen selektive Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit eingeschränkt und die verbalen Lern- und Gedächtnisleistungen vermindert. Bei den Trinkern waren die geteilte Aufmerksamkeit und Konzentration, die Gedächtnisleistung sowie Exekutivfunktionen eingeschränkt. Zudem wiesen sie eine verlangsamte Psychomotorik und eine

Beeinträchtigung der Auge-Hand-Koordination auf. Nach sechs Monaten Abstinenz waren diese kognitiven Defizite in beiden Gruppen nicht mehr nachweisbar. Zu Studienbeginn war die NAA-Konzentration im ACC der Raucher im Vergleich zur Kontrollgruppe der Nichtraucher signifikant erniedrigt. Im DLPFC waren die CholinKonzentration und das Verhältnis Cholin zu Gesamtkreatin signifikant niedriger. In den Basalganglien fanden sich keine Abweichungen. Der Gesamtkreatin Gehalt lag in allen drei Hirnregionen im Normbereich. Die MRS-Ergebnisse deuten auf eine Beeinträchtigung der Funktionalität des mitochondrialen Stoffwechsels sowie des Membranturnovers hin. In der Verlaufs-MRS nach einem halben Jahr der Abstinenz waren keine Beeinträchtigungen mehr nachweisbar. In der MRS-Eingangsuntersuchung waren keine Unterschiede zwischen den Trinkern und der Kontrollgruppe nachweisbar. Bei den Trinkern zeigten sich wegen der kleinen Stichprobe in der Verlaufsmessung keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Schlussfolgerungen

Der chronische Konsum von Nikotin und Alkohol verschlechtert die kognitive Leistungsfähigkeit, jedoch sind diese Defizite potentiell reversibel. Für den Nikotinkonsum konnte auch ein reversibler Einfluss auf den Gehirnstoffwechsel nachgewiesen werden. Die Unterschiede zwischen dem cingulären und frontalen Kortex sowie den Basalganglien könnten ein Hinweis darauf sein, dass bestimmte Hirnregionen anfälliger für Nikotin sind. Studienbedingt konnten sie allerdings nicht exklusiv dem Rauchen zugeordnet werden, da in der Rauchergruppe der Alkoholgenuss nicht explizit ausgeschlossen werden konnte. Die weit verbreiteten Konsumstörungen von Alkohol und Nikotin führen zu messbaren kognitiven Defiziten und hirnmetabolischen Veränderungen. Bei den hier untersuchten Patienten waren diese Veränderungen bei Abstinenz weitgehend reversibel. Dies muss nicht bei allen Patienten der Fall sein und die negativen Folgen von Nikotin- und Alkoholkonsum für die körperliche Gesundheit sind gut bekannt. Die Reversibilität der kognitiven Defizite darf nicht zu einer Verharmlosung des Konsums führen, könnte aber nutzbringend in Beratung und Therapie zur Unterstützung der Änderungsmotivation thematisiert werden.

Einleitung

Die systematische Erforschung von Abhängigkeitserkrankungen und deren Auswirkungen wird seit mehr als drei Jahrzehnten weltweit vorangetrieben. Zur Erklärung der Entstehung dieser Erkrankungen werden multifaktorielle Modelle herangezogen, die intra- und extrapersonelle Faktoren berücksichtigen. Obwohl der pro-Kopf-Verbrauch von Alkohol und Zigaretten in den vergangenen Jahrzehnten deutlich gesunken ist und weiterhin sinkt, haben die Auswirkungen von Suchterkrankungen nach wie vor einen großen Anteil an den medizinischen Kosten.

Die Schädigung des Gehirns durch chronischen Alkoholkonsum wird schon länger intensiv erforscht. Die Auswirkungen von chronischem Nikotinkonsum auf das Gehirn demgegenüber sind noch nicht annähernd geklärt. Bisherige Untersuchungen berücksichtigen das Verhalten sowie genetische und soziale Bedingungsfaktoren. Zusätzlich werden seit einigen Jahren auch die Veränderungen im Gehirn mit Hilfe von magnetresonanzspektroskopischer und neuropsychologischer Indikatoren ermittelt. Die Interaktion von Alkohol und Nikotin wird dabei noch nicht ausreichend beachtet (vgl. Durazzo *et al.*, 2007; Glass *et al.*, 2006). Verschiedene Studien konsolidieren die Annahme, dass kognitive Defizite durch chronischen Nikotinkonsum verursacht werden (vgl. Fried & Gray, 2006; Hefferman *et al.*, 2005; Richards *et al.*, 2003; Sabia *et al.*, 2008; Starr *et al.*, 2007). Die Überprüfung von biologischen Defiziten beschränkt sich auf eine uneinheitliche Befundlage aus zwei Studien: Epperson *et al.* (2005) und Gallinat *et al.* (2007). Die Studie von Epperson untersucht den Gehirnm metaboliten GABA. Durazzo und Gallinat betrachten frü ihre Studien NAA, Cholin und Kreatin. Die Untersuchungen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Obwohl die Nikotinabhängigkeit die häufigste Abhängigkeitserkrankung darstellt, ist somit bisher unklar, ob auch Rauchen neurotoxische Effekte verursacht.

Die vorliegende Arbeit reiht sich in die Forschung der letzten Jahre ein und betrachtet mit einer Querschnittuntersuchung, ob die Auswirkungen von chronischem Alkohol- und Nikotinkonsum Änderungen der Metabolitenkonzentrationen beziehungsweise eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen be-

dingen. Die Längsschnittuntersuchung erfasst dieselben Indikatoren nach einem halben Jahr Abstinenz und gibt Auskunft über eine mögliche Erholung beziehungsweise dauerhafte Schädigung. Betrachtet wurden hauptsächlich Raucher¹, die bisher für die teuren und zeitaufwendigen MRS-Untersuchungen selten berücksichtigt wurden. Erstmals werden für die Raucher die Basalganglien und der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) untersucht.

Die Daten wurden im Rahmen von zwei multizentrischen Studien² zur Erforschung von Abhängigkeitserkrankungen hauptsächlich an der Universität Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie der Abteilung Radiologie im Zeitraum von November 2002 bis Mitte 2007 erhoben. Ein Teil der verwendeten Daten der Alkoholgruppe stammt von der mitbeteiligten Universität Düsseldorf. Der besondere Beitrag der vorliegenden Arbeit besteht in der Zusammenführung und Bereinigung der Ausgangsdatensätze für die neu entwickelten Fragestellungen. Für die 271 Probandendaten³ wurden die 1494 Variablen bzw. 692 Variablen von der Autorin auf Verwertbarkeit überprüft, teilweise erfolgte eine Vervollständigung durch die Überprüfung in der Handakte. Neue Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden festgelegt. So gibt es bisher noch keinen wissenschaftlich anerkannten Cut-off-Wert für die Abgrenzung von risikoarmem und risikoreichem Konsum (vgl. Bühringer & Behrendt, 2011).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen dazu beitragen, das tiefergehende Verständnis von Abhängigkeitserkrankungen für Kliniker, aber auch für Patienten zu verbessern.

¹ Im Text werden Personen die, abhängig Nikotin konsumieren, in Anlehnung an den Sprachgebrauch in Untersuchungen aus dem angloamerikanischen Sprachraum als Raucher („smoker“) bezeichnet. Personen die, abhängig Alkohol konsumieren, werden in Anlehnung an den Sprachgebrauch in Untersuchungen aus dem angloamerikanischen Sprachraum als Trinker („drinker“) bezeichnet.

² Die Studien wurden gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

³ Im Folgenden wird zur einfacheren Lesbarkeit stets nur die männliche Form zur Bezeichnung der Patienten und gesunden Kontrollpersonen verwendet, gemeint ist natürlich immer auch die weibliche.

1 Theoretische Grundlagen

1.1 Literaturrecherche

Für die Ermittlung des empirischen Hintergrundes wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Über die Software/Suchmaschinen „medpilot“ und „pubmed“ folgende Literaturdatenbanken und fachübergreifende Datenquellen erreicht, um einen umfassenden Überblick zu erhalten: DIMDI, MEDLINE, Medizin und Gesundheit, ZBMED, DissOnline, AWMF-Leitlinien, Ärzteblatt, und Cochrane. Als Suchkriterien wurden folgende Schlüsselwörter, teils als alleiniger Suchauftrag, teils als Kombination, in Deutsch und Englisch eingesetzt: Magnetresonanztomographie, MRS, Alkohol, Trinken, Alkoholkonsum, Alkoholabhängigkeit, Nikotin, Nikotinkonsum, Rauchen, Tabakabhängigkeit, Erholung, Metaboliten, Gehirn, Indikatoren, N-Acetyl-Aspartat, NAA, Cholin, Kreatin, Abhängigkeit, emotionale Befindlichkeit, Neuropsychologie, neuropsychologische Tests, Neurokognition, kognitive Leistungsfähigkeit, Auswirkungen, Effekte, Komorbidität und Behandlung. Zusätzlich wurden die Literaturangaben und –verzeichnisse der Studien bearbeitet und auf weitere notwendige Literaturhinweise untersucht. Ebenfalls wurde die Cochrane library und die Campbell Collaboration genutzt.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein noch leicht zu umgrenzendes Forschungsgebiet. Es wurden alle Studien berücksichtigt, die die Untersuchungsmethode MRS bei Alkohol- oder Nikotinkonsum nutzen. Forschungsergebnisse des hauptsächlich deutschen und angloamerikanischen Sprachraums aber auch anderer weltweit tätiger Forschungsgruppen wurden gesichtet. Bisher gibt es keine systematische Übersichtsarbeit zu den vier Parametern Nikotin, Alkohol, Neuropsychologie und MRS.

1.2 Abhängigkeitserkrankungen

1.2.1 Nikotinabhängigkeit

1.2.1.1 Diagnostik

Die Nikotinabhängigkeit wird üblicherweise nach der „Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD, Dilling & Freyberger, 2004) diagnostiziert. Da in der Einschussdiagnostik für diese Untersuchung das Strukturierte Klinische Interview, SKID verwendet wurde, welches auf dem „Diagnostischen und Statistischen Handbuch Psychischer Störungen“, (DSM IV, Wittchen *et al.*, 2003) basiert, werden im Folgenden die Diagnosekriterien der beiden Diagnostiksysteme gegenüber gestellt:

Tabelle 1: Vergleichende Gegenüberstellung der Diagnosen und zu erfüllenden Kriterien in der ICD-10 und dem DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
Nikotinmissbrauch (F17.1) Nikotinabhängigkeit (F17.2) Abhängigkeitssyndrom Allgemeine Kriterien: A. Mind. 3 der folgenden Kriterien müssen mind. einen Monat lang gleichzeitig aufgetreten (falls nur für kürzere Zeit gemeinsam bestanden, müssen sie innerhalb von 12 Monaten wiederholt aufgetreten sein); 1. Starkes Verlangen/Zwang, Tabak zu konsumieren; 2. Verminderte Kontrolle über Tabakgebrauch; erfolglose Versuch/anhaltender Wunsch, Gebrauch zu verringern/kontrollieren; 3. Körperliches Entzugssyndrom bei Verringern oder Absetzen des Tabaks; 4. Toleranzentwicklung; 5. Einengung auf den Tabakgebrauch: Vernachlässigung von Interessen, viel Zeit für Besorgung, Konsum und Erholung von der Substanz; 6. Anhaltender Gebrauch trotz schädlicher Folgen.	Störung durch Nikotinkonsum (305.10) Mindestens drei der folgenden Kriterien müssen für denselben 12-Monats-Zeitraum zutreffen: Substanzabhängigkeit 1. Toleranzentwicklung: Substanzmengenerhöhung nötig, um gewünschten Effekt zu erreichen. Bei kontinuierlichem Gebrauch derselben Menge Effektabnahme. 2. Entzugssymptome: Fehlangepasste Verhaltensänderung, physiologische und kognitive Begleiterscheinungen beim Absinken von Blut- und Gewebekonzentration der Substanz machen Substanzeinnahme wahrscheinlich. 3. Substanz in größeren Mengen oder über längeren Zeitraum als ursprünglich beabsichtigt eingenommen. 4. Wunsch oder erfolglose Versuche, Substanzgebrauch zu reduzieren oder zu kontrollieren. 5. Viel Zeit verbracht mit Substanzbeschaffung, Substanzkonsum oder Erholung von Substanzwirkungen. 6. Substanzmissbrauch führt zum Rückzug von sozialen, beruflichen und Freizeitaktivitäten. 7. Substanzgebrauch fortgesetzt, obwohl erkannt wird, dass er psychisch oder körperlich schadet

ICD-10 = Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation, DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen

Der Vergleich zeigt, dass in beiden Systemen fast dieselben Kriterien für Substanzabhängigkeit angelegt werden. Im DSM-IV wird das Substanzverlangen (Craving) allerdings nicht zu den Entzugssymptomen gezählt.

Als Nikotinabhängigkeit (Tabakabhängigkeit) wird das zwanghafte Bedürfnis nach Nikotin bezeichnet. In der vorliegenden Untersuchung wurden nur Personen mit einer Abhängigkeit von Zigaretten untersucht.

Die Schwere der Abhängigkeit kann gegebenenfalls mit dem Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTNA) eingeschätzt. (vgl. 3.6.5 Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit).

1.2.1.2 Prävalenz

Trotz vermehrter Aufklärungskampagnen in den letzten Jahren und rückläufiger Konsumzahlen rauchen in Deutschland noch immer ein Viertel aller Erwachsenen regelmäßig, weitere vier Prozent bezeichnen sich als Gelegenheitsraucher. Der Mikrozensus gibt für das Jahr 2005 eine Gesamtprävalenz ab dem Alter von 15 Jahren von 27,2 Prozent an. Demnach rauchen 32,2 Prozent der deutschen Männer und 22,5 Prozent der deutschen Frauen. Für die lange bestehenden Geschlechterunterschiede gibt es nach Heidrich *et al.* (2011) u. a. historische Gründe, daher gleichen sich die Prävalenzen mittlerweile etwas an. Jedoch rauchen Männer immer noch stärker und häufiger als Frauen. Das Sozio-oekonomische Panel (SOEP, Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung) geht für 2006 von vergleichbaren Zahlen aus: 29,8 Prozent der gesamten Bevölkerung über 17 Jahren rauchen, unterteilt in 33,1 Prozent aller Männer und 26,9 Prozent aller Frauen (Jahrbuch Sucht, 2010). Diese Zahlen werden auch von einer Studie des Statistischen Bundesamtes von 2010 belegt: Ein Drittel der Bevölkerung soll danach regelmäßig rauchen.

In der Drogenaffinitätsstudie veröffentlichte die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA, 2012) ihre aktuellen Zahlen: „Nur noch 13 Prozent der Jugendlichen und jungen Erwachsenen beginnen das Rauchen“. Seit 2001 hat sich damit der Anteil an rauchenden Personen in der Altersgruppe von 12 bis 17 Jahren halbiert und ist weiter rückläufig. Auch bei der Gruppe der 18-25 Jährigen ist der Raucheranteil mit 38 Prozent geringer als in den vergangenen Jahren“. Die BzgA spricht von einem historischen Tiefstand. Eine genauere Be-

trachtung der Prävalenzzahlen müsste weiter nach Alter und Bildungsgrad differenzieren. So rauchen Personen mit einem geringen Bildungsniveau durchschnittlich mehr. Ab einem Alter von 60 Jahren nimmt das Rauchverhalten über alle Bildungsschichten wieder ab.

1.2.1.3 Therapie

Die Tabakabhängigkeit ist eine chronische Störung mit hohem Rückfallrisiko, nur fünf Prozent der Abstinenzversuche ohne professionelle Unterstützung sind erfolgreich (Smolka, 2011). Die Therapie der Nikotinabhängigkeit sollte die psychische wie auch die physische Abhängigkeit berücksichtigen. Die Therapie der psychischen Abhängigkeit fokussiert hauptsächlich die Konditionierungsprozesse und das dadurch ausgelöste starke Verlangen (Craving) sowie die Aufrechterhaltung der Abstinenz.

Zwei Therapieansätze werden hier kurz erläutert, die sich bei der Entwöhnung von Nikotin bewährt haben.

1. Nikotinersatztherapie

Für die Verringerung der körperlichen Entzugssymptome und der allmählichen Entwöhnung werden Nikotinsubstitutionspräparate, z.B. Kaugummi, transdermale Pflaster, Nasenspray oder Nikotintabletten eingesetzt. Das Nikotin-Pflaster ist eine Möglichkeit der Nikotinersatztherapie. Hasford *et al.* (2003) haben die Verwendung von Pflastern in ihrer Wirkweise sowie hinsichtlich der Sicherheit für die Verbraucher untersucht. Die 633 Probanden der Studie erhielten keine weitere Unterstützung bei ihrem Aufhörversuch. Nach 24 Wochen waren 28 Prozent der Raucher rauchfrei. Auch Fagerström (2005) stellt die Bedeutung der Nikotinersatztherapie in der Entwöhnungsbehandlung als hilfreich heraus.

2. Verhaltenstherapie

Bei der Therapie der psychischen Symptome steht die Motivationsfestigung zur Aufrechterhaltung der Abstinenz im Vordergrund. Basierend auf den Grundsätzen der Lerntheorie wird in der therapeutischen Behandlung die Ansicht vertreten, dass ein erlerntes Verhalten, wie Rauchen wieder verlernt werden kann, wenn ausreichendes Alternativverhalten aufgebaut wurde.

Eine Kombination der beiden Ansätze führt zu dem aktuell erfolgreichsten Vorgehen in der Nikotinentwöhnung. Die Forschungen von Kröger (2007) zeigen, dass die verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Gruppentherapie mit Substitutionsbehandlung gegenüber anderen Methoden signifikant längere Abstinenzzeiten erreicht.

Für die vorliegende Studie wurden die Probanden der Nikotingruppe mit Nikotinpflastern in Kombination mit einer verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie entwöhnt (siehe dazu auch 3.4.4).

1.2.1.4 Schädigung des Körpers

Rauchen ist ein tief in den Organismus einwirkendes Hochrisikoverhalten, welches assoziiert ist mit dem frühen Auftreten und einem schnellen Verlauf von chronischen Krankheiten (Hill *et al.* 2003). Der Zigarettenrauch ist ein Giftgasgemisch und enthält über 90 Substanzen, die als Krebs erregend eingestuft sind oder als möglicherweise kanzerogen gelten, u.a. Arsen, Benzol, Benzopyrene, Blei, Cadmium, Formaldehyd N-Nitrosoamine und radioaktive Stoffe wie Plonium-210 (Plötschke, M. *et al.* 2011).

Die Schädigungen ergeben sich durch den Haupt- und Nebenstrom der Zigarette. Je nach Rauchverhalten ist das Krebsrisiko bei Rauchern bis zu viermal höher als bei Nichtrauchern. Gray *et al.* (2005) beschreiben diese Gesundheitsgefahren und gehen davon aus, dass sich diese bei den heutigen modernen Zigaretten noch vergrößert hat, weil diese durch 600 Zusatzstoffe sehr hochtechnisiert und sehr süchtig machend sind und Geschmack, Geruch und Inhalation beeinflussen. So verbessert der Zusatz von Ammoniumchlorid die Freisetzung von Nikotin, Kakao, Lakritze oder Zucker mildern den Geschmack des Rauchs, und Menthol beeinflusst den Hustenreiz. Tabakrauch gilt als Risikofaktor für diverse Schädigungen des Körpers (vgl. Benowitz, 1988). Im Folgenden wird eine Auswahl potentieller Erkrankungen aufgeführt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit:

- Herzerkrankungen: z.B. Koronare Herzkrankheit oder Herzinfarkt

- Rachen-, Kehlkopf-, Speiseröhren-, Lungen-, Magen-, Nieren-, Blasenkrebs
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Raucherbein)
- Aneurysmata
- Erkrankungen der Luftwege: Asthma, Lungenemphysem und Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Entzündungen und Geschwüre, Magen-Darm-, Bauchspeicheldrüsenerkrankungen
- Schwächung des Immunsystems
- Potenzstörungen
- Parodontose
- Verzögerte Wundheilung
- Beschleunigung des Krankheitsbildes Diabetes
- Veränderungen in der Schwangerschaft und Stillzeit (Frühgeburt, plötzlicher Kindstod)

Eine Schädigung des Körpers kann auch durch eine tägliche Passivrauchbelastung bedingt sein, dabei ist die Intensität der Tabakrauchexposition entscheidend.

Tabakrauchen bedingt nicht nur Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen, sondern beeinflusst auch den Hirnstoffwechsel und verändert damit die neuronale Plastizität. Die schädigenden Aspekte des Rauchens auf das Gehirn werden im nächsten Abschnitt thematisiert.

1.2.1.5 Schädigung des Gehirns

Der Rauch einer Zigarette enthält etwa 4800 verschiedene Stoffe von denen einige in hohem Maße bioaktiv sind (Bartal, 2001) und sich schädigend auf das Gehirn auswirken. Der größte Teil der Untersuchungen zu den Auswirkungen von Nikotin wurde an Tieren durchgeführt, die direkten und indirekten Effekte sind somit nicht unmittelbar auf das menschliche Gehirn übertragbar. Versuche an Ratten zu Nikotinauswirkungen zeigen eine Reduktion der Zellen im Kortex, Mittelhirn und Hippocampus. Hayee *et al.* (2003) konnten bei Rauchern eine mit

zunehmendem Alter erhöhte, das ganze Gehirn betreffende Atrophie nachweisen. Das Ausmaß der Atrophie scheint dosisabhängig zu sein (Brody et al. 2004). Eine Schädigung im Bereich der Neurotransmitter belegte die Untersuchung von Smolka (2004). Die Forschergruppe konnte zeigen, dass Rauchen zu einer verminderten dopaminergen Sensitivität führt. Auch während des Entzuges von Nikotin zeigte sich eine beeinträchtigte dopaminerge Funktion.

Wie im Abschnitt 1.2.1.1 näher dargelegt, ist chronischer Zigarettenkonsum mit einer schlechteren kognitiven Leistung verbunden (Meyerhoff *et al.* 2006, Glass *et al.* 2006). Langjähriges Rauchen vermindert die Leistungsfähigkeit des Gehirns. Je früher das Rauchverhalten angefangen hat, umso schwerer ist auch die kognitive Schädigung (Jacobsen, 2005).

Nach Brody *et al.* (2004) und Gallinat (2006) ist der Konsum von Tabak mit spezifischen Gehirnschädigungen verbunden. Raucher haben regionale Veränderungen im Volumen der grauen Substanz und reduzierte N-Acetylaspartat-Werte (NAA) im medialen Temporallappen. Meyerhoff *et al.* (2006), fanden in mehreren Studien eine Volumenminderung der weißen Substanz. Bei älteren Rauchern lässt sich ein generalisiertes atrophisches Geschehen und eine Veränderung des Blutflusses im Gehirn feststellen. Nikotin wirkt sich somit auf die neuronale Integrität aus und führt zu einem reduzierten Zellumsatz. Durch den Konsum von Nikotin erhöht sich das Risiko an einer der verschiedenen Demenzformen zu erkranken, insbesondere der Alzheimer Krankheit (vgl. Durazzo *et al.* 2004; Launer, 1999).

Mittels PET-Untersuchung ermittelten Rose *et al.* (2003), dass in den Gehirnregionen, die bei der Belohnung und der Aufmerksamkeit eine Rolle spielen, Nikotin beeinflussend wirkt. Den Einfluss von Rauchen auf ein vorzeitiges kognitives Altern diskutierten Deary *et al.* (2003). Durch das Rauchen kommt es zu zusätzlichem oxidativem Stress im Gehirn und nach Hayee *et al.* (2003) zu Defiziten in der globalen Hirndurchblutung. Einen ähnlichen Befund ermittelte die Arbeitsgruppe um Gazdzinski *et al.* (2006), die bei Alkoholikern belegen konnte, dass die Gruppe der rauchenden abstinenten Alkoholiker eine geringere Gehirndurchblutung zeigt als die nicht-rauchende Untersuchungsgruppe.

Es ist bekannt, dass langjähriger Tabakkonsum das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse (z.B. Schlaganfälle) erhöht (Smolka, 2011).

Nikotin bedingt, abhängig von Dosis und Dauer des Konsums, subtile anatomische morphologische Veränderungen im Gehirn (Domino, 2008). Nach Wagner *et al.* (2013) bestehen möglicherweise schon vor Konsumbeginn subtile kognitive Defizite, welche dann die Personen veranlassen zu rauchen und das Rauchverhalten aufrecht zu erhalten im Sinne einer „Selbstmedikation“. Ähnliches wird für die Beeinflussung der Befindlichkeit angenommen.

1.2.2 Alkoholabhängigkeit

1.2.2.1 Diagnostik

Die Alkoholabhängigkeit bzw. das Abhängigkeitssyndrom wird üblicherweise nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation) von Dilling *et al.* (2004) diagnostiziert. Da in der Einschlussdiagnostik für diese Untersuchung auch das „Strukturierte Klinische Interview“, SKID verwendet wurde, welches auf dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM IV) von Wittchen *et al.* (2003) basiert (siehe 3.3.2), werden im Folgenden die Kriterien der beiden Diagnosesysteme gegenüber gestellt.

Tabelle 2: Vergleichende Gegenüberstellung der Diagnosen und zu erfüllenden Kriterien in der ICD-10 und dem DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
Schädlicher Gebrauch (F10.1)	Alkoholmissbrauch (305.00)
Abhängigkeitssyndrom (F 10.2)	Alkoholabhängigkeit (303.90)
Drei oder mehr der folgenden Kriterien sollten zusammen mindestens einen Monat lang bestanden haben, falls sie nur für eine kürzere Zeit gemeinsam aufgetreten sind, sollten sie innerhalb von zwölf Monaten wiederholt bestanden haben.	Ein unangepasstes Muster von Substanzkonsum führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei mindestens drei der folgenden Kriterien zu irgendeiner Zeit in demselben 12-Monats-Zeitraum auftreten:
1. Ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren.	4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.
2. Verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch, d.h. über Beginn, Beendigung oder die Menge des Konsums, deutlich daran, dass oft mehr von der Substanz oder über einen längeren Zeitraum konsumiert wird als geplant, oder an dem anhaltenden Wunsch oder an erfolglosen Versuchen, den Substanzkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.	3. Alkohol wird häufig in großen Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums.	2. Entzugssymptome
4. Nachweis der Toleranz.	1. Toleranzentwicklung
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Alkoholkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um den Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen des Konsums zu erholen.	5. Viel Zeit für Aktivitäten, um Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen.
6. Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen, deutlich an dem fortgesetzten Gebrauch, obwohl der Betreffende sich über die Art und das Ausmaß des Schadens bewusst ist oder bewusst sein könnte.	6. Wichtige, soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholgebrauchs eingeschränkt oder aufgegeben.
	7. Fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Alkohol verursacht oder verstärkt wurde.

ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen

Die Kriterien die der Diagnosestellung zugrunde liegen, stimmen zwischen ICD-10 und DSM-IV überein. Wie bei der Nikotinabhängigkeit, fehlt auch für die Alkoholabhängigkeit im DSM-IV das Kriterium des starken Verlangens oder des Zwangs (craving), Alkohol zu konsumieren

Für die Diagnostik stehen, neben den Laborparametern, verschiedene Screening-Instrumente zur Verfügung (siehe dazu Kap. 3.6). Culverhouse *et al.*, (2005) verglichen fünf Systeme zur Diagnosestellung von Alkoholabhängigkeit bezüglich der langfristigen Stabilität einer Abhängigkeitsdiagnose (DSM-III-R,

Feighner Definite, COGA, DSM IV, ICD 10). Nach fünf Jahren konnte durch alle Verfahren in über 74 Prozent der Fälle die Diagnose erneut vergeben werden. Wobei das DSM-III-R und die Feighner Definite prozentual die stabilsten Diagnosen lieferten.

Bei der Diagnosestellung muss differentialdiagnostisch die hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen berücksichtigt werden.

1.2.2.2 Prävalenz

Die Lebenszeitprävalenz für Alkoholismus liegt in Deutschland bei etwa 13 Prozent (Wittchen, 1992). In der Bundesrepublik sind etwa 2,4 Prozent der erwachsenen Bevölkerung alkoholabhängig. Der Konsum von weiteren 4 Prozent ist als missbräuchlich einzustufen. Nur 3,3 Prozent der Frauen und 2,1 Prozent der Männer trinken überhaupt keinen Alkohol (vgl. dazu Lindenmeyer, 2005). Das Verhältnis von männlichen und weiblichen Alkoholkranken wurde nach Morhat-Klute *et al.* (2002) für die beginnenden sechziger Jahre auf 10:1 geschätzt. Heute nehmen die Autoren ein Verhältnis von 3:1 oder sogar 2:1 an.

Nach Wittchen *et al.* (1992) ist die Alkoholabhängigkeit bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste psychische Erkrankung in der westlichen Welt. Die multifaktoriellen Ursachen der Alkoholabhängigkeit sind nach Überprüfung in Zwillings- und Adoptionsstudien gleichermaßen in genetischen und umweltlichen Einflüssen zu sehen (Wernicke, 2005). Trinkende Frauen werden von der Gesellschaft eher stigmatisiert als trinkende Männer (vgl. Gomberg, 1988).

Es besteht für Alkoholiker eine hohe Lifetime-Prävalenz für weitere psychiatrische Störungen von bis zu 80 Prozent. Als komorbide Störungen finden sich hauptsächlich Angst- und affektive Störungen sowie Nikotinabhängigkeit (Lindenmeyer, 2005). Alkoholmissbrauch und Nikotinsucht weisen eine hohe Komorbidität von 50 – 90 Prozent auf (vgl. dazu auch Meyerhoff *et al.*, 2006).

1.2.2.3 Therapie

Burtscheid *et al.* (2001) schätzen, dass nur 25 Prozent aller Süchtigen durch Therapieangebote erreicht werden können. Besonders niedrig erscheint die Akzeptanz bei Betroffenen, die sich noch in einem frühen Stadium der Suchtentwicklung befinden.

Die klassischen Angebote der therapeutischen Behandlung von alkoholabhängigen Personen bauen aufeinander auf:

1. Die Alkoholentzugsbehandlung ist als der Beginn der Therapie zu sehen und bedeutet einen abrupten Stopp des Konsums. Bei schweren Erkrankungen oder bei der Einnahme von weiteren psychotropen Substanzen wird der Entzug stationär unter Aufsicht durchgeführt, um mögliche lebensbedrohliche Entzugerscheinungen kontrollieren zu können. Zur qualifizierten Entgiftungsphase gehört im ambulanten wie auch stationären Setting die motivationale Unterstützung der abhängigen Person. Erleichternd wirkt sich nach einer Untersuchung von Soyka *et al.* (2004a) eine Medikation zur Entzugsbehandlung ohne weiteres Suchtpotential aus.
2. An die Entzugsbehandlung schließt sich eine Entwöhnungsbehandlung an. In dieser steht die Motivation des Betroffenen zur weiteren Behandlung und zur Aufrechterhaltung der Abstinenz im Vordergrund. Nach Burtscheid *et al.* (2001) zeigt sich dabei die kognitive Verhaltenstherapie als überlegenes Therapieverfahren.
3. Die ambulante Nachsorge berücksichtigt in der Therapie zusätzlich die diagnostizierten Komorbiditäten. Meyerhoff *et al.* (2004) postulieren, dass abhängige Personen, die ein Therapieangebot aufsuchen, möglicherweise mehr parallele Probleme haben, wie z.B. Missbrauch von anderen Substanzen, affektive Symptome und andere psychische Störungen.
4. Die berufliche Wiedereingliederung steht in der Adaptation im Vordergrund. Selbsthilfegruppen unterstützen den abstinenten Lebensstil der Betroffenen.
5. Langfristige Stabilisierung ist durch eine Selbsthilfegruppe und durch eine ambulante Psychotherapie möglich.

Die Therapie für Alkoholabhängige wird ambulant oder stationär, einzeln oder in Gruppen angeboten. Mögliche geschlechtsspezifische Besonderheiten im klinischen Erscheinungsbild und im Umgang mit der Störung werden erforscht und teilweise schon in den verschiedenen Therapieformen berücksichtigt.

Weiterhin gibt es therapeutische Ansätze, die einen kontrollierten Umgang mit Alkohol als Ziel haben und nicht die totale Abstinenz. An dieser Stelle wird dazu auf Lindenmeyer (2005) verwiesen, da dies nicht Gegenstand der vorliegenden Studie ist. Auch ohne eine therapeutische Behandlung kann sich die Symptomatik verändern. Das Phänomen der Spontanremissionen ist noch nicht hinreichend untersucht und beschrieben.

Die Folgen von problematischem Alkoholkonsum können nach Bühringer und Behrendt (2011) unter folgenden Einteilungen betrachtet werden: Mortalität, Morbidität, ökonomische Folgen, Folgen für Dritte und soziale Folgen. Die nächsten zwei Abschnitte widmen sich der Morbidität und Mortalität. Die Bereiche ökonomische Folgen, Folgen für Dritte und soziale Folgen würden im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen.

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden der Alkoholgruppe mit einer cravingreduzierenden Medikation in Kombination mit einer verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie entwöhnt.

1.2.2.4 Schädigung des Körpers

Die Alkoholerkrankung zeichnet sich durch ein komplexes Zusammenspiel biochemischer und neurophysiologischer Mechanismen aus. Alkohol, genauer Ethylalkohol oder Ethanol ist ein Zellgift, welches negativ beeinflussend auf verschiedene Körpersysteme, wie den Gastrointestinaltrakt und das Herz-Kreislauf-System sowie die hämatopoetischen Organe einwirkt.

In genügend hoher Konzentration kann Alkohol jede Körperzelle schädigen, weil er den Zellen Wasser entzieht. Alkohol kann eine Reihe von Krankheiten zur Exazerbation bringen. Interindividuell variieren die toxischen Effekte jedoch

sehr stark. Unmittelbar durch Alkohol verursacht werden das fetale Alkoholsyndrom und die Alkoholvergiftung (vgl. Rehm & Frick, 2011).

Überblick über die körperlichen Störungen durch Alkohol:

- Stoffwechselerkrankungen, besonders der Fettstoffwechsel,
- Herz-Kreislauferkrankungen, Bluthochdruck,
- Lebererkrankungen,
- Krebserkrankungen (insbesondere existiert für die Tumorentstehung in Mundhöhle, Rachen, Speiseröhre, Dickdarm, oberen Atemwegen, besonders Kehlkopf, sowie Leber und Brust ein kausaler Zusammenhang, Becker & Seitz, 2008),
- Gicht und
- Diabetes.

Abstinenz kann das Fortschreiten der Erkrankungen verhindern oder teilweise rückgängig machen.

Alkohol und auch Nikotin können die normalen, physiologischen Funktionsabläufe fast aller Organe und Organsysteme verändern und bei übermäßigem Konsum Folgekrankheiten induzieren.

Besonders schwerwiegend sind die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem, diese werden im nächsten Abschnitt näher erläutert.

1.2.2.5 Schädigung des Gehirns

Die Atrophie ist die häufigste Schädigung des Gehirns, die durch Alkohol und sein Abbauprodukt Acetaldehyd hervorgerufen wird. Grundsätzlich können bei jedem Alkoholrausch Gehirnzellen absterben. Als Folge kann sich eine Atrophie entwickeln. Die Atrophie betrifft die Volumina der grauen und weißen Gehirnschicht des zentralen Nervensystems (Harper, 1998). Die weiße Substanz scheint durch Alkohol besonders gefährdet zu sein (vgl. Pfefferbaum, 1995, 2004).

Die Veränderungen in den Gehirnvolumina finden sich hauptsächlich in den Bereichen frontaler Kortex und Kleinhirn (Fein, 2002; Harper, 2003). Das Gehirn schrumpft, ohne dass es für die Betroffenen wahrnehmbar ist (vgl. Lindenmeyer, 2010).

Auch Bloomer *et al.* (2004) führen dazu aus, dass chronischer Alkoholkonsum mit einer Reduktion der grauen Substanz, der frontalen und parietalen weißen Substanz, im Kleinhirn, im Temporallappen, in subkortikalen Strukturen, im Corpus Callosum und in den Mamillarkörpern einher geht. Es findet sich zusätzlich eine Abnahme der Stoffwechsellätigkeit und des Blutflusses im Frontalhirn (Bartz & Mainusch, 2009). Nach Martin *et al.* (1995) finden sich bei chronischen Alkoholikern durch Autopsien gewonnene Belege für neuropathologische Abweichungen im Kleinhirn, Stammhirn und im Zwischenhirn. Durazzo *et al.* (2007) fassen dies zusammen und unterteilen die Hirnschädigung in zwei Arten:

- (1) Verlust an dendritischen Verästelungen und Schrumpfen der Zellkörper.
- (2) Irreversibler Zelltod und Degeneration der Myelin Axone.

Nach Bartz und Mainusch (2009) können Beeinträchtigungen in verschiedenen Hirnfunktionen entstehen, die sich als neuropsychologische Defizite zusammenfassen lassen. Betroffen sind hauptsächlich die kognitiven Funktionsbereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit bei visuell-räumlichen und motorischen Aufgaben sowie in den Exekutivfunktionen des Frontalhirns. Chronischer Alkoholkonsum ist ursächlich für das Wernicke-Korsakow-Syndrom. Dieses, bereits Ende des vorletzten Jahrhunderts von Wernicke und Korsakow beschriebene Syndrom, gilt als eins der schwersten Störungsbilder, welches durch chronischen Alkoholkonsum entstehen kann. Hierbei handelt es sich um eine dauerhaft irreversible Schädigung des Gedächtnisses.

Zu den beschriebenen Auswirkungen kann Alkoholkonsum weiterhin für folgende Störungen des Gehirns mitursächlich sein: Schlaganfall, Kleinhirnataxie, Hepatische Enzephalopathie, Hirnblutung, Polyneuropathie, Epilepsie, Delirium tremens und Schädel-Hirn-Trauma (durch die höhere Unfallneigung).

1.3 Neuropsychologische und magnetresonanzspektroskopisch messbare Veränderungen

1.3.1 Veränderungen durch Nikotin

1.3.1.1 Neuropsychologische Befunde

Verändert sich die kognitive Leistungsfähigkeit durch das Rauchen? Diese Frage wird seit den 1980er Jahren untersucht und die empirische Forschung liefert bis heute unterschiedliche Ergebnisse. So beschreiben Blake und Smith (1997) eine Steigerung der Gedächtnisleistungen durch das Rauchen. Sie äußern dazu die Vermutung, dass sich diese Ergebnisse aufgrund einer unklaren Definition, also einer Vereinfachung des Gedächtnis-Modells erklären ließen. Auch Smolka *et al.* (2011) berichten von positiven Effekte von Nikotin auf die selektive Aufmerksamkeit. Diese Befunde stehen im Einklang mit dem subjektiven Empfinden vieler Raucher, die eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit beschreiben und dies als einen Grund anführen, das Rauchen aufrecht zu erhalten.

Um die Effekte von Nikotin kontrolliert zu studieren, verabreichte Heishman (1994) Nichtrauchern Nikotin. Dies führte zu einer höheren Finger-Kopf-Rate und einer länger anhaltenden Aufmerksamkeit. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren allerdings relativ schwach ausgeprägt.

Mehr als zehn Jahre später überprüften Heishman *et al.* (2010) ihre Ergebnisse von 1994 und fanden in einer Metaanalyse sechs signifikant positive Effekte von akutem Nikotinkonsum in den folgenden Bereichen: Feinmotorik, warnende und orientierende Aufmerksamkeit, episodisches Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie der Reaktionszeit (RT).

Rusted *et al.* (1994) fragten, ob Nikotin eine kurzfristige Verbesserung der kognitiven Leistung bedingt, möglicherweise sogar einen neuroprotektiven Schutz bedeuten könnte. Die Probanden mussten vor den Testaufgaben eine Zigarette rauchen. In der Auswertung zeigt sich für die Bedingung „Rauchen“ ein signifikanter Unterschied bei der Wiedererkennung der Items zu Gunsten der Probanden die unregelmäßig rauchen (< 5 Zig. pro Woche) im Vergleich zu den regelmäßigen Raucher (> 100 Zig. pro Woche).

Smolka *et al.* (2011) diskutieren, dass Nikotin nicht nur die Hirnaktivität, sondern auch die Interaktion zwischen Hirnregionen, zu verändern scheint. Sie verweisen auf Hong *et al.* (2009), die zeigten, dass Nikotin die Konnektivität zwischen dem Cingulum und frontalen bzw. parietalen Regionen verstärkt, was möglicherweise die kognitionsverbesserten Effekte erklärt.

Razani *et al.* (2004) untersuchten an 127 Probanden in drei Gruppen (leichte, moderate und starke Raucher), wie sich die Dauer des Rauchens auf die kognitiven Funktionen auswirkt. Vermutet wurde, dass starke Raucher schlechtere Ergebnisse als die beiden anderen Untersuchungsgruppen zeigen. Diese Annahme konnte bestätigt werden, allein die Gruppe der starken Raucher demonstrierte teilweise schlechtere Ergebnisse.

Die dazu gegenteiligen Hypothesen sind: Aktives langfristiges Rauchen führt (1) zu einer geringeren neuropsychologischen Leistung, (2) zu eingeschränkten intellektuellen Fähigkeiten, (3) zu geringeren Gedächtnisleistungen, (4) zu einer geringeren psychomotorischen Schnelligkeit und (5) zu einer beeinträchtigten kognitiven Flexibilität.

Spilich (1992) verglich Nichtraucher, deprivierte Raucher und aktive Raucher untereinander. Von allen Probanden, $N = 288$ zeigten die aktiven Raucher in allen fünf Aufgabenstellungen (wie Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und Textverständnis) signifikant schlechtere Ergebnisse als beide Kontrollgruppen. Viele weitere Studien belegen, dass Rauchen einen nachteiligen, negativen, schädlichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat (vgl. Deary *et al.*, 2003; Durazzo *et al.*, 2004; Hill *et al.*, 2003; Schinka, 2003). Glass *et al.* (2006) zeigen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern oder Ex-Rauchern schlechtere Ergebnisse in Bezug auf allgemeine kognitive Funktionen, das Arbeitsgedächtnis, die psychomotorische Schnelligkeit und die kognitive Flexibilität haben. Speziell die Leistungsfähigkeit im mittleren Alter untersuchten Richards *et al.* (2003) bei den 5362 Teilnehmern einer Langzeitstudie der „British Birth cohort von 1946“. Von den Probanden, die zu allen drei Messzeitpunkten rauchten, zeigten signifikant geringere Werte in den Leistungstests zur Aufmerksamkeit und eine Verschlechterung im verbalen Gedächtnis.

Jacobsen *et al.* (2005) konnten einen Trend zu schlechteren Ergebnissen der Raucher (N = 42) bezüglich geteilter Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis ermitteln. Diese korrelierten signifikant mit einem Konsumbeginn in jungen Jahren.

Hill *et al.* (2003) fanden eine negative Korrelation, die anzeigt, dass eine schlechtere kognitive Leistung der Probanden mit der Rauchdauer und der Anzahl an konsumierten Zigaretten in Verbindung steht. In einer Internet basierten Studie mit N = 763, bei der sich die Probanden bezogen auf ihr Rauchverhalten und prospektive Gedächtnisleistungen selbst einschätzen sollten, ermittelten Heffernan *et al.* (2005) signifikant schlechtere Ergebnisse in der Skala Prospektive memory questionnaire (PMQ) für Raucher. Demnach haben Raucher größere Gedächtnisschwierigkeiten, die sich u.a. besonders im Behalten von zukünftig zu erledigenden Tätigkeiten zeigten.

Deary *et al.* (2003) fanden einen Effekt des Rauchens in einer Langzeitstudie (Scottish Mental Survey): Aktive Raucher hatten signifikant niedrigere Werte im Moray House Test (MHT), der eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit indiziert, als die Gruppe der „never smoker“. Fried und Gray (2006) untersuchten an 112 Probanden aus einer Langzeitstudie (Ottawa Prenatal Prospektive Study) die Auswirkungen von Zigarettenkonsum bei Heranwachsenden. In den Bereichen verbale Intelligenz, Wortverständnis, Wortschatz, Arithmetik, Informationsverarbeitung und Verständnis zeigte die Gruppe der „current smoker“ schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe.

Auch Starr *et al.* (2007) nutzten eine Auswahl von Probanden, N = 298, einer Langzeitstudie (Scottish Mental Survey), indem sie die Ergebnisse der Probanden, mit den IQ Testergebnissen verglichen, die sie im Alter von 11 Jahren erreichten. Auch hier zeigten Raucher signifikant schlechtere Ergebnisse im: Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) sowie im digit-symbol-test (Zahlen-Symbol-Test) der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS).

Schlechtere Ergebnisse der Raucher im verbalen Lernen fanden auch Sabia *et al.* (2008) in einer großen Studie von N = 5388. Die Probanden waren Teilnehmer einer Langzeitstudie (Whitehallstudie) und es zeigte sich, dass die Gruppe der „Current Smoker“ (N = 815) signifikant schlechtere Ergebnisse im

Vergleich zu den anderen nichtrauchenden Gruppen erzielte. Richards *et al.* (2003) stellten einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von täglich mehr als 20 Zigaretten und der Abnahme der Leistung im verbalen Gedächtnis sowie einer langsameren visuellen Geschwindigkeit fest.

Für Swan und Lessov-Schlaggar (2007) scheint eine Verbindung zwischen Rauchen und schlechteren Leistungen im verbalen Gedächtnis sowie einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit zu bestehen.

Durazzo *et al.* (2010) stellten als Review 35 Studien vor, bei denen die Auswirkungen von chronischem Nikotinkonsum auf neuropsychologische Parameter untersucht wurden. In mehr als der Hälfte der Untersuchungen (20 von 35) erzielten aktive und auch abstinenten Raucher signifikant schlechtere Ergebnisse als die nichtrauchenden Kontrollgruppen.

In einzelnen Studien finden sich Defizite bezüglich Arbeitsgedächtnis (Ernst *et al.*, 2001; Jacobsen *et al.*, 2005), der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Kalmijn *et al.*, 2002; Spillich *et al.*, 1992), Wahrnehmung und Wortflüssigkeit sowie Kopfrechnen und verbalem Gedächtnis (Fried & Gray, 2006), ausdauernder Aufmerksamkeit, Planen und Schlussfolgern (Sabia *et al.*, 2008; Yakir *et al.*, 2007), kognitiver Flexibilität (Kalmijn *et al.*, 2002), kognitiver Fähigkeiten: Aufmerksamkeit, Konzentration, Abstraktion, Urteilsfähigkeit und Wortflüssigkeit (Galanais, 1997). Raucher machen demnach signifikant mehr Auslassungs- und Aktionsfehler. In ihrem Review kommen Durazzo *et al.* (2010) zu der Bewertung, dass Rauchen mit Mängeln in den exekutiven Funktionen, der kognitiven Flexibilität, den generellen intellektuellen Fähigkeiten, Lernen und Gedächtnis sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert ist.

Als Grund für die schlechteren kognitiven Leistungen postulieren Razani und Lesser (2004), Nikotin verenge die Blutgefäße, die Sauerstoff ins Gehirn und an andere Orte im Körper transportieren. Möglicherweise ist das konstant niedrigere Sauerstoff-Level im Gehirn für die Beeinträchtigungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit verantwortlich. Auch Domino *et al.* (2008) thematisieren eine geringere Gehirndurchblutung bei Rauchern. Ihrer Ansicht nach habe Nikotin ähnliche Auswirkungen auf das Gehirn wie Alkohol. Eine weitere Erklärung

liefert Azar (1999), der äußert, dass bei den meisten Studien eine Minderung der Leistung gemessen würde, die wohl wahrscheinlich durch den Entzug von Nikotin hervorgerufen werde.

Die Forschungsergebnisse zeigen, dass der Nikotinkonsum einen akuten und einen Langzeiteffekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Im Konsumbereich von wenigen Zigaretten lassen sich üblicherweise keine Unterschiede zu Nichtrauchern ermitteln (vgl. Sakurai & Kanazawa, 2002). Die Unterschiede lassen sich erklären durch die Verwendung abweichender Studiendesigns und Aufgabenstellungen.

Das Bildungsniveau hat einen konfundierenden Einfluss auf die Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests, ebenso ist das Alter eine signifikante Kovariate. Zusätzlich müssen Inhalationstiefe und Rauchmuster differenziert betrachtet werden. Die Rauchgeschichte und die dadurch bedingte mögliche frühe Schädigung, die Rauchdauer und die Anzahl der gerauchten Zigaretten sind nicht immer einheitlich erhoben worden und somit nicht vergleichbar. Spielen genetische Faktoren eine Rolle? Sind Symptome des Entzugs gemessen worden? Die Angabe der Anzahl der Zigaretten berücksichtigt nicht die jeweiligen unterschiedlichen Nikotin- und Teerwerte. Razani und Lesser (2004) konnten die Gefäßkrankheiten nicht als signifikante Kovariate für die Ergebnisse bestimmen. Die Fluktuation von Nikotin-Konzentration, Plasma-Nikotin-Leveln und weiteren Parametern sind schwierig zu kontrollieren. Aus diesen Gründen sind nach Heffernan *et al.* (2005) die Effekte von Zigarettenrauchen auf die menschlichen Gedächtnisfunktionen weiterhin unklar.

Zusammenfassung

Ein größerer Teil der empirischen Studien weist eine signifikant schlechtere oder einen Trend zu einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit der aktiven chronischen Raucher auf. Diskrete bis deutliche Beeinträchtigungen können belegt werden. Wenn kein Nikotin mehr konsumiert wird, sind die kognitiven Beeinträchtigungen geringer.

Die gefundenen positiven Effekte durch Nikotiningaben beziehen sich auf kürzere Reaktionszeiten und eine Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses. Nikotin

kann kurzzeitig aktivierend wirken und die kognitive Leistungsfähigkeit verändern, langfristig scheint es eine schädliche und schwächende Wirkung zu haben.

Wenige der bisherigen Untersuchungen, die Nikotin als weiteren Faktor einer Schädigung berücksichtigen, ermitteln die genauen Konsummengen der nikotinabhängigen Probanden, um Vergleichbarkeit sicherzustellen (vgl. Bartsch *et al.*, 2007; Brody *et al.*, 2004; Epperson *et al.*, 2005; Fried & Gray, 2006; Richards *et al.*, 2003; Rusted *et al.*, 1994; Spilich *et al.*, 1992) In weiteren Untersuchungen gibt es keine Angaben (vgl. Durazzo *et al.*, 2006, 2007; Gallinat *et al.*, 2007; Starr *et al.*, 2007) oder lediglich die Angabe, dass täglich geraucht wird (vgl. Hill *et al.*, 2003), aber nicht in welchem Umfang. Oder es wird eine Gruppe mit einer Spanne von 2-30 Zigaretten/d (vgl. Jacobsen *et al.*, 2005) betrachtet. Für den Konsum von Zigaretten gilt, anders als bei Alkohol, dass bereits eine Zigarette pro Tag schädlich ist. Unumstritten ist auch, dass eine höhere Anzahl von Zigaretten auch schädlicher auf den Organismus wirkt (Bühringer & Behrendt, 2011).

1.3.1.2 Magnetresonanztomographische Befunde

Die Befunde zu den Auswirkungen von Nikotin auf den Hirnstoffwechsel, die mittels MRS erhoben wurden, sind sehr überschaubar. Epperson *et al.* (2005) postulierten, es gäbe Unterschiede der Gamma-Aminobutyric-Acid-Level (GABA) zwischen Männern und Frauen. Die Gruppe der Raucher konsumierte zwischen 20 und 40 Zigaretten täglich. Zu den zwei Messzeitpunkten, 48 Stunden vor Rauchstopp und 48 Stunden nach Rauchstopp, fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der GABA-Konzentration bei Männern und Frauen. Auch Durazzo (2007) thematisierten eine Modulation der GABA-Konzentration im Gehirn durch Nikotin (vgl. Meyerhoff *et al.*, 2006).

Licata *et al.* (2010) zeigen in ihrer Übersicht über die Auswirkungen unterschiedlichen Drogenkonsums gemessen mit der MRS, dass bei den meisten Probanden niedrigere NAA-Konzentrationen nachgewiesen wurden. Für den Einfluss von Nikotin konnte dies bisher in einer Studie von Gallinat *et al.* (2007) gezeigt werden. Bei einer Gruppe von N = 13 chronischen Rauchern zeigten

sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant geringere NAA-Konzentrationen im linken Hippocampus aber nicht im Cingulum. Für die Konzentrationen von Cholin und Kreatin konnten keine Unterschiede gefunden werden. Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen der Anzahl der Rauchjahre und der Konzentration von Cholin im Cingulum.

Zusammenfassung

In den beiden Studien, die die Auswirkungen von Nikotinkonsum allein und nicht als Interaktion mit Alkohol betrachten, finden sich Belege für die neuronale Veränderung bzw. Schädigung nach chronischem Konsum.

Ein signifikanter Unterschied für die Konzentrationen von NAA, abhängig von der Voxel-Platzierung ist in einer Studie belegt. Für GABA, Cholin und Kreatin fanden sich bisher keine Unterschiede.

Es ist noch unklar, in welchem Ausmaß chronischer Nikotinkonsum neurotoxische Effekte verursacht und, wie sie mit der Magnetresonanztomographie abgebildet werden können.

1.3.1.3 Magnetresonanztomographische und neuropsychologische Befunde

Es liegen derzeit noch keine Untersuchungen vor, in denen Nikotinkonsumenten mit Nicht-Konsumenten mittels Magnetresonanztomographie (MRS) und neuropsychologischer Prüfverfahren verglichen werden.

1.3.2 Veränderungen durch Alkohol

1.3.2.1 Neuropsychologische Befunde

An dieser Stelle wird nicht auf die akute Alkoholintoxikation eingegangen, sondern es werden die Auswirkungen von chronischem Konsum aufgezeigt. Ebenfalls keine Berücksichtigung finden Ergebnisse von Untersuchungen zum Wernicke-Korsakow-Syndrom.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, in denen die Auswirkungen von Alkohol neuropsychologisch untersucht werden. Rist (2010) stellt das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen alkoholabhängiger Patienten umfänglich dar und zeigt u.a. auf, dass ein Zusammenhang von Leistungen in 45 Tests zur Prüfung der Intelligenz und Alkoholabhängigkeit besteht (Mittelwert der Effektstärke 0.65).

Bates *et al.* (2002) gehen davon aus, dass 50 bis 80 Prozent aller Alkoholkranken eine milde bis massive neurokognitive Schädigung erleiden. Als neurophysiologische Korrelate werden Veränderungen (1) des Gehirnvolumens, (2) im Glukosestoffwechsel und (3) in der Hirndurchblutung genannt. Als neuropsychologische Korrelate zeigen sich hauptsächlich Veränderungen der exekutiven Funktionen.

O'Donnell *et al.* (1994) untersuchten 205 Alkoholiker in vier Gruppen mit jeweils selbstberichteten unterschiedlichen Abstinenzzeiten mittels der Neuropsychological Impairment Scale (NIS). Im Erholungsprozess der kognitiven Funktionen zeigten sich keine Geschlechterunterschiede. Mit zunehmender Abstinenzdauer, d.h. nach dem dritten Jahr, zeigten die meisten Probanden wieder unauffällige Werte.

Auch die Befunde von Rourke *et al.* (1999) zeigten, dass unterschiedliche Testwerte zur Überprüfung der kognitiven Funktionen zum zweiten Messzeitpunkt nach zwei Jahren Abstinenz, vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe waren. Mann *et al.* (1999) wiesen an 49 Probanden ebenfalls einen schädlichen Effekt von Alkohol auf die kognitive Leistungsfähigkeit nach. Allerdings verbesserte sich die Leistungsfähigkeit innerhalb der Untersuchungsgruppe schon nach wenigen Wochen. Zum ersten Messzeitpunkt, nach einer Woche ohne Konsum, zeigten sich in fünf von zwölf Tests signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Zum zweiten Messzeitpunkt, nach fünf Wochen, zeigen sich bereits signifikante Verbesserungen in vier von fünf Tests. Die Länge der Abhängigkeit und die Dauer der Abstinenz hatten zum ersten Messzeitpunkt keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

So fanden auch Sullivan *et al.* (2000a) keinen Unterschied zwischen 42 alkoholkranken Männern, die sich zum ersten Untersuchungszeitpunkt in 20 Abstinente

und 22 Rückfällige aufteilten. Zum zweiten Messzeitpunkt, nach zwei bis zwölf Monaten, zeigten die Abstinenter eine signifikante Verbesserung in den Tests (hier nicht-verbale Erinnerung aus dem Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis). Die ermittelten Beeinträchtigungen finden sich eher im Bereich der visuell-räumlichen Aufgaben als bei den verbalen Aufgaben. Die ermittelbaren neuropsychologischen Defizite gehen oft mit strukturellen Abnormalitäten, Schrumpfung und Zellverlust einher. Die Befunde korrelierten mit einer Verbesserung der Hirnstruktur.

Parks *et al.* (2002) fanden bei N = 31 alkoholabhängigen Personen im Vergleich zu zwölf Kontrollprobanden zu drei Messzeitpunkten keine Unterschiede in den Ergebnissen der Neuropsychologie: Nach drei bis fünf Tagen Abstinenz gab es keinen Unterschied und zu den weiteren Messzeitpunkten zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Werte.

Bei 43 alkoholabhängigen Frauen konnten nach 15 Wochen Abstinenz signifikante Unterschiede in allen Tests der Baseline-Untersuchung von Rosenbloom *et al.* (2004) festgestellt werden. Auch bei der zweiten Testung nach einem Jahr zeigten sich noch bedeutsame Unterschiede. Allerdings bestanden bei den motorischen Übungen keine signifikanten Unterschiede mehr. Crews *et al.* (2005) geben an, dass bei alkoholabhängigen Probanden in der Regel ein neuropsychologisches Bild gefunden wird, welches durch eine leichte bis mittlere Schädigung in den Exekutivfunktionen, den visuospatialen Fähigkeiten (räumlich-visuelle Fertigkeiten) und der posturalen Stabilität (Haltungskontrolle) gekennzeichnet ist.

Ob das Alter des Abstinenzbeginns einen Einfluss auf die kognitive Leitungsfähigkeit hat, untersuchen Fein und McGillivray (2007) an 91 älteren Alkoholabhängigen, die im Mittel seit 14,8 Jahren (0,5 – 45) abstinent lebten. Es ergaben sich drei Gruppen: (1) Personen, die vor dem 50. Lebensjahr, (2) die zwischen dem 50. - 60. Lebensjahr und (3) die nach dem 60. Lebensjahr abstinent wurden. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe eins und der Kontrollgruppe für die Tests zur Überprüfung des auditiven Gedächtnisses. Die beiden anderen Gruppen zeigten teilweise bessere Ergebnisse als die

Kontrollgruppe in den Bereichen Aufmerksamkeit, verbale Fähigkeiten, unmittelbare Behaltensleistung, verzögertes Erinnern und Reaktionszeit. Es zeigten sich keine Geschlechterunterschiede. Die schlecht zu interpretierenden Ergebnisse sind wohl auf den weiten Umfang der Abstinenzlängen zurückzuführen.

In einer Metaanalyse von Stavro *et al.* (2012) wurden insgesamt 62 berücksichtigt. Die in den Studien eingesetzten neuropsychologischen Tests wurden von den Autorinnen 12 kognitiven Dimensionen zugeordnet. Zu drei Abstinenzzeitpunkten wurde untersucht, welche der kognitiven Funktionen besonders anfällig für die Schädigung durch Alkohol sind. Die folgende Tabelle aus dem Artikel gibt einen Überblick über die Ergebnisse zum ersten Messzeitpunkt. Die weiteren Messzeitpunkte sind für die vorliegende Untersuchung aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit nicht relevant.

Tabelle 3: Statistical analysis of cognitive domains during short-term abstinence using a random-effects model (0 to 31 days)

Domain	# studies	n	Weighted mean age	Cohen's d	CI (95 %)	P value	Cochran's Q
IQ	8	731	43	0.328	(0.128, 0.527)	0.001	Q = 10.516 P = 0.161
Verbal fluency/language	14	1181	41	0.396	(0.247, 0.545)	0.000	Q = 17.769 P = 0.166
Speed of processing	17	1637	41	0.469	(0.356, 0.581)	0.000	Q = 18.645 P = 0.288
Working memory	14	818	42	0.532	(0.363, 0.701)	0.000	Q = 16.146 P = 0.185
Attention	3	116	43	0.699	(0.319, 1.079)	0.000	Q = 0.817 P = 0.665
Problem solving/executive functions	20	1816	42	0.534	(0.438, 0.630)	0.000	Q = 19.009 P = 0.456
Inhibition/impulsivity	6	268	45	0.460	(0.205, 0.715)	0.000	Q = 5.256 P = 0.385
Verbal learning	13	980	45	0.453	(0.315, 0.591)	0.000	Q = 11.039 P = 0.526
Verbal memory	7	622	42	0.384	(0.146, 0.622)	0.002	Q = 9.749 P = 0.136
Visual learning	8	519	45	0.368	(0.173, 0.563)	0.000	Q = 7.900 P = 0.341
Visual memory	4	340	43	0.567	(0.193, 0.942)	0.003	Q = 8.174 P = 0.043 ^a
Visuospatial	10	1012	41	0.490	(0.357, 0.622)	0.000	Q = 8.693 P = 0.466

^A Heterogeneous. CI = confidence interval; n = sum of alcoholics and healthy controls. Katherine Stavro *et al.* (2012)
© 2012 The Authors, *Addiction Biology* © 2012 Society for the Study of Addiction *Addiction Biology*, **18**, 203–213

Eine generelle Kritik an Metaanalysen ist natürlich auch hier wirksam: Es ist unklar, durch welche Testergebnisse die Haupteffekte ausgelöst werden. Die

Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien ist oft nicht gegeben, weil die Konsumangaben vor der Abstinenz fehlen. Reliabel nachweisbare kognitive Defizite finden sich erst bei 60 Gramm/d (vgl. Scheurich, 2009, Seite 29).

Zusammenfassung:

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich Personen nach kürzlich vollzogener Entgiftung und Abstinenz von Alkohol hauptsächlich in den exekutiven Funktionen, also im Planen, Problemlösen, in der Handlungskontrolle, der Steuerung von Motivation und der Emotionen von den gesunden Kontrollpersonen unterscheiden. Übereinstimmend finden sich auch Ergebnisse, die bei fortschreitender langjähriger Abstinenz eine Erholung der kognitiven Funktionen belegen. Das folgende Kapitel gibt einen chronologischen Überblick über Studien, in denen Veränderungen durch chronischen Alkoholkonsum mittels Magnetresonanztomographie (MRS) nachgewiesen werden konnten.

1.3.2.2 Magnetresonanztomographische Befunde

Seit gut zwanzig Jahren wird die nicht invasive Untersuchungsart der MRS genutzt, um das Gehirn und die möglichen Schädigungen durch den Konsum von Alkohol zu untersuchen (Hanstock *et al.*, 1990; Mendelson *et al.*, 1990; Spielman *et al.*, 1993). Nach Licata *et al.* (2010) ist die MRS eine hilfreiche Methode zur Erforschung von Abhängigkeitserkrankungen. Sie ermöglicht die Verdeutlichung cerebraler Mechanismen, die durch den Konsum von Drogen verändert werden können.

Die bisherige Forschung zu den Auswirkungen von Alkohol auf die Gehirnmoleküle lässt sich in zwei Untersuchungsformen gliedern: (1) Querschnittsuntersuchungen, unmittelbar nach Konsum bzw. nach erfolgter Abstinenz und (2) vergleichende Längsschnittuntersuchungen, die nach erfolgter Abstinenz als follow-up nach Wochen oder Monaten die neuronale Erholung berücksichtigen.

Querschnittsuntersuchungen

Die ersten Arbeiten zeichnen sich durch relativ kleine Stichproben aus. Dies ist wohl durch die hohen Kosten für die Untersuchungen zu erklären. In einer der ersten Studien zu dem Thema fanden Mendelson *et al.* (1990) an N = 6 Probanden 35 Minuten nach Alkoholgabe (0,7 g Alkohol pro kg/Körpergewicht), dass sich ein Ethanolpeak neben der N-Acetylaspartat-Linie zeigt.

Jagannathan *et al.* (1996) untersuchten an N = 10 alkoholabhängigen Probanden im Vergleich zu einer verbundenen Kontrollgruppe von N = 27, ob Alkohol überhaupt eine Veränderung der Gehirnmolekule bedingt. In den Regionen des Frontallappens, des Kleinhirns und in der Thalamusregion zeigten sich signifikant geringere Verhältnisse der drei am besten detektierbaren Molekule zueinander.

Die sich anschließenden Befunde berücksichtigen teilweise die Gehirnvolumina der weißen oder grauen Masse und/oder die Gehirnmolekule. Schweinsburg *et al.* (2000) betrachteten nicht die Verhältnisse der Molekule zueinander sondern ihre absoluten Werte: Bei einer kleinen Untersuchungsgruppe von N = 4 kürzlich (MD 41,5 Tage) entgifteter männlicher Probanden im Vergleich zu fünf männlichen langfristig entwöhnten Probanden mit einer Abstinenz von mehr als 18 Monaten ließen sich für die kürzlich Entgifteten bedeutsame Unterschiede für die Konzentrationen von Myoinositol im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen, allerdings keine signifikante Abweichung der N-Acetyl-Aspartat- (NAA), Cholin- (Cho) und Kreatin- (tCr) Werte. Ebenfalls keine Unterschiede bezogen auf diese drei Molekule konnten O'Neill *et al.* (2001) zwischen zwölf Alkoholabhängigen in der Entwöhnungsphase (3 und 209 Tage) im Vergleich zu einer Gruppe, bestehend aus acht Alkohol konsumierenden Alkoholabhängigen, ermitteln. Zur Frage, ob es Unterschiede in den Gehirnen von abstinenten und aktiven Alkoholikern gibt, konnten sie für die Abstinenten signifikant größere Volumina nachweisen.

Bezogen auf die Molekule konnten von Bloomer *et al.* (2004) an N = 12 Alkoholikern im Vergleich zur moderat Alkohol konsumierenden Kontrollgruppe signifikant unterschiedliche Konzentrationen im Bereich des Gehirnstamms für

NAA/tCr, Cho und tCr nachgewiesen werden. Die Konzentrationen von NAA und NAA/Cho unterschieden sich nicht.

Nach Gazdzinski *et al.* (2008) zeigen MRS-Studien, dass Alkoholiker im Vergleich zu den gesunden Probanden der Kontrollgruppe hauptsächlich im Frontallappen geringere Konzentrationen von NAA und Cholin aufweisen.

Längsschnittuntersuchungen

Martin *et al.* (1995) nutzten zwei Messzeitpunkte für N = 10 chronische Alkoholiker, die zunächst nach 0-41 Tagen Abstinenz und nach 10-55 Tagen mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden (N = 9). Sie ermittelten einen signifikanten Anstieg für das Verhältnis von Cholin und N-Acetyl-Aspartat (Cho/NAA). Die Veränderung des N-Acetyl-Aspartat/Kreatin (NAA/tCr) Verhältnisses war nicht signifikant. Für die Kontrollgruppe konnten keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt werden. Ende *et al.* (2005) ermittelten die Effekte von chronischem Konsum und Abstinenz zu drei Messzeitpunkten. 33 alkoholabhängige Probanden wurden nach Beginn der Abstinenz (MD 16,5 Tage), nach drei und nach sechs Monaten untersucht. Signifikant niedrigere Cholinwerte wurden zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (N = 30) ermittelt. Zum zweiten Messzeitpunkt konnte ein signifikanter Anstieg von Cholin beobachtet werden. Nach sechs Monaten zeigten sich keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen. Für NAA und Kreatin konnten keine Abweichungen ermittelt werden. Darüber hinaus werden keine Geschlechterunterschiede und keine Unterschiede zwischen den Hemisphären nachgewiesen.

Zusammenfassung

Die MRS-Untersuchungen bei Probanden, die abhängig Alkohol konsumieren, zeigen einen veränderten Gehirnmetabolismus. Die Ergebnisse deuten auf einen Verlust von Neuronen hin.

Die Querschnittuntersuchungen zeigen, dass akuter oder chronischer Alkoholkonsum Veränderungen in den Gehirnmetaboliten bedingt. Es finden sich sowohl Abweichungen in den absoluten Konzentrationen als auch in den

Verhältnissen der Metaboliten zueinander. Für den Metabolit NAA finden sich ausreichend Befunde für eine Reduktion der Konzentration. Für Cholin sind die Befunde nicht so eindeutig. Gefunden wurden geringere und höhere Konzentrationen. Für Kreatin zeigt sich in einem Befund eine Reduktion der Konzentration.

Die Längsschnittuntersuchungen belegen Unterschiede hauptsächlich bei Cholin als absolutem Wert und im metabolischen Quotienten NAA/Cho. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen finden sich meist geringere Werte, die nach einer längeren Abstinenzphase ansteigen. In beiden Untersuchungen fanden sich keine Unterschiede bei NAA und tCr, bzw. dem Quotient aus Beiden NAA/tCr.

1.3.2.3 Magnetresonanztomographische und neuropsychologische Befunde

Die Befunde der MRS und neuropsychologischen Untersuchungen werden getrennt nach Quer- und Längsschnittuntersuchungen dargestellt.

Querschnittsuntersuchungen

Jeweils einen Messzeitpunkt berücksichtigen Meyerhoff *et al.* (2004) und Lee *et al.* (2007). Meyerhoff *et al.* (2004) fanden bei 46 chronisch starken Trinkern (Heavy Drinker = HD > 80-100 „drinks“/Monat) im Vergleich zu 52 moderaten Trinkern (Light Drinker = LD < 35-45 „drinks“/Monat) signifikant geringere NAA-Konzentrationen in der frontalen weißen Substanz. Kreatin und Cholin waren in der parietalen grauen Masse in einer höheren Konzentration vorhanden. Die Ergebnisse konnten in der weißen Substanz für Cholin und Kreatin nicht repliziert werden. Im Kleinhirn und in drei subkortikalen Kernen einschließlich Thalamus, waren die Konzentrationen der Metaboliten durch starken Alkoholkonsum nicht beeinträchtigt. Bei längerer Abhängigkeit (HD) besteht eine Tendenz zu geringerer NAA-Konzentration. Es fanden sich Korrelationen zwischen der Schwere des Trinkverhaltens und den Metaboliten-Konzentrationen bei der Gruppe der HD. Zusätzlich zeigten sich Korrelationen von geringeren

NAA-Konzentrationen und den exekutiven Funktionen sowie dem Arbeitsgedächtnis. Ebenso fanden sich Korrelationen der P300 Latenzen mit den Amplituden und mit geringerer NAA-Konzentration bei den HDs. Die Hypothese, dass sich die familiäre Belastung von Alkoholismus auswirkt, belegt die geringere NAA-Konzentration bei Probanden mit familiärer Belastung.

Wie früh die mögliche Schädigung nachgewiesen werden kann, untersuchten Lee *et al.* (2007) an einer Stichprobe mit 13 Personen im Alter von im Durchschnitt 33,8 Jahren (SD 5,8). Für die im Mittel nach 15,5 Tagen entwöhnten jungen Alkoholabhängigen finden sich am Inselkortex keine Unterschiede. Signifikant niedrigere Werte von Cho- und tCr-Konzentrationen konnten im Cingulum (Gyrus cinguli) und am anterioren Cingulum festgestellt werden. Signifikant höhere Messwerte finden sich bei einem der wichtigsten erregenden Neurotransmitter Glutamat. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen ergaben keine Unterschiede. Allein für einzelne Testteile (Aus der Korean-Wechsler Adult Intelligenz Scale: digit symbol, memory retention und dem Trail Making Test, TMT-A) konnten Signifikanzen ermittelt werden.

Längsschnittuntersuchungen

Bendszus *et al.* (2001) untersuchten 17 alkoholabhängige Probanden zu zwei Messzeitpunkten vom 1.-3. Tag und vom 36. – 39. Tag der Abstinenz, mittels MRS und einer neuropsychologischen Testbatterie, im Vergleich zu zwölf gesunden Kontrollprobanden. Es zeigte sich neben signifikant höheren NAA- und tCr-Konzentrationen ein bis drei Tage nach Konsumstopp ein zunächst geringeres Verhältnis von Cholin/Kreatin. Nach etwa einem Monat (36-39 Tage) konnten diese Unterschiede nicht mehr gefunden werden. Die Korrelation der MRS-Daten mit neuropsychologischen Tests ergab keinen Zusammenhang mit IQ-Maßen, wohl aber mit der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit von Reizen. So konnten positive Korrelationen zwischen den NAA/tCR Verhältnissen und den Ergebnissen im Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2) nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu fanden Parks *et al.* (2002) bei drei MRS-Scans keine Unterschiede, weder in den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen noch in den Konzentrationen von NAA, Cholin und Kreatin.

Durazzo *et al.* (2006) verglichen in einer Untersuchung zu zwei Messzeitpunkten, T0 = im Mittel 7 Tage und T1 = im Mittel 34 Tage, die Abstinenz von 25 Probanden, die kürzlich von Alkohol entwöhnt worden waren, im Vergleich zu 29 Kontrollpersonen. Zu T1 zeigten sich signifikante Anstiege in den Konzentrationen von NAA, hauptsächlich im Frontal- und Parietallappen. Die Angleichung der Konzentrationen an die der Kontrollgruppe erklären die Autoren hauptsächlich über die N = 11 nicht rauchenden abstinenten Alkoholiker in der Untersuchungsgruppe.

Bartsch *et al.* (2007) prüften ebenfalls zu zwei Messzeitpunkten (T0 = Beginn der Studie und T1 = nach 6-7 Wochen) die Erholung nach Konsumstopp und fanden einen Anstieg von Cholin im Kleinhirn und der NAA-Konzentration fronto-mesial zum zweiten Messzeitpunkt.

Eine Längsschnittstudie an N = 70, die die Daten von 4 Messzeitpunkten vergleicht, wurde von Durazzo *et al.* (2008) durchgeführt. In Bezug auf die Konzentrationen der drei Metaboliten NAA, Cho und tCr konnten zu T2 (im Mittel = 34 Tage) geringere Konzentrationen von NAA in der temporalen grauen Substanz, in der frontalen weißen Substanz sowie geringeres Cho in der grauen Substanz ermittelt werden. Die Autoren spezifizieren Bearbeitungsgeschwindigkeit und das Vorhandensein einer unipolaren Depression bei Studieneinschluss (ermittelt durch den BDI) als signifikante Prädiktoren für die Wiederaufnahme von Trinkverhalten.

Zusammenfassung

Querschnittsuntersuchungen:

Die beiden Studien liefern eine uneinheitliche Befundlage. In einer Studie finden sich geringere Konzentrationen von NAA bzw. eine Tendenz dazu und erhöhte Konzentrationen von Cholin und Kreatin. In der anderen Studie konnten geringere Konzentrationen für Cholin und Kreatin ermittelt werden.

Es finden sich Korrelationen für geringere Konzentrationen von NAA und den exekutiven Funktionen.

Längsschnittuntersuchungen:

In den Längsschnittuntersuchungen finden sich geringere NAA und Kreatin-Konzentrationen unmittelbar nach Konsumstopp und Anstiege der Konzentrationen von NAA und Cholin nach fünf bis sieben Wochen Abstinenz.. NAA-Konzentrationen sind mit neuropsychologischen Tests korreliert.

1.3.3 Veränderungen durch kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsum

1.3.3.1 Neuropsychologische Befunde

Es gibt Hinweise auf Beeinträchtigungen der neuronalen und kognitiven Funktionen, verursacht durch Tabak- und/oder Alkoholkonsum. Es finden sich in zahlreichen Studien schlechtere Gedächtnisleistungen bei Tabakabhängigen. Für Alkoholabhängige lassen sich auch geringe bis deutliche Defizite in den kognitiven Leistungen nachweisen. Die Befunde werden im Folgenden vorgestellt.

Ausgehend von der Beurteilung der Befunde, das Rauchen wirke sich bei älteren Menschen negativ, das Trinken von Alkohol hingegen positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus, überprüften Kalmijn *et al.* (2002), ob dies auch für Personen im mittleren Lebensalter von 45 bis 70 gilt. Die Gruppe der aktiven Raucher zeigte eine signifikant geringere psychomotorische Geschwindigkeit sowie eine signifikant reduzierte kognitive Flexibilität. Probanden, die zusätzlich zwischen ein und vier Drinks pro Tag konsumierten, zeigten signifikant bessere Ergebnisse in den Aufgaben zu psychomotorischer Schnelligkeit und Flexibilität als die Personen der Kontrollgruppe. Für Frauen ist das Ergebnis noch deutlicher. Überraschenderweise erzielte die Gruppe, die mehr als acht Drinks konsumierte, mit Abstand die besten Ergebnisse im Bereich der Gedächtnisaufgaben von allen fünf Gruppen. Im Vergleich zu den anderen Gruppen wurde hier jedoch eine sehr kleine Fallzahl von $N = 7$ von den insgesamt $N = 1927$ der

Studie betrachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass aktives Rauchen und die Anzahl der gerauchten Zigaretten verbunden ist mit einer schlechteren Leistung in den Tests zur psychomotorischen Geschwindigkeit und zur kognitiven Flexibilität. Bei der Betrachtung von $N = 144$ älteren Probanden (60-84 Jahre) fanden Schinka *et al.* (2003) einen kleinen schädigenden Effekt des Rauchens auf die kognitive Leistungsfähigkeit ($\text{Eta}^2 = .03$).

Friend *et al.* (2005) ermittelten für eine Untersuchungsgruppe von $N = 1592$, dass chronischer Alkoholkonsum mit schlechteren neuropsychologischen Testergebnissen verbunden ist und der Konsum von Tabak einen additiven negativen Effekt auf die Ergebnisse der Alkoholiker hat.

Der abhängige Konsum von Alkohol kombiniert mit abhängigem Rauchen geht nach Glass *et al.* (2006) bei $N = 172$ männlichen Probanden mit schlechteren neurokognitiven Funktionen einher. Mittels einer Testbatterie zur kognitiven Leistungsfähigkeit (MicroCog battery) konnte der Tabakkonsum als konfundierender Faktor für schlechtere Leistungen ermittelt werden.

Durazzo *et al.* (2006) konnten im Vergleich von rauchenden und nicht rauchenden abstinenten Alkoholikern signifikant schlechtere Ergebnisse für die Gruppe der rauchenden abstinenten alkoholabhängigen Probanden in Hörverstehen, Lernen und Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitiver Effizienz und Haltungsvermögen nachweisen. Die Ergebnisse beruhten nicht auf Gruppenunterschieden, wie Alter, Bildungsgrad, Intelligenz, Anzahl der Konsumjahre oder Krankheiten.

Durazzo *et al.* (2007) untersuchten zu zwei Messzeitpunkten die zusätzlichen Auswirkungen von Nikotin auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Alkoholikern. Die nicht rauchende Gruppe der abstinenten Alkoholiker zeigte ein signifikant größeres Ausmaß an Verbesserung in den Bereichen: Kognitive Effizienz, exekutive Funktionen, räumliches Vorstellungsvermögen und Arbeitsgedächtnis.

Zusammenfassung

Seit etwa zehn Jahren werden die Auswirkungen von Nikotin auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei chronischen Alkoholikern mitberücksichtigt, weil eine Komorbidität in 50 bis 80 Prozent der Fälle besteht.

In Untersuchungen mit großen Fallzahlen konnten additive Effekte von Nikotin bei Alkoholabhängigkeit im Sinne eines kombinierten Wirkmechanismus nachgewiesen werden. Zusätzlicher Nikotinkonsum wirkt sich negativ auf die kognitiven Leistungen aus.

Auch bei Abstinenz von Alkohol lassen sich Effekte bei Rauchern bezogen auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachweisen. Hier ist unklar, ob diese noch durch die Schädigung, hervorgerufen durch chronischen Alkoholkonsum, oder durch den Tabakkonsum bedingt sind.

1.3.3.2 Magnetresonanztomographische Befunde

Mit den Auswirkungen von Alkohol und Nikotinkonsum auf den Metaboliten Cholin beschäftigten sich Ende *et al.* (2006). Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und den Konzentrationen von NAA, Cho und tCr. Zusätzlich fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit Alter und Geschlecht. Belegt werden konnte ein signifikanter Einfluss von Alkoholkonsum (ermittelt für 90 Tage) auf die Konzentration von Cholin im frontalen Teil des Gehirns.

Da nach Gazdzinski *et al.* (2006), die Hirndurchblutung mit dem Hirnstoffwechsel verbunden ist, werden an dieser Stelle auch die diesbezüglichen Befunde der Studie präsentiert: Die Alkoholgruppe zeigt eine geringere frontale und parietale Perfusion in der grauen Substanz nach einer Woche Abstinenz als die Kontrollgruppe. Rauchende Alkoholabhängige haben in der frontalen und parietalen grauen Substanz eine Hypoperfusion. Bei rauchenden Alkoholabhängigen ist die frontale und parietale Perfusion verbunden mit einer höheren Anzahl von konsumierten Zigaretten pro Tag.

Ausgehend von der Hypothese, die zusätzliche Nikotinabhängigkeit verringere die regionalen Metaboliten-Konzentrationen und befördere einen Verlust an grauer Substanz, untersuchten Gazdzinski *et al.* (2008) 35 Alkoholiker, die eine

Woche vor der Untersuchung keinen Alkohol mehr konsumierten. Aus der Gruppe rauchten 20 Personen, 15 gaben an, Nichtraucher zu sein. Die Ergebnisse belegen signifikant geringere NAA-Konzentrationen in den untersuchten Regionen der grauen und weißen Substanz der gesamten Alkoholgruppe sowie signifikant geringere Cho- und tCr-Levels in den untersuchten Gebieten. Bei einem Intragruppenvergleich zeigte sich, dass Nikotinabhängigkeit die Abnahme der Volumina und der Metaboliten-Konzentrationen verschärft.

In einer Langzeitstudie, die die Ergebnisse der Probanden nach etwa einer Woche und nach etwa 32 Tagen vergleicht, ergeben sich Befunde in den Volumenänderungen und in den Gehirnm metaboliten-Konzentrationen. Die Gruppe von 24 Alkoholikern hatte geringere Volumina im Hippocampus. Keine signifikanten Veränderungen der Volumina konnten zwischen den nicht rauchenden Alkoholikern und der nicht rauchenden Kontrollgruppe ermittelt werden. Die Alkoholgruppe insgesamt zeigte niedrigere NAA- und Cho-Konzentrationen im Vergleich zu der nicht rauchenden, gering Alkohol konsumierenden Kontrollgruppe. Nach einem Monat ergaben sich Volumenveränderungen, diese waren aber bei den rauchenden Alkoholikern geringer als in der Gruppe der nicht rauchenden Alkoholiker. Die Werte von NAA und Cho normalisierten sich zum zweiten Messzeitpunkt bei den nicht rauchenden Alkoholikern.

Nach den Ergebnissen der Studie von Durazzo *et al.* (2006) beeinträchtigt der chronische Nikotinmissbrauch die Erholung der Gehirnm metaboliten bei abstinenten Alkoholikern. Die Dauer des Nikotinkonsums in Jahren wirkt sich negativ auf die Erholung von NAA und Cholin in der frontalen weißen Substanz und auf die Cholin-Konzentrationen im Thalamus aus.

Die Arbeitsgruppe um Gazdzinski *et al.* (2006) konnte bei Alkoholikern, die bereits eine Woche abstinent waren, zeigen, dass die Untergruppe der rauchenden Alkoholiker eine geringere Gehirndurchblutung aufweist als die der nicht rauchenden Alkoholiker.

Zusammenfassung:

Beim Vergleich von Alkoholikern mit und ohne Nikotinkonsum finden sich überwiegend Befunde, dass sich zusätzlicher Nikotinkonsum deutlich auf die Konzentrationen der Metaboliten auswirkt, so finden sich bei Intragruppenvergleichen meist niedrigere NAA- und Cholin-Konzentrationen.

Die Werte der Konzentrationen von NAA und Cholin normalisieren sich bei den nicht rauchenden Alkoholikern nach bereits einem Monat.

1.3.3.3 Magnetresonanztomographische und neuropsychologische Befunde

Die Studien von Durazzo *et al.* (2004) berücksichtigen schon im Untersuchungsdesign die modulierende Schädigung durch Nikotin. Nach sieben Tagen Abstinenz von Alkohol werden rauchende (smoking recently abstinent from alcohol = sRAs) und nicht rauchende (non smoking recently abstinent from alcohol = nsRAs) (insg. N = 24) mit 26 gering Alkohol konsumierenden Probanden, von denen 7 rauchen (smoking light drinker = sLDS, rauchende mit moderatem Alkoholkonsum) und 19 nicht rauchen (non smoking light drinker = nsLDs), verglichen. Die NAA-Konzentration in der frontalen weißen Substanz und im Mittelhirn der sRAs sind signifikant niedriger, als die der nsRAs. Im Mittelhirn finden sich auch geringere Konzentrationen von Cholin. Die Befunde zur Kontrollgruppe sind vergleichbar. Die Gruppe der Alkoholiker hat geringere NAA und Cholin-Konzentrationen in der frontalen weißen und grauen Substanz als die Kontrollgruppe. Niedrigere Cholin-Konzentrationen fanden sich im Parietallappen in der weißen und grauen Substanz. Die Kreatin-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant. Ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Ergebnisse der Neuropsychologie fanden sich zwischen rauchenden und nicht rauchenden kürzlich entwöhnten Alkoholikern.

In einer späteren Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchung von Durazzo *et al.* (2006) wurden 25 alkoholabstinente Personen (RA), von denen 14 Raucher (sRA) und 11 Nichtraucher (nsRA) waren, mit 29 Kontrollpersonen (moderate

Trinker = LD) auf weitere neuronale Dysfunktionen untersucht. Es zeigte sich, dass chronischer Nikotinmissbrauch die Erholung der Gehirnmetaboliten bei den sRAs beeinträchtigte. Die Anzahl der Konsumjahre für Nikotin wirkte sich negativ auf die Erholung von NAA und Cholin in der frontalen weißen Substanz, und auf die Cholin-Konzentrationen im Thalamus aus. Zum ersten Messzeitpunkt nach sieben Tagen Abstinenz von Alkohol zeigt die Gruppe der RAs niedrigere Konzentrationen von NAA und Cholin im Vergleich zur LD Gruppe. Zum zweiten Messzeitpunkt nach einem Monat waren die NAA-Werte der RAs signifikant erhöht im Vergleich zur ersten Untersuchung. Bei Betrachtung der Untergruppenvergleiche waren die NAA-Werte der nsRAs höher als die der sRAs. Für den Metabolit Cholin finden sich zum ersten Messzeitpunkt für die nsRAs durchschnittlich höhere Werte als bei den sRAs. Dies zeigte sich auch als Trend beim zweiten Messzeitpunkt. Die Gruppe der RAs zeigt im Durchschnitt signifikant höhere Cholin Werte. Nach einem Monat Abstinenz waren Unterschiede zwischen den Werten für Cholin der RAs und denen der LDs nicht mehr signifikant. Rauchen wirkte sich negativ auf die Erholung aus. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests wurden nur korrelativ verwendet: Zum zweiten Messzeitpunkt korrelierten die höheren NAA- und Cholin-Konzentrationen mit besseren Ergebnissen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei den nsRAs. Für die NAA-Konzentrationen fanden sich bessere Ergebnisse bei den Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis überprüften, und im visuell räumlichen Lernen. Die höheren Cholin-Konzentrationen korrelierten signifikant mit besseren Ergebnissen im visuell räumlichen Lernen. Kreatin korrelierte zu keinem Messzeitpunkt mit den neuropsychologischen Testergebnissen. Für die Gruppe der sRAs konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

Meyerhoff *et al.* (2006) fasste die Beiträge eines Symposiums im Juni 2005, bei dem die interaktiven Effekte von Nikotin und Alkohol diskutiert wurden, zusammen. Eine wichtige Fragestellung dabei war, ob das chronische Rauchen die Erholung nach Alkoholkonsum beeinflusst. Meyerhoff *et al.* (2006) sahen Zusammenhänge zwischen chronischem Rauchen und einer beeinträchtigten kognitiven Leistungsfähigkeit. Ihre Hypothese lautete deshalb, dass die

schlechten kognitiven Leistungen von Alkoholikern zu einem bedeutenden Teil durch das chronische Rauchen moduliert werden.

Den prävalenten Faktor des Rauchens bei Alkoholikern, sehen auch Durazzo *et al.* (2007), und diskutieren, ob dadurch nicht schon frühere Ergebnisse in Studien beeinflusst wurden, die diesen Faktor nicht berücksichtigten. Die meisten Probanden rauchen nach Abstinenz von Alkohol weiter. So fanden sie bei 25 abstinenten Alkoholikern, die sich in N = 14 Raucher und N = 11 Nichtraucher aufteilten, bedeutsame Veränderungen zwischen dem ersten Messzeitpunkt nach sieben Tagen und dem zweiten Messzeitpunkt nach 34 Tagen. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der NAA-Konzentrationen in der parietalen weißen Substanz nur bei der rauchenden Teilgruppe. In der parietalen weißen Substanz zeigte sich ein signifikanter Anstieg von Cholin in der nicht rauchenden Gruppe der Alkoholiker. Die Werte der rauchenden Alkoholiker veränderten sich bei Cholin nicht bedeutsam.

Zusammenfassung:

Werden magnetrespektroskopische und neuropsychologische Parameter berücksichtigt, sind die NAA-Konzentration signifikant niedriger, wenn die Personen Alkohol und Nikotin zusammen konsumieren. Ebenso finden sich in bestimmten Gehirnregionen auch geringere Konzentrationen von Cholin. Die Kreatin-Konzentrationen sind hingegen meist nicht signifikant unterschiedlich.

Chronischer Nikotinmissbrauch beeinträchtigt zusätzlich die Erholung der Gehirnmetaboliten.

Die schlechteren kognitiven Leistungen von Alkoholikern werden zusätzlich durch Nikotin moduliert.

Bei einer Untersuchung konnte bei *nicht rauchenden abstinenten* Trinkern für den Metabolit NAA nach sieben Tagen Absitinenz keine signifikante Korrelation mit den Items der kognitiven Leistungsfähigkeit gefunden werden. Nach einem Monat waren die höheren NAA-Konzentrationen mit besseren Ergebnissen in den Leistungstests verbunden. Die Werte von Cholin korrelierten nach sieben

Tagen Abstinenz nicht signifikant mit den Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit. Nach einem Monat fanden sich für Cholin ebenfalls bessere Ergebnisse in den Leistungstests. Kreatin (tCr) korrelierte zu keinem Zeitpunkt mit den neuropsychologischen Tests.

Für die *rauchenden abstinenten* Trinker konnten zu keinem Messzeitpunkt signifikante Korrelationen gefunden werden.

2 Fragestellungen

2.1 Herleitung der Hypothesen

Seit den Untersuchungen von Korsakow ist bekannt, dass chronischer Alkoholkonsum das Gehirn funktional und strukturell beeinträchtigt. In den letzten 25 Jahren wurden verstärkt die Auswirkungen des chronischen Alkoholkonsums auf das Gehirn, beispielsweise mittels Betrachtung der Morphologie, krankhafter Veränderungen der Rezeptoraktivität, der molekularen und zellulären Funktion oder der Neurokognition untersucht (vgl. u. a. Bates *et al.* 2002; Mann *et al.* 1999; O'Donnell *et al.*, 1994; Sullivan *et al.* 2000b; Smolka, 2011).

Einige Forschungsgruppen kommen zu der Erkenntnis, dass nicht alle bei Alkoholabhängigen gefundenen Ergebnisse durch den Konsum von Alkohol allein entstanden sind, sondern dass die Modulation durch häufige Komorbiditäten, insbesondere durch chronischen Nikotinkonsum mit beachtet werden muss. Nach Madden *et al.* (1995) erhöht Nikotin die Toleranz für Alkohol, Durazzo *et al.* (2004) schätzen, dass 80 Prozent der Alkoholabhängigen rauchen. Alkohol und Nikotin sind Verstärker, die in Kombination additive oder synergistische Belohnungseffekte haben (vgl. Meyerhoff *et al.*, 2006). Die genaue Wirkweise von Nikotin ist dabei immer noch nicht ausreichend erforscht, da Nikotin als weitere Komponente erst seit etwa zehn Jahren in der Forschung berücksichtigt wird.

Wird das Zusammenwirken von Nikotin und Alkohol untersucht, finden sich mehr Befunde, nach denen sich zusätzlicher Nikotinkonsum verschärfend auf die Konzentrationen der Metaboliten auswirkt. So normalisieren sich die zunächst niedrigeren NAA- und Cholin-Konzentrationen bei den nichtrauchenden abstinenten Alkoholikern schneller (vgl. Gazdzinski, S. *et al.*, 2008). Der chronische Nikotinmissbrauch beeinträchtigt nach Durazzo *et al.* (2006) zudem die Erholung der Gehirnmetaboliten bei abstinenten Alkoholikern. Auch die schlechteren kognitiven Leistungen von Alkoholikern, gemessen mit neuropsychologischen Testverfahren, werden zusätzlich durch Nikotin moduliert (vgl. Meyerhoff *et al.* 2006).

Es sollen, unter Zuhilfenahme der Verfahren der Neuropsychologie, die durch den chronischen Konsum von Zigaretten und/oder Alkohol entstandenen Schädigungen des Gehirns, in ausgewählten Bereichen untersucht werden. Das nicht invasive Untersuchungsverfahren Magnetresonanztomographie (MRS) ermöglicht dabei biochemische Beobachtungen am lebenden Gehirngewebe bezüglich der Konnektivität, Funktionalität und Plastizität.

Die schädigende Wirkung von Nikotin auf Hirnfunktionen – bei Personen ohne erhöhten Alkoholkonsum – ist ebenfalls wenig untersucht. Ein besonderes Augenmerk liegt in der vorliegenden Studie auf der Modulation der Konzentrationen von drei Gehirnetaboliten (NAA, Cholin und Kreatin) durch chronischen Nikotinkonsum. Es gibt Hinweise auf Veränderungen der Hirnmetaboliten bei Rauchern, die mittels Magnetresonanztomographie (MRS) durch die wiederholte Messung der Proton (^1H) Kerne gefunden wurden. Möglicherweise zeigt sich aber auch ein spezifisches Beeinträchtigungsmuster für Nikotin. Zusätzlich werden neuropsychologische Funktionstests eingesetzt.

Die längsschnittlichen Untersuchungen, die bisher zu den Auswirkungen von Alkoholkonsum existieren, fanden Hinweise auf eine Erholung von den beeinträchtigenden Wirkungen des Alkohols nach Abstinenz. Von anderen Studien ist bekannt, dass die Erholungsprozesse nach Konsumstopp beginnen. In der vorliegenden Untersuchung soll erstmalig überprüft werden, ob dies auch bei Rauchern zutrifft. Sind die Beeinträchtigungen nach einer halbjährigen Abstinenz reversibel oder persistierend? Es ist die erste Längsschnittstudie, die Personen berücksichtigt, die abhängig rauchen, aber nicht abhängig Alkohol konsumieren und diese kurz nach (zwei Wochen) und sechs Monate nach Konsumstopp untersucht.

Ziel der Untersuchung ist es, unter Berücksichtigung bereits publizierter Befunde (siehe Kapitel 1.2) die Effekte von chronischem Alkohol- und Nikotinkonsum auf neuropsychologische und magnetresonanztomographische Indikatoren der Hirnfunktion zu identifizieren sowie zu überprüfen, welche Verän-

derungen nach sechsmonatiger Abstinenz gemessen werden können. Nach aktuellem Kenntnisstand, der auf einer systematischen Literaturrecherche beruht, gibt es bisher keine Studie, die die Effekte von ausschließlichem chronischem Nikotinkonsum mittels Magnetresonanztomographie *und* neuropsychologischer Methoden im Quer- und Längsschnitt untersucht. So thematisieren auch Durazzo *et al.* (2010) und Smolka (2011) die Notwendigkeit weiterer Forschung, die besonders in Längsschnitten die Aspekte der Erholung nach Nikotinabstinenz berücksichtigt. Es gibt bisher keine Studie, die nach einer längeren Abstinenzphase von sechs Monaten dieselben Parameter wieder überprüft.

Die vorliegende Studie soll in dem verhältnismäßig neuen Forschungsgebiet mittels non-invasiver Verfahren (neuropsychologische Tests und MRS) neue Erkenntnisse über schädliche und reversible Auswirkungen hauptsächlich von Nikotin-, aber auch von Alkoholkonsum liefern. Dazu werden Probanden mit Nikotinabhängigkeit und Probanden mit Alkoholabhängigkeit mit einer gesunden Kontrollgruppe zu zwei Messzeitpunkten (T0 und T1) systematisch verglichen. Zudem können Veränderungen über die Zeit untersucht werden. Die meisten Untersuchungen zu Alkoholkonsum berücksichtigten Längsschnitte von zwei bis drei Monaten (Bartsch *et al.* 2007; Parks *et al.*, 2002). Einen Zeitraum von sechs Monaten betrachteten bisher nur Ende *et al.* (2005). Für die Auswirkungen von Nikotinkonsum liegen bisher keine Ergebnisse längsschnittlicher Vergleiche vor. Bei einem Zeitraum von sechs Monaten ist eine vollständige Abstinenz erwartbar. Die Ergebnisse sind dann nicht mehr durch eventuell nicht berichtete Vorfälle oder Rückfälle konfundiert. Gibt es also eine Besserung der Ergebnisse zu T1, wenn beispielsweise der zwanghafte Drang zu Rauchen wegfällt?

Die hier untersuchten Auswirkungen der Abhängigkeit von Nikotin und Alkohol reihen sich in die bisherigen Erkenntnisse im Bereich der Störungen durch psychotrope Substanzen ein.

2.2 Hypothesen

Wie in anderen Forschungsbereichen ist die Befundlage zu kognitiven und biochemischen Zusammenhängen bei Nikotin und Alkohol nicht immer eindeutig. Die Gründe sind, wie bereits dargestellt, unterschiedlich. Ausgehend von den bisherigen empirischen Befunden (siehe dazu auch Punkt 1.2 ff.) ergeben sich die folgenden Hypothesen:

2.2.1 Hypothese 1

1. Tests der Neuropsychologie: Vergleich Nikotin- und Kontrollgruppe

Die Nikotingruppe weist zu T0 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse in den folgenden Tests auf:

Trail-Making-Test A und B, Rey-Osterrieth Complexe Figur Test (copy und recall), Buchstaben-Zahlen Test, Zahlen-Symbol-Test, Wortflüssigkeit, Richtige und Falsche und Logische Geschichte (siehe dazu auch Kap. 3.7).

2. Konzentration der Gehirnmetaboliten: Vergleich Nikotin- und Kontrollgruppe

Die Nikotingruppe weist zu T0 niedrigere Werte der NAA-, Cholin- und Kreatin-Konzentration in den drei Untersuchungsbereichen Basalganglien (BG), Cingulum (anteriorer cingulärer Kortex, ACC), Frontal (dorsolateraler präfrontaler Kortex, DLPFC), gemessen mittels Magnetresonanztomographie, auf als die Kontrollgruppe. Besonders im Cingulum und Frontal werden Effekte erwartet.

3. Test der Neuropsychologie: Vergleich Alkohol- und Kontrollgruppe

Die Alkoholgruppe weist zu T0 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse in den folgenden Tests auf: Trail-Making-Test A und B, Rey-Osterrieth Complexe Figur Test (copy und recall), Buchstaben-Zahlen Test, Zahlen-Symbol-Test, Wortflüssigkeit, Richtige und Falsche und Logische Geschichte (siehe dazu auch Kap. 3.7).

4. Konzentration der Gehirnmetaboliten: Vergleich Alkohol- und Kontrollgruppe
Die Alkoholgruppe weist zu T0 niedrigere Werte der NAA-, Cholin- und Kreatin-Konzentration in den drei Untersuchungsbereichen Basalganglien (BG), Cingulum (anteriorer cingulärer Kortex, ACC) und Frontal (dorsolateraler präfrontaler Kortex, DLPFC), gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) auf als die Kontrollgruppe. Besonders im Cingulum und Frontal werden Effekte erwartet.

5. Tests der Neuropsychologie: Vergleich Nikotin- und Alkoholgruppe
Die Probanden der Alkoholgruppe weisen zu T0 im Vergleich zur Nikotingruppe signifikant schlechtere Ergebnisse in den folgenden Tests auf: Trail-Making-Test A und B, Rey-Osterrieth Complexe Figur Test (copy und recall), Buchstaben-Zahlen Test, Zahlen-Symbol-Test, Wortflüssigkeit, Richtige und Falsche und Logische Geschichte (siehe dazu auch Kap. 3.7).

6. Konzentration der Gehirnmetaboliten: Vergleich Nikotin- und Alkoholgruppe
Die Alkoholgruppe weist zu T0 niedrigere Werte der NAA- und Cholin-Konzentration in den drei Untersuchungsbereichen Basalganglien (BG), Cingulum (anteriorer cingulärer Kortex, ACC), Frontal (dorsolateraler präfrontaler Kortex, DLPFC), gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) auf als die Nikotingruppe.

2.2.2 Hypothese 2

1. Beide Untersuchungsgruppen (Nikotin und Alkohol) verbessern sich zwischen T0 und T1 im Durchschnitt sowohl in den neuropsychologischen Testergebnissen als auch in den Konzentrationen der untersuchten Gehirnmetaboliten signifikant.

2. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe in den Bereichen Neuropsychologie und MRS sind für beide Untersuchungsgruppen (Nikotin und Alkohol) zu T1 im Durchschnitt nicht mehr signifikant.

2.2.3 Hypothese 3

Es finden sich zu T0 signifikante Korrelationen zwischen den Tests der Neuropsychologie und den Konzentrationen der Gehirnmetaboliten *innerhalb* aller untersuchten Gruppen (Alkohol-, Nikotin- und Kontrollgruppe). Eine Beeinträchtigung in den Konzentrationen von NAA-, Cholin und Kreatin bei den Untersuchungsgruppen, geht einher mit schlechteren Ergebnissen in den Tests der neuropsychologischen Untersuchungen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS 17.0, PASW 18.0 und IBM SPSS 19 in der Version für Windows durchgeführt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit zur Ablehnung der Nullhypothese wurde bei allen Tests auf 5 Prozent festgelegt.

Die Hypothesen wurden mittels der folgenden Verfahren überprüft:

Statistische Auswertung der Hypothese 1

Für die untersuchten Variablen wird Intervallskalenniveau angenommen (siehe dazu Anhang). Für die Überprüfung der Hypothesen werden Verfahren angewandt, die für Operationen mit Daten auf diesem Niveau zulässig sind. Die Kontrollgruppe und die Nikotingruppe sind in den Zellen mit $N > 30$ besetzt, deshalb kann von einer Normalverteilung der Messwerte in den beiden Gruppen ausgegangen werden (Zentraler Grenzwert). Die Anwendung von parametrischen Verfahren ist möglich. Für die Alkoholgruppe wurde die Normalverteilung mittels Kolmogoroff-Smirnov-Test bestätigt, weil die Gruppe $N < 30$ besetzt ist.

Nach Lezak (1995) werden neuropsychologische Untersuchungen bei Probanden durch das Alter, die Bildung und sozioökonomischen Status beeinflusst. Deshalb wird eine Multivariate Kovarianzanalyse mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wird auf $\alpha = .05$ festgelegt. Bei signifikanten Ergebnissen werden Kontraste berechnet.

Statistische Auswertung der Hypothese 2

Zu 1: Prüfung auf Normalverteilung, messwiederholte Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“.

Zu 2: Multivariate Kovarianzanalysen (MANCOVA) mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“.

Statistische Auswertung der Hypothese 3:

Berechnung von Partialkorrelationen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ und Überprüfung auf Signifikanz. Es sollen solide generierte Testresultate ermittelt werden, deshalb erfolgt die Berücksichtigung der möglichen Störvariablen.

3 Methode

3.1 Ausgangsuntersuchungen der vorliegenden Untersuchung

Die Daten wurden im Rahmen von zwei multizentrischen Studien zur Erforschung von Abhängigkeitserkrankungen erhoben. Die Durchführung der Studien (1) Treatment and Neuroplasticity in Addiction (TANIA), eine Studie zur Nikotinabhängigkeit sowie (2) des Projekts zur integrativen Therapie Alkoholabhängiger (PITA) erstreckte sich auf den Zeitraum zwischen November 2002 und Juli 2007. Durchgeführt wurden die Studien an den Universitäten von Bonn, Düsseldorf und Essen. Beide Studien waren Interventionsstudien, die mehrere Messzeitpunkte berücksichtigten. Insgesamt 271 Personen stellten sich für die Studie zur Verfügung. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer unterschrieben den informed consent, die zuständige Ethik Kommission genehmigte die Studien. Die Durchführung der Studien einschließlich der Datenerhebung oblag Ärztinnen und Ärzten, Psychologinnen und Psychologen, die bereits über langjährige Erfahrungen auf dem Gebiet der Suchtforschung verfügten; die Gruppentherapien zu Alkohol- und Nikotinentwöhnungen wurden von Psychologinnen geleitet⁴. Die Standardisierung bei der Durchführung der Tests und Kontrollen wurde eingehalten (siehe Kap. 7). Termine, die im Einzelkontakt stattfanden, wie zum Beispiel die Kontaktaufnahme, die Eingangsdiagnostik, die neuropsychologische und die magnetresonanzspektroskopische Untersuchung wurden jeweils in Absprache mit den Probanden gefunden. Die Termine zum Beginn der Gruppentherapien und die wöchentlichen Termine standen schon vor der Untersuchung fest.

Während der Untersuchungsphase wurden Personen mit Abbruchwunsch, Schwangerschaft, Einnahme von nicht zugelassener Begleitmedikation, rückfälligem Konsum sowie Hospitalisierung von der Untersuchung ausgeschlossen

⁴ Die Verfasserin nahm an der Datenerhebung teil und leitete mehrere Gruppentherapien.

(Drop-out). Ein Versäumen von mehr als drei konsekutiven Gruppentherapien ohne Absprache mit den Therapeutinnen führte zum Ausschluss, ebenso die Aufnahme einer zusätzlichen Psychotherapie.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Untersuchung steht im Zusammenhang mit diesen Studien. Von den 271 Probanden wurden von der Autorin nur die Personen berücksichtigt, die zu beiden Messzeitpunkten an *beiden* Untersuchungen (NP und MRS) teilgenommen haben und gemäß der von Feuerlein und Kufner (1989) aufgestellten Einteilung abstinent waren. Auf der Basis von neu aus der Literatur abgeleiteten Kriterien bezüglich Vorerkrankungen und Konsumverhalten (siehe 3.3.1) konnten insgesamt 87 Probanden in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Die Teilnahme erfolgte in einem ambulanten Setting.

Die Datenaufbereitung wurde überprüft und fehlende Daten gegebenenfalls in den Studienunterlagen recherchiert. Einige Variablen beispielsweise zu Konsummengen und –dauer wurden neu berechnet.

Alle Untersuchungsinstrumente lagen fest. Es wurden für die vorliegende Untersuchung keine neuen Daten erhoben.

Die Definition der Einschlusskriterien zur Teilnahme an der vorliegenden Studie wird in den folgenden Kapiteln weiter erläutert.

3.2 Selektion für die vorliegende Untersuchung

Wie bereits erläutert, ist die vorliegende Studie eingebettet in die Studien zur Nikotin- und Alkoholentwöhnung. Die Datensätze der BMBF-Studien PITA und TANIA wurden entsprechend den neu aufgestellten Hypothesen einbezogen und ausgewertet. Die Untersuchungsinstrumente lagen fest.

Die aktuelle Fragestellung mit dem Fokus auf kognitiver Leistungsfähigkeit bedingte das Anlegen von zusätzlichen Kriterien für die Verwendung der jeweiligen Datensätze. Diese Kriterien wurden, den aktuellen Stand der Forschung berücksichtigend, definiert und angewendet. Die Prüfung der Literatur zu dem Thema (vgl. Meyerhoff *et al.* ab 2004, Durazzo *et al.* ab 2004) ergab zusätzlich neue Ausschlusskriterien, die mit dem Ziel verwendet wurden, um besser

interpretierbare Gruppenergebnisse in Bezug auf die neuen Fragestellungen zu erhalten:

Alle Probanden hatten keine weiteren Erkrankungen oder Abhängigkeiten. Die Zusammenstellung der Gruppen erfolgte unter Berücksichtigung von möglichen beeinträchtigenden oder verändernden Parametern auf den Hirnstoffwechsel (z.B. Epilepsie, Atrophie, Schizophrenie, Demenzerkrankung, Morbus Canavan, Chorea Huntington, Morbus Parkinson, Dystrophie, Diabetes mellitus, metabolische Erkrankungen z.B. Wernicke-Korsakoff-Enzephalopathie und Gehirntumore bzw. Hirngliome), Neurodegenerative Veränderungen und Beeinträchtigungen des Gehirns. Die Probanden wurden bei Vorliegen einer dieser Erkrankungen nicht mehr in die Untersuchung eingeschlossen, der MRS-Datensatz wurde nicht berücksichtigt.

In den Ausgangsstudien erfolgten die Untersuchungen zum zweiten Messzeitpunkt auch bei Wiederaufnahme des Konsums. Diese Datensätze wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

Für alle Probanden der Ausgangsstudien galten deshalb folgende generelle Ausschlusskriterien:

- Aktuelle Diagnosen, mit der Ausnahme von phobischen Störungen. Zum Zeitpunkt des Probandeneinschlusses lagen keine Studien vor, die eine Veränderung der Metaboliten-Konzentrationen belegen.
- Mangelnde Sprachkenntnisse.
- Medikationen, die in ihren verändernden oder schädigenden Auswirkungen auf den Hirnstoffwechsel z.B. als psychoaktiv bekannt sind.
- Relevante Vorerkrankungen, wie beispielsweise Tumorerkrankungen oder Schädel-Hirn-Traumen.
- Weiterer aktueller oder früherer Drogenkonsum.
- Konsum darüber hinaus bekannter Substanzen, die den Hirnstoffwechsel beeinträchtigen.

-
- Unvollständige Datensätze (beispielsweise durch Probanden, die Angaben verweigerten).
 - Alter von unter 20 Jahren.

Zusätzlich wurden die Datensätze der Probanden, die zu geringe (< 5 Tage) oder zu große Abstände (> 25 Tage) zwischen Konsumstopp und den Untersuchungen (T0) hatten, entfernt. Keine akuten Entzugseffekte haben zu wollen, entspricht dem in der Literatur publizierten Vorgehen, vgl. Bartsch *et al.* (2007), Gazdzinski *et al.* (2008) und Ende (2005). Der Ausschluss dieser Datensätze dient zusätzlich der Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen bzw. der Reduktion der Konfounder.

3.2.1 Spezifische Ausschlusskriterien Alkoholkonsum

Bei der umfangreichen Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit und der Betrachtung der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppen wurde deutlich, dass alle Forschungsgruppen uneinheitliche Kriterien anlegen: Ein problematischer Alkoholkonsum kann im Hinblick auf Konsummenge, Konsummuster, und Konsumfunktion betrachtet werden. Eine Konsumfrequenz, die sich durch einen Langzeitgebrauch beschreiben lässt, ist schädigender als der Einmalgebrauch. In Studien zum Alkoholkonsum ist nicht *der* zentrale Grenzwert zu finden, ab dem der Alkoholkonsum bei jeder Person als schädigend angesehen werden muss. Es gibt bislang keine allgemeingültige Empfehlung. Für einen Grenzwert sind neben dem Geschlecht und der damit verbundenen unterschiedlichen Metabolisierung des Alkohols weitere Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Jeder Mensch hat eine individuelle Verträglichkeit, die durch die genetische Disposition, den Körperbau und das Gewicht sowie u.a. die ethnische Abstammung bestimmt wird (vgl. Gadzinski *et al.*, 2006). Das Kriterium Geschlecht wird bei allen Einschätzungen berücksichtigt. Frezza *et al.* (1990) belegen eine unterschiedliche Verstoffwechslung für Männer und Frauen. Die Gründe dafür liegen im unterschiedlichen Fett-Wasser-Anteil bei Frauen und Männern sowie einer höheren Produktion des Enzyms Alkoholdehydrogenase

(ADH) bei Männern. Das Enzym katalysiert den Abbau von Alkohol über Aldehyd zu Acetat.

In einigen Klassifizierungen werden die Angaben als Standardgetränk in „Drinks“ angegeben. Ein Drink entspricht 10 Gramm reinem Alkohol. Dies ist die gängige Einteilung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA) und der Deutschen Krebsgesellschaften. Die Maßangaben in Gramm pro Glas (drink) werden je nach Land zwischen 8 - 14 g angegeben.

Insgesamt variieren die Grenzwerte für einen unbedenklichen Alkoholkonsum für Männer zwischen 100 g und 300 g pro Woche und für Frauen zwischen 50 g und 200 g. Die Autoren sehen ihre jeweiligen Werte als Schädigungsgrenze an. Ein darüber hinaus gehender Konsum wäre dann als schädigend einzustufen.

Die folgenden Tabellen zeigen die unterschiedlichen Grenzwerte und die unterschiedliche Einschätzung der Schädigungen durch Alkohol auf.

Tabelle 4: Grenzwerte aus Lindenmeyer (2005): Alkoholabhängigkeit

Männer	Max. 5-mal in der Woche 40 g Alkohol/d	= 200 g/Woche
Frauen	Max. 5-mal in der Woche 20 g Alkohol/ d	= 100 g/Woche

Tabelle 5: Grenzwerte nach Dorn (2005): Alkohol – wie viel ist zu viel?

Männer	Nicht mehr als 20-30 g pro Tag Bei zwei alkoholfreien Tagen	= 100 g bzw. 150 g proWoche
Frauen	Nicht mehr als 10-20 g/pro Tag Bei zwei alkoholfreien Tagen	= 50 g bzw. 100 g pro Woche

Tabelle 6: Grenzwerte der Welt-Gesundheitsorganisation nach Saunders *et al.* (1993)

Männer	40 g pro Tag	= 280 g pro Woche
Frauen	20 g pro Tag	= 140 g pro Woche

Tabelle 7: Grenzwerte für schädlichen Gebrauch nach Kraus & Augustin (2001)

Männer	30 g pro Tag	= 210 g proWoche
Frauen	20 g pro Tag	= 140 g pro Woche

Tabelle 8: Grenzwerte aus dem Münchner-Alkohol-Test, Feuerlein (1999)

Männer	Keine Angaben	60 g pro Woche
Frauen	Keine Angaben	48 g pro Woche

Die Zeitschrift „Rausch“, gibt als wissenschaftlich bewiesenen risikoarmen Konsum folgende Werte an:

Tabelle 9: Risikoarmer Konsum publiziert in der Zeitschrift Rausch (2010)

Männer	24 Gramm Alkohol pro Tag	168 g pro Woche
Frauen	12 Gramm Alkohol pro Tag	84 g pro Woche

Aufgrund der vielen unterschiedlichen Einteilungen der Schädigungsgrenzen und der Tatsache, dass noch kein wissenschaftlich anerkannter Cut-off-Wert für die Abgrenzung von risikoarmem und risikoreichem Konsum (vgl. Bühringer & Behrendt, 2011) und damit Vergleichbarkeit existiert, wurde für die vorliegende Studie ein Grenzwert für Männer und Frauen der Kontroll- und Nikotingruppe festgelegt, der die Kriterien des Health Education Councils (HEC) berücksichtigt. Dazu besteht die Empfehlung von zwei abstinenter Tagen in der Woche.

Tabelle 10: Grenzwerte der Health Education Council (HEC) von 1994

Männer	Harmlosigkeitsgrenze: Konsum als unbedenklich eingestuft	= 120 g/Woche
	Bis 24 Gramm reiner Alkohol/d	
	Gefährdungsgrenze: Konsum als gesundheitsgefährdend eingestuft	= 300 g/Woche
	Ab 60 Gramm reiner Alkohol/d	
Frauen	Harmlosigkeitsgrenze: Konsum als unbedenklich eingestuft	= 80 g/Woche
	Bis 16 Gramm reiner Alkohol/d	
	Gefährdungsgrenze: Konsum als gesundheitsgefährdend eingestuft	= 200 g/Woche
	Ab 40 Gramm reiner Alkohol/d	

Vorteilhaft an der Einteilung ist die Harmlosigkeitsgrenze als Benennung der Grenze für unbedenklichen Konsum. Diese Grenze wurde in der vorliegenden Untersuchung für die Kontrollgruppe angewendet. Die Grenzwerte für die vorliegende Untersuchung sind unter 3.3.1 weiter ausgeführt.

Die Angaben in Form von Selbstauskunft der Probanden zu jeglichem Konsum sind immer durch das Konstrukt „Soziale Erwünschtheit“ beeinflusst oder verzerrt. Nach Bühringer und Behrendt (2011) wird durch alle Erhebungsverfahren

der tatsächliche Alkoholkonsum unterschätzt (vgl. S. 65), Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden. Lindenmeyer (2010) gibt zu bedenken, dass nur drei Prozent der Alkoholkranken den Weg in eine effektive Suchtbehandlung schaffen. Das bedeutet für die Stichprobe, der vorliegenden Untersuchung, dass diese eine besondere Gruppe innerhalb der alkoholabhängigen Menschen ist, und die Ergebnisse nicht generalisiert werden dürfen.

3.3 Untersuchungsgruppen

Die Untersuchung der kognitiven Defizite *und* der neurochemischen Veränderungen bei chronisch abhängigen Probanden erfordert methodische Sorgfalt. Einige konfundierende Faktoren wurden im Vorfeld erkannt und bei der Auswahl der Datensätze aus den Studien auf denen der Datensatz beruht, berücksichtigt.

3.3.1 Beschreibung und Selektion der Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe meldeten sich auf eine E-Mail, welche auf die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie aufmerksam machte, die zuvor an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Universitätskliniken Bonn versendet wurde. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten eine Prämie von € 60 für die Teilnahme.

17 Frauen und 13 Männer, die nicht rauchen und keinen bis moderaten Alkoholkonsum angeben, wurden in die Untersuchung einbezogen. Die Altersspanne lag zwischen 24 und 54 Jahren.

Kriterien für eine psychische Störung (exklusive phobische Störungen), Persönlichkeitsstörung und/oder eine Abhängigkeitserkrankung, lagen bei keinem der Probanden vor.

Die Probanden erhielten keine therapeutische Behandlung. Sie wurden zweimal neuropsychologisch untersucht und einmal magnetresonanzspektroskopisch. Es ist in der Forschung ein übliches Procedere, die Kontrollgruppe nur zum ers-

ten Messzeitpunkt mittels MRS zu untersuchen, da bei gleich bleibender Lebensführung keine Veränderungen in den intrazellulären metabolischen Vorgängen zu erwarten sind (Wellard *et al.*, 2005).

Für die vorliegende Untersuchung wurden weitere konsumbezogene Kriterien angelegt:

Nikotinkonsum

Die Kontrollgruppe ist charakterisiert durch keinen aktuellen Konsum von Tabak. Bei einigen Probanden lag Tabakkonsum innerhalb der Lebensspanne vor. Es wurden nur Personen eingeschlossen, die den Konsum bis ein Jahr vor den Untersuchungen verneinten.

Alkoholkonsum

Totale Abstinenz wurde nicht gefordert, der Ausschluss orientierte sich an der *Harmlosigkeitsgrenze* der Health Education Council (HEC) von 1994 (siehe 3.2.1).

Harmlosigkeitsgrenze	Männer	Frauen
Der Konsum wird als unbedenklich eingestuft	bis 24 Gramm reiner Alkohol pro Tag (120 g/Woche)	bis 16 Gramm reiner Alkohol pro Tag (80 g/Woche)

3.3.2 Beschreibung und Selektion der Nikotingruppe

Die Probanden der Nikotingruppe wurden am 03.02.2003 über einen Artikel mit dem Titel: „Was passiert bei Rauchern im Gehirn“ zu dem Forschungsvorhaben in der Tageszeitung, „Generalanzeiger Bonn“ informiert sowie über Aushänge im Klinikgelände der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Venusberg angeworben.

21 Frauen und 16 Männer, die rauchten und sich für eine Einstellung des Konsums entschieden hatten und keinen übermäßigen Alkoholkonsum angaben (siehe dazu Kapitel 3.3.1), wurden untersucht. Die Altersspanne lag zwischen 22 und 60 Jahren.

Alle Probanden erfüllten die Kriterien für die Diagnose der Nikotinabhängigkeit, aber nicht die einer Alkoholabhängigkeit. Diese wurde für die Nikotingruppe gefordert, um konfundierende Effekte auszuschließen. Die Probanden der Gruppe zeigten kein Symptombild, welches die Diagnose einer weiteren psychischen Störung erforderte (ausgenommen phobische Störungen). Zum ersten Messzeitpunkt hatten von 37 Probanden N = 33 ein Pflaster stärkster Stufe, ein Proband ein Pflaster kleinster Stufe und N = 3 kein Pflaster geklebt.

Es wurden keine finanziellen Aufwandsentschädigungen gezahlt. Alle Probanden erhielten die Untersuchungen und die ermittelten Befunde kostenfrei sowie die Pflaster und die therapeutische Begleitung.

Für die vorliegende Untersuchung wurden weitere konsumbezogene Kriterien angelegt:

Nikotinkonsum

Ein ununterbrochener chronischer Konsum von mehr als zehn Zigaretten pro Tag für mehr als fünf Jahre wurde gefordert.

Kohlenmonoxid-Gehalt (CO) der Ausatemluft > 15 parts per million (ppm) .

Alkoholkonsum

Um die schädigenden Wirkungen von Alkohol gering zu halten, wurden Personen mit übermäßigem Alkoholkonsum ausgeschlossen.

Alle Probanden konsumierten eine Trinkmenge unterhalb der *Gefährdungsgrenze* der Health Education Council (HEC) von 1994 (siehe 3.2.1).

Gefährdungsgrenze	Männer	Frauen
Unterhalb dieser Grenze wird der Konsum als nicht gefährdend eingestuft	Ab 60 Gramm reiner Alkohol pro Tag (300 g/Woche)	Ab 40 Gramm reiner Alkohol pro Tag (200 g/Woche)

3.3.3 Beschreibung und Selektion der Alkoholgruppe

Die Probanden der Alkoholgruppe befanden sich zur stationären Entwöhnung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn und wurden gezielt über das Fachpersonal auf den Stationen angesprochen und für die Teilnahme an der Studie motiviert. Zusätzlich gab es Aushänge und Informationen über die Fachambulanz für Alkoholabhängige an der Universitätsklinik Bonn.

Sieben Frauen und 13 Männer, die ein abhängiges Trinkverhalten zeigten, teilweise zusätzlich rauchten und sich für eine Beendigung des Alkoholkonsums entschieden hatten, wurden untersucht. Die Altersspanne lag zwischen 32 und 54 Jahren.

Alle Probanden erfüllten die Diagnose der Alkoholabhängigkeit, elf erfüllten zusätzlich wahrscheinlich die Kriterien der Nikotinabhängigkeit. Diese Diagnose wurde für die Alkoholgruppe nicht gestellt. Von den 13 Probanden der Gruppe, die rauchte, erreichten elf einen Punktwert von fünf oder höher im Fagerström Test, welcher für die Personen auf eine mittlere Nikotinabhängigkeit verweist. Keiner der Probanden zeigte eine Symptomatik, die die Diagnose von weiteren psychischen Störungen erfordern würde.

Es wurden keine finanziellen Aufwandsentschädigungen gezahlt. Alle Probanden erhielten die Untersuchungen kostenfrei sowie die Anti-Craving Medikation und die therapeutische Behandlung.

Für die vorliegende Untersuchung wurden weitere konsumbezogene Kriterien angelegt:

Nikotinkonsum

Der Nikotinkonsum wurde erfragt, stellte aber kein Ausschlusskriterium dar.

Alkoholkonsum

Diagnose der Abhängigkeitserkrankung. Es musste ein ununterbrochener chronischer Konsum von Alkohol vorliegen.

Die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden mittels der Screening-Verfahren (siehe Kap. 3.5) sichergestellt. Die Probanden sollten keine Parameter mehr von Alkohol im Blut haben.

3.4 Untersuchungsdesign

Insgesamt dauerten die Screening und neuropsychologischen Untersuchungen mindestens 120 Minuten, die MRS-Untersuchung dauerte etwa eine Stunde. Nach der Selektion von Probandendatensätzen wurden folgende Untersuchungen analysiert:

Querschnittuntersuchung

In die Querschnittuntersuchungen wurden insgesamt 87 Personen eingeschlossen. Die neuropsychologischen Testreihen und magnetresonanztomographischen Erhebungen fanden zwischen 5 und 25 Tagen nach Konsumstopp statt.

Längsschnittuntersuchung

Für die Längsschnittuntersuchungen wurden insgesamt 62 Personen für die neuropsychologische und 31 für die magnetresonanztomographische Testung berücksichtigt. Die Erhebungen fanden zwischen 166 – 296 Tagen nach Konsumstopp statt.

Die Aufteilung auf die Gruppen zu den Messzeitpunkten und Untersuchungsmethoden zeigt Tabelle 20.

Tabelle 11: Anzahl der Probanden und deren Teilnahme an den Untersuchungen

Gruppe	Neuropsychologische Untersuchungen		Magnetresonanztomographische Untersuchungen	
	1. Messzeitpunkt N = 87	2. Messzeitpunkt N = 62	1. Messzeitpunkt N = 87	2. Messzeitpunkt N = 31
Kontroll-	30	23	30	---
Nikotin-	37	29	37	22
Alkohol-	20	10	20	9

N = Anzahl Patienten bzw. Probanden

Eine Übersicht über alle Untersuchungsgruppen und Messzeitpunkte die in der vorliegenden Studie berücksichtigt wurden, liefert das folgende Schaubild (Abb. 1) zum Untersuchungsdesign:

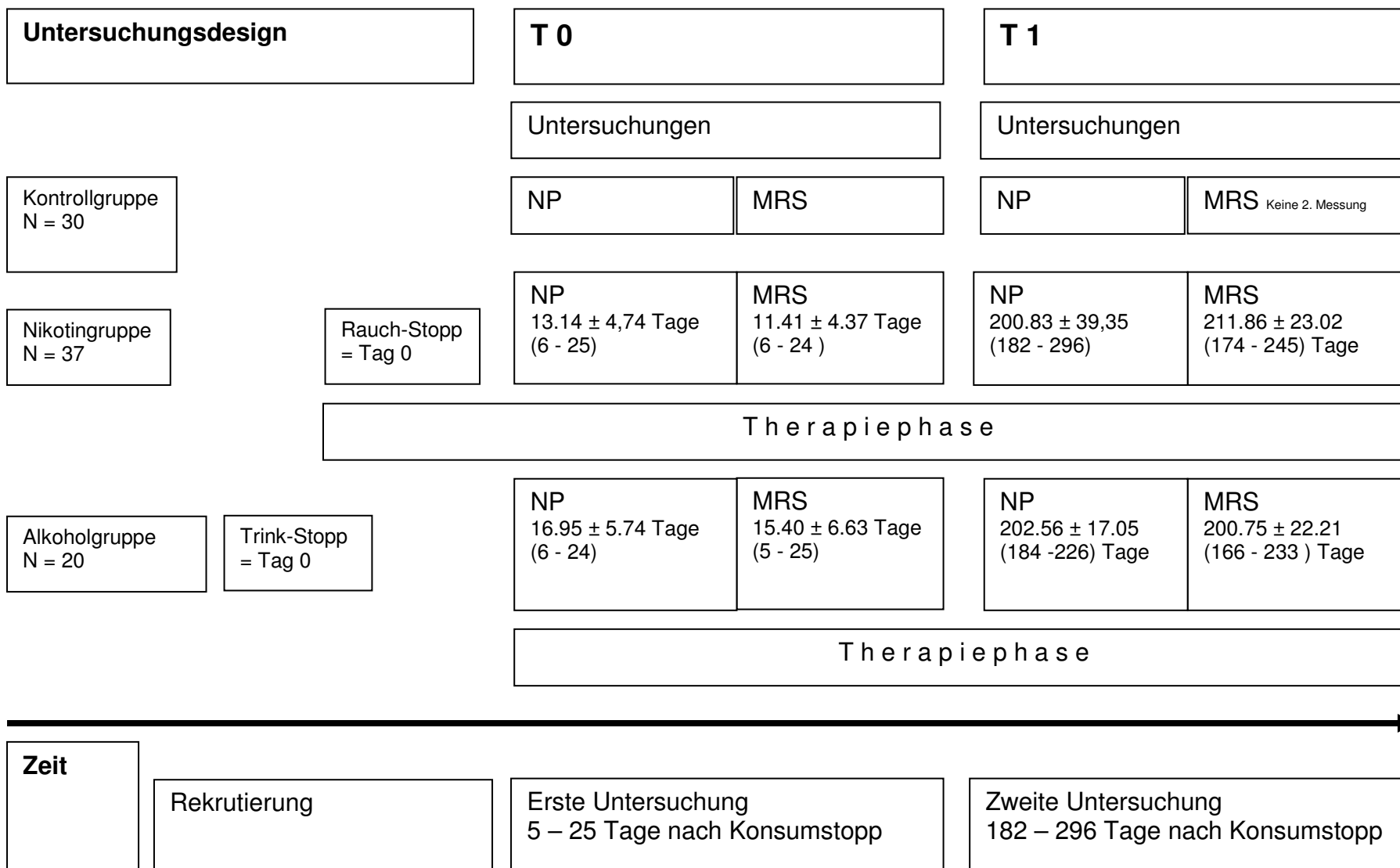


Abb. 1 Untersuchungsdesign

NP = Neuropsychologische Testung, MRS = Magnetresonanztomographische Untersuchungen

3.5 Screening Instrumente

Von den in den Ausgangsstudien verwendeten Instrumenten wurden folgende für die vorliegende Untersuchung ausgewählt und verwendet. Die Variablen der Screening-Instrumente dienen als Ein- bzw. Ausschlusskriterien und zur Vorstellung der Stichproben. Sie werden bei den Berechnungen hauptsächlich als Korrelationsvariablen berücksichtigt.

3.5.1 Semistrukturiertes Interview zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit

Das Semistrukturierte Interview zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit SIGAD ist die Adaptation von Keppel *et al.* (2001) für den deutschsprachigen Raum sowie den Drogenbereich des „Semi-structured Assessment for the Genetics of Alcoholism“, SSAGA von Bucholz *et al.* (1994). Es handelt sich hierbei um ein sehr umfangreiches Instrument zur Anamnese von Suchterkrankungen. Das SIGAD ermöglicht über die Anamnese der Abhängigkeitserkrankung hinaus auch einen Rückschluss auf Sozialverhaltensstörungen oder Persönlichkeitsstörungen, die bereits im Kindes- und Jugendalter auftraten und unabhängig von der Erkrankung sind. Diese besondere Auswertungsmöglichkeit wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Das SIGAD hat insgesamt 380 Items. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Sektionen A-G verwendet, mit insgesamt 152 Items.

Der zeitliche Aufwand der Durchführung ist abhängig von den auf den Befragten zutreffenden Items und liegt zwischen 90 und 120 Minuten.

3.5.2 Strukturiertes Klinisches Interview

Das Strukturierte Klinische Interview, SKID I und II, dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen. Die deutsche Bearbeitung stammt von Wittchen *et al.* (2003). Das SKID ermöglicht Diagnosen auf der Grundlage des DSM-IV der Achse I Psychische Störungen: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch Psychotrope

Substanzen, Angststörungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen.

Das SKID II ist ein Verfahren zur Diagnostik von den insgesamt zwölf Persönlichkeitsstörungen, die im DSM-IV aufgeführt sind.

Zusätzlich ermöglicht es die Beurteilung körperlicher Störungen (Achse IV) und des psychosozialen Funktionsniveaus auf Achse V.

Der SKID-II wurde als Fragebogen zur Selbstbeurteilung (117 Items) vorgelegt. Die Fragen beziehen sich auf die letzten fünf bis zehn Jahre. Das Zutreffende ist anzukreuzen. Die Wahlmöglichkeit liegt zwischen „Ja“ und „Nein“.

3.5.3 European Addiction Severity Index

Der European Addiction Severity Index (ASI) in der deutschen Version von Gsellhofer *et al.* (1994) beruht auf dem US-amerikanischen Index nach McLellan, 1980. Der ASI erfragt allgemeine Angaben zum körperlichen Status, zur Wohnsituation, zum Geburtstag, zu Schweregraden der Beeinträchtigung, zur Arbeits- und Unterhaltssituation, zu Alkoholgebrauch, zur rechtlichen Situation, zum familiären Hintergrund und zum psychischen Status.

Der Index besteht aus 150 Items, unterteilt in sieben inhaltliche Bereiche (Subskalen).

3.5.4 Münchner Alkoholismus Test

Der Münchner Alkoholismus Test (MALT) besteht aus zwei Teilen: Einer Selbst- und einer Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung der Alkoholabhängigkeit.

Der Proband kann in einer Selbstbeurteilungsskala (MALT-S) von 24 Items Aussagen mit „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ beantworten.

In der Skala MALT-F wird anhand von sieben Items einer Fremdbeurteilungsskala der Schweregrad mit „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ durch einen Arzt bzw. Psychologen beurteilt.

3.5.5 Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit

Der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND) nach Heatherstone *et al.* (1991), dient der Einschätzung der Ausprägung der Nikotinabhängigkeit. Der Test besteht aus sechs Items, die dichotom oder in einem vierstufigen Rating beantwortet werden können. Es wird ein Wert zwischen null und zehn ermittelt, der wie folgt interpretiert werden kann (vgl. dazu auch Heatherton *et al.*, 1991):

1 – 2 = sehr geringe Abhängigkeit

3 – 4 = geringe Abhängigkeit

5 = mittlere Abhängigkeit

6 – 7 = hohe Abhängigkeit

8 – 10 = sehr hohe Abhängigkeit.

Moolchan (2002) bemängelt, es gäbe keinen standardisierten Cut-off Wert für das Vorliegen einer Nikotinabhängigkeit.

3.6 Psychologische Testverfahren

Zu Abschätzung der prämorbidem Intelligenz wurde in der Eingangsuntersuchung (T0) der Wortschatztest (WST) durchgeführt.

Als Prä-post-Vergleich wurde zu T0 die aktuelle psychische Symptomatik bezogen auf die Dimensionen Angst und Depression mit Hilfe des STAI (Laux *et al.*, 1982) und des BDI (Hautzinger *et al.*, 1985) erhoben. Bei der Verlaufsmessung erfolgte eine erneute Vorgabe der Instrumente.

Für alle nun folgenden Instrumente liegen ausreichende Testgütekriterien vor (siehe Anhang).

3.6.1 Wortschatztest

Die verbale Intelligenz wurde mit dem Wortschatztest (WST, Schmidt & Metzler, 1992) erfasst. Der WST ist die deutsche Version der Mill Hill Vocabulary Scale (Raven *et al.* 1998) und ermöglicht die schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses. Außerdem dient er der Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus bei leichter bis

mittelschwerer hirnorganisch bedingter Beeinträchtigung und der Verlaufsbeurteilung bei Demenzen. Der WST besteht aus 40 Testaufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Jede Testaufgabe enthält ein Zielwort und fünf Distraktoren. Die Aufgaben sind zeilenweise in der Reihenfolge steigender Schwierigkeit angeordnet.

Für die vorliegende Untersuchung wird der Rohwert beziehungsweise der daraus ermittelte IQ-Wert verwendet.

3.6.2 State-Trait-Angstinventar

Das State-Trait-Angstinventar (STAI) 1. Auflage von Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger (1981) basiert auf der Unterscheidung von Angst als Zustand (State) und Angst als Eigenschaft (Trait).

State: Es misst zum einen die Intensität des aktuellen, zum Zeitpunkt der Messung vorliegenden emotionalen Zustands, der gekennzeichnet ist durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innere Unruhe und Furcht vor zukünftigen Ereignissen. Die Werte dieser Skala variieren von 20 (Nichtvorhandensein) bis zu einem Wert von 80 (maximale Intensität des Angstgefühls).

Trait: Eine zweite Skala misst die allgemeine Tendenz des Patienten, Situationen als bedrohlich zu bewerten. Die Werte dieser Skala variieren von 20 (Nichtvorhandensein) bis zu einem Wert von 80 (maximale Intensität).

Das Instrument besteht aus zwei getrennten Fragebögen mit jeweils 20 Items auf einer vier-stufigen Antwortskala.

3.6.3 Beck-Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar 2 (BDI), überarbeitete Auflage von A.T. Beck, deutsche Bearbeitung von M. Hautzinger, M. Bailer, H. Worall und F. Keller (2006) ist ein Instrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Das Selbstbeurteilungsinstrument erfasst die häufigsten typischen depressiven Beschwerden anhand von 21 Gruppen von Aussagen zu den Bereichen Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit,

Schuldgefühle, Wienen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust u.a.

Beispiel-Item: „Ich sehe mutlos in die Zukunft“.

Die Antwortmöglichkeit liegt zwischen 0, 1, 2, und 3. Innerhalb einer Gruppe können mehrere Aussagen als zutreffend angekreuzt werden.

Ab einem Testwert von ≥ 18 ist eine klinische Relevanz anzunehmen, ab 29 Punkten eine schwere Depressivität.

3.7 Neuropsychologische Instrumente

Zur Erfassung der verschiedenen kognitiven Funktionsbereiche beziehungsweise der möglichen selektiven Defizite, wurden standardisierte Messverfahren eingesetzt. Die sechs neuropsychologischen Untersuchungsinstrumente zur Erfassung der kognitiven Leistung werden in neun Variablen abgebildet. Die Tests der neuropsychologischen Untersuchung werden entsprechend der in der Untersuchung aufgestellten Reihenfolge vorgestellt (siehe dazu auch 3.7.7).

3.7.1 Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) von Reitan (1958) dient der Erfassung visuell-motorischer Fähigkeiten, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, Flexibilität, visueller Suche und motorischer Funktionen sowie der allgemeinen Hirnfunktionsleistung, der kognitiven Flexibilität zur Integration einer numerischen und alphabetischen Reihe sowie der Erfüllung der Anforderungen unter Zeitdruck. Nach Schellig *et al.* (2009) soll das Erkennen der Bedeutung von Zahlen und Buchstaben erfasst werden.

In der Version A sollen Zahlen, die auf einem Din A4 Blatt unsystematisch verteilt sind, von 1-25 in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. In der Version B sollen jeweils eine Zahl (1-13) und ein im Alphabet dazu gehöriger Buchstabe (A-L) verbunden werden (A1B2C3). Die Zahlen und Buchstaben sind ähnlich unsystematisch wie bei Version A auf einem Din A4 Blatt verteilt.

Das Vorgehen kann zu Beginn der Testung anhand eines Beispiels geübt werden.

Besonders die Version B hat sich als sensibles Instrument bei alkoholabhängigen Patienten erwiesen (Bartz & Mainusch, 2009).

In der vorliegenden Untersuchung werden die Zeitwerte als Variable berücksichtigt, die jeweils benötigt wurden, um die Aufgaben des TMT-A und TMT-B zu erfüllen. Die Bearbeitungszeit in beiden Untertests gilt als ein allgemeines Maß für die Intaktheit der Hirnfunktionen (vgl. Schellig *et al.*, 2009). Eine längere Bearbeitungsdauer ist ein Hinweis auf Beeinträchtigung der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Für den Messzeitpunkt T0 wurde die Version 1, für den zweiten Messzeitpunkt T1 wurde die parallele Version 2 verwendet.

3.7.2 Rey–Osterrieth Complexe Figur Test

Der Rey–Osterrieth Complexe Figur Test (ROCF) von Meyers und Meyers (1995) setzt verschiedene neuropsychologische Grundfunktionen, wie Wahrnehmungs-, Gedächtnisleistungen und exekutive Funktionen voraus. Es sollen das visuelle Gedächtnis und visuo-konstruktive Fähigkeiten erfasst werden. Der Test dient der Unterscheidung zwischen Wahrnehmungs- und Gedächtnisschwierigkeiten. Die Wahrnehmungsfähigkeit wird beim Kopieren der Figur überprüft und die Gedächtnisfähigkeit wird nach dem Abruf bewertet. Das Verfahren wird auch zur Erfassung exekutiver Funktionen genutzt. Mit dem figuralen Material lassen sich Aspekte des Planens, des absichtsvollen und zielgerichteten Handelns und der Handlungseffizienz abschätzen.

Die Probanden werden aufgefordert, eine komplexe Figur zu kopieren (copy trial) und diese nach drei bzw. nach 30 Minuten aus dem Gedächtnis abzurufen und zu zeichnen (recall trial).

In die vorliegende Untersuchung gehen die erreichten Punkte im „copy trial“ und im „recall trial“ als zwei Variable ein. Es können jeweils bis zu 36 Punkte (RW) erreicht werden. Eine höhere Punktzahl zeigt eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit an.

3.7.3 Buchstaben-Zahlen Test

Der Buchstaben-Zahlen Test, BZT, von Gold (1997) ist ein Gedächtnistest, der die Arbeitsgedächtnisleistung insbesondere die simultane Informationsspeicherung misst.

Die mündlich vorgegebenen Buchstaben und Zahlen müssen in aufsteigender Reihenfolge sortiert und wiedergegeben werden.

Beispiel: B-7 = 7 B oder 9-C-3 = 3-9-C bis zu 7-M-2-T-6-F-1-Z = 1-2-6-7-F-M-T-Z

Insgesamt gibt es sieben Versuche zu je drei Reihen. Für die jeweils richtige Wiedergabe gibt es einen Punkt.

Es können $3 \times 7 = 21$ Punkte erreicht werden. Eine höhere Punktzahl entspricht einer besseren Leistung. Als Variable wird der erreichte Summenwert verwendet.

3.7.4 Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test ist ein Untertest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) nach Wechsler (1956, 1991). Es ist eine Zuordnungsaufgabe. Der Test misst die Konzentrationsfähigkeit, die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und die komplexe und geteilte Aufmerksamkeit. Wechsler selbst (vgl. Schellig *et al.*, 2009, Seite 213) spricht in dem Zusammenhang von der Arbeitsgeschwindigkeit. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wird hierbei als wesentliche Grundlage individueller Intelligenzunterschiede betrachtet.

Aufgabe ist das schnelle Umkodieren von Zahlen in Symbole. Die Zahlen (Ziffern) von 1 - 9 sind jeweils einem Symbol zugeordnet (z.B. $\perp = 2$). Der Proband lernt zunächst die Zuordnung und ergänzt dann aus einer Tabelle von 100 Ergänzungsfeldern so schnell wie möglich das jeweils dazugehörige Symbol.

Als Maß für die Aufmerksamkeitsfunktion wird die Anzahl richtiger Zuweisungen verwendet. Eine höhere Punktzahl entspricht einer besseren Konzentrationsfähigkeit.

3.7.5 Wortflüssigkeitstest

Der Wortflüssigkeitstest, Teil der Benton Aphasia-Batterie, Benton (1983) und kongruent mit dem Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner *et al.* 2000) ermittelt die spontane Produktion von Wörtern, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen, den Gedächtnisabruf nach einem vorgegebenen Kriterium.

Der Test gilt als Maß für divergentes Problemlösen (verbale exekutive Funktionen) und kognitive Flexibilität. Das Wortfindungs- und das Assoziationsvermögen, also die Fähigkeit zur spontanen Wortproduktion wird geprüft. Die Wortflüssigkeit ist ein Indikator für wichtige kognitive Basisleistungen, beispielsweise die Geschwindigkeit kognitiver Verarbeitungsprozesse, das lexikalische und semantische Wissen sowie die Koordination von Abrufprozessen.

Der Proband soll innerhalb von einer Minute möglichst viele verschiedene Worte (Substantive) nennen, die mit einem von vier Buchstaben (S, A, B, N) beginnen. Das Nennen von Eigennamen und verschiedenen Worten mit gleichem Präfix ist nicht gestattet (Fehler). Probanden mit Frontalhirnschädigung zeigen hier typische signifikante Defizite. Höhere Werte bedeuten ein besseres Testergebnis.

Als Variablen werden die Gesamtzahl der richtigen Wörter und die Anzahl der fehlerhaften Nennungen berücksichtigt.

Für den ersten Messzeitpunkt, T0, wurde die Version 1, mit den Buchstaben S, A, B und N eingesetzt. Für den zweiten Messzeitpunkt, T1, wurde die Version 2, mit den Buchstaben S, F, K und T verwendet.

3.7.6 Logische Geschichte

Der Test Logische Geschichte (Logical Memory) ist ein Untertest des Wechsler Gedächtnistests – Revidierte Fassung WMS-R und die deutsche Version der

Wechsler Memory Scale (Härting *et al.*, 2000). Er besteht aus den Teilen Logische Geschichte I und Logische Geschichte II.

Die Aufgabe beinhaltet die unmittelbare und langfristige freie Reproduktion zweier kurzer Geschichten, jeweils im Anschluss an das Vorlesen. Zwischen dem logischen Gedächtnistest 1 („story A“) und dem logischen Gedächtnistest 2 („story B“) liegen ca. 30 Minuten.

Die Geschichten bestehen aus 66 beziehungsweise 70 Wörtern, zu denen je nach Bedeutungseinheit ein Punkt vergeben wird. Pro Geschichte werden maximal 25 Punkte vergeben.

Für die Auswertung wurde der aufsummierte Wert von beiden Geschichten einbezogen. Es konnten maximal 50 Punkte erreicht werden. Eine höhere Punktzahl spiegelt bessere Gedächtnisleistungen wider.

Die folgende Tabelle 12 gibt einen Überblick über die verwendeten Instrumente.

3.7.7 Zusammenfassung neuropsychologische Instrumente

Die Tests der neuropsychologischen Untersuchung sowie die berücksichtigten Variablen werden in der folgenden Tabelle im Überblick dargestellt:

Tabelle 12: Variablen der neuropsychologische Untersuchungen

Test	Überprüfung von	Berücksichtigte Variable
Trail Making Test (TMT), Version A und B Reitan, 1958	Aufmerksamkeit Visuo-motorische Fähigkeiten Verarbeitungsgeschwindigkeit Flexibilität, visuelle Suche und motorische Funktionen	2 Variablen Trail Making Test A (Zeit) Trail Making Test (Zeit)
Rey–Osterrieth Complexe Figur Test (ROCF) Meyers & Meyers (1995)	Gedächtnis Visuo-konstruktive Funktionen, visuelles Gedächtnis, executive Funktionen (recall Aufgabe)	2 Variablen Copy trial (Punktwert, max. 36 Punkte) Recall trial (Punktwert, max. 36 Punkte)
Buchstaben-Zahlen Test, (BZT) Gold (1997)	Gedächtnis, insbesondere Arbeitsgedächtnis	1 Variable (Punktwert, max. 21 Punkte)
Zahlen-Symbol-Test, Untertest aus Hamburg- Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE- R) Wechsler (1956, 1991).	Konzentrationsfähigkeit und allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, visuo-motorische Fähigkeiten	1 Variable Punktwert für die richtig bearbeiteten Items (max. 100)
Wortflüssigkeitstest, Teil der Benton Aphasie- Batterie, Benton (1983)	Frontalhirnleistungen, verbale exekutive Funktionen, kognitive Flexibilität, Wortfindungs- und Assoziationsvermögen	2 Variablen Richtige insgesamt Falsche insgesamt
Logische Geschichte, Untertest des Wechsler Gedächtnistests – Revidierte Fassung WMS-R und die deutsche Version der Wechsler Memory Scale Härtling <i>et al.</i> (2000).	Verbales Gedächtnis, logisches Gedächtnis, verbale Lern- und Gedächtnisleistungen	1 Variable Erreichte Punkte für beide Geschichten insgesamt (max. 50 Punkte)

Für die Instrumente „Trail Making Test-A“ und „Wortflüssigkeit“ werden für den ersten und zweiten Messzeitpunkt unterschiedliche Versionen verwendet. Für die restlichen fünf Verfahren liegt von den Testautoren jeweils nur eine Version vor. Lerneffekte beziehungsweise Erinnerungseffekte sind nach einer Zeitspanne von einem halben Jahr minimiert.

3.8 Magnet-Resonanz-Spektroskopie

3.8.1 Funktionsweise

Die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) zur lokalen Erfassung cerebraler Metabolite ist ein nicht invasives Analyseverfahren zum Erhalt physiologischer und biochemischer Informationen zu charakteristischen Stoffwechselprodukten des Gewebes (Bühler & Mann, 2011).

Nach Walter (2005) ermöglicht die Untersuchung Einblicke in Aspekte des Hirnmetabolismus. Ebenso lassen sich auf dieser Grundlage Aussagen zu Konnektivität, Funktionalität und Plastizität des menschlichen Gehirns machen.

Die MRS ist eine wiederholbare Messung der Resonanz verschiedener Atomkerne wie beispielsweise Wasserstoff (^1H -MRS) oder von Phosphor (^{31}P -MRS), die in hoher Konzentration in biologischem Gewebe vorhanden sind und sich in ihrem gyromagnetischen Verhalten unterscheiden. Weitere mögliche Kernresonanzsignale stammen von ^{13}C oder ^{19}F . Die MRS beruht, wie das Magnetresonanztomogramm (MRT), auf der Detektion eines Magnetresonanzsignals. Anders als bei der MRT wird das Ergebnis der MRS als Frequenzspektrum abgebildet.

Die Verschiebung der Resonanzfrequenz von Protonen in einem definierten magnetischen Feld in Abhängigkeit von der jeweiligen Umgebung wird nach Amberg *et al.* (2002) durch die MRS zur Identifizierung verschiedener Substanzen genutzt. Auf eine erschöpfende Beschreibung der zu Grunde liegenden physikalischen Prinzipien soll an dieser Stelle verzichtet werden. Eine Übersicht dazu findet sich bei Rheinfried (2006).

Für die zu untersuchende Person ist die Spektroskopie frei von Nebenwirkungen, sie gilt als ein nicht belastendes Verfahren. Die MRS Untersuchung in Kombination mit der MRT wird mittlerweile beispielsweise routinemäßig zur Diagnose von Prostatakrebs eingesetzt.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde die lokalisierte ^1H -MR-Spektroskopie angewendet. Dieses Proton ist das sensitivste. Bei lokalisierten in-vivo-Spektren können zwei Techniken unterschieden werden: Die Single-Voxel-MRS

und die Metabolische Bildgebung. Bei den vorliegenden Messungen wurden mittels Single-voxel-MRS quaderförmige Zielregionen, region of interest (ROI) genannt, ermittelt und deren biochemische Zusammensetzung betrachtet. Auf die metabolische Bildgebung wurde verzichtet.

Für die Einzelvolumen-MRS wurden für die Platzierung der Voxel drei Regionen ausgewählt: Die Basalganglien, das Cingulum und das Frontalhirn (siehe dazu auch 3.9.4 Abnahmeorte).

3.8.2 Durchführung

Die Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Bonn, in der Funktionseinheit MRT der Klinik für Radiologie, unter der Leitung von Dr. Block, Dr. Träber, Prof. Schild und Prof. Falkai durchgeführt.

Für die Messungen ^1H -MR-Spektroskopie (MRS) und MR-Bildgebung wurde ein 1.5 Tesla Ganzkörper System Gyroscan ACS-NT (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mit einer implementierten zirkular polarisierten Kopfspule verwendet.

Zur bildgesteuerten Lokalisation der MRS-Zielvolumina wurden eingangs jeder Untersuchung zunächst Bildgebungssequenzen in unterschiedlicher Schnittführung aufgenommen. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete neben einer schnellen koronaren Inversion-Recovery-Sequenz (TR/TE/TI 2000/13/550 ms), eine axiale FLAIR (6000/120/2000 ms) und eine sagittale T1-gewichtete 3D-Gradientenechosequenz (TR/TE/ α 10/4.3 ms/20°).

Anhand dieser Schnittbilder wurden drei spektroskopische Zielvolumina ermittelt: Erstens in den Basalganglien, einschließlich des Putamens, des Corpus callosums und Teile des Nucleus caudatus (VOI: 35 x 25 x 20 mm). Zweitens im mittleren Anteil des anterioren Gyrus cinguli (40x28x22 mm) oberhalb des Corpus callosums über beide Hemisphären. Drittens im linkshemisphärischen dorsolateralen präfrontalen Kortex (40x30x25 mm). Neben volumenselektiven PRESS-Spektren mit Wasserunterdrückung (TR/TE 2000/272 und 2000/30 ms, jeweils 128 Mittelungen) wurden zur Absolutquantifikation nicht-wasserunter-

drückte Spektren (TR/TE 3000/272 ms, 32 Mittelungen und TE 30/70/136/272/400/700/1000 ms, 4 Mittelungen) aufgenommen.

Die Messdauer pro Zielvolumen betrug ca. 15 Minuten inklusive Vorbereitung, MR-Bildgebung, Planung, Präparation und MRS-Akquisition blieb die Gesamtuntersuchungsdauer unter einer Stunde.

Bei der Auswertung der MR-Spektren wurden die absoluten und relativen Konzentrationen der Hirnmetaboliten N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho) und Gesamtkreatin (tCr) bestimmt.

3.8.3 Ermittlbare Metaboliten

3.8.3.1 Das Spektrum der Metaboliten

Mittels der ^1H -MR-Spektroskopie können anhand von unterschiedlichen Resonanzfrequenzen im gesunden Gehirn verschiedene chemische Substanzen, sogenannte Metaboliten, identifiziert werden. Da sich die Protonen in ihren Resonanzschwingungen überlagern, muss die aufgezeichnete Oszillation in die beteiligten Frequenzen zerlegt werden. Die jeweiligen Amplituden in einem bestimmten Frequenzbereich lassen dann Rückschlüsse auf die Konzentration der einzelnen Verbindungen zu.

Die Konzentration der Metaboliten muss hoch genug sein, damit die Signale vom Hintergrundrauschen getrennt werden können, vgl. Walter (2005). So sind u.a. Alanin, Cholin (Cho), Kreatin (tCr), Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), Glukose, Glutamat, Glutamin, Lactat und N-Acetyl-Aspartat (NAA) nachzuweisen. Die Erfassung erfolgt in mmol/l. Die Unterschiede in den Resonanzfrequenzen sind abhängig von ihrer molekularen Bindung und dem Einfluss benachbarter Kerne. Diese geringen Resonanzfrequenzunterschiede werden auch als „chemical shift“ bezeichnet. Das Ausmaß dieser Frequenzverschiebungen wird in ppm = parts per million graphisch dargestellt.

Nach Lanfermann *et al.* (2004) ist die absolute Quantifizierung als Goldstandard für die quantitative Beurteilung der Metabolitenspektren anzusehen. In der vorliegenden Untersuchung wurden absolute Quantifizierungen durchgeführt.

Die folgende Abbildung zeigt das Spektrum der in dieser Untersuchung relevanten Metaboliten im Cingulum (ACC):

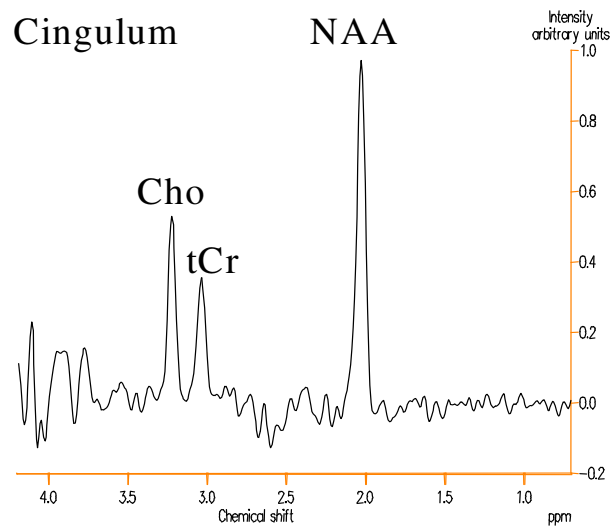


Abbildung 2 zeigt ein volumenselektives ^1H -MR-Spektrum (TR/TE 2000/272ms) aus dem anterioren cingulären Kortex mit den charakteristischen Metabolitenpeaks der cholinhaltigen Verbindungen (Cho), Gesamtkreatin (tCr) und der Aminosäure N-Acetylaspartat (NAA). Deutlich sichtbar ist hier das prominenteste Metaboliten-Signal von NAA. (Quelle: PD Dr. W. Block, Dr. F. Träber, Arbeitsgruppe MR Biophysik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Bonn)

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden drei biologisch wichtige Moleküle als Hauptmetaboliten des Gehirns am lebenden Organismus analysiert, von denen seit Miller *et al.* (1991) bekannt ist, dass bei verschiedenen Krankheiten Veränderungen in der Konzentration zu beobachten sind: N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin/Phosphorcholin (Cho) und Kreatin (tCr). Diese werden im Folgenden vorgestellt.

3.8.3.2 N-Acetyl-Aspartat

N-Acetyl-Aspartat (NAA) wurde von Tallan 1956 entdeckt (vgl. Miller, 1991) und gilt nach Glutamat als die zweithäufigste Aminosäure im Gehirn. Sie wird aus Aspartat und Acetyl-CoA synthetisiert. NAA ist in sehr hohen Konzentrationen im zentralen Nervensystem vorhanden (Miller, 1991), deren absolute Werte sich bei einer Verschiebung von 2,02 ppm nachweisen lassen.

NAA zeigt das größte Signal aller Metaboliten und findet sich in hohen Konzentrationen in den Axonen und Dendriten des Neurons. Es findet sich signifikant mehr NAA in der grauen als in der weißen Substanz. Die Funktion von NAA ist noch nicht vollständig geklärt, bekannt ist jedoch, dass NAA in hoher Konzentration bei intakten Neuronen gefunden wird, also einen Marker gesunden Hirngewebes und der Funktionalität des mitochondrialen Stoffwechsels darstellt. So kann es auch fast ausschließlich in intakten Nervenzellen nachgewiesen werden.

Nach Bühler und Mann (2011) kann NAA als Funktions- beziehungsweise Untergangsmarker beschrieben werden, der u.a. an der neuronalen Proteinsynthese, der Myelinbildung und dem Neurotransmittermetabolismus beteiligt ist. Gallinat *et al.* (2006) erklären die Diskrepanzen zwischen den NAA-Konzentrationen und den Ergebnissen der Volumenstudien zum Gehirn dadurch, dass NAA ein sehr subtiler Marker für eine neuronale Schädigung sein kann.

NAA hat, nach den Vermutungen von Benarroch *et al.* (2008) einen Einfluss auf die Neuroprotektion und die synaptische Plastizität. Geringe Konzentrationen von NAA weisen auf einen Nervenzellverlust hin. So zeigen verschiedene ¹H-MRS-Studien (Gallinat *et al.*, 2007) erniedrigte NAA-Konzentrationen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Benarroch *et al.* (2008) führen eine Reduktion von NAA bei verschiedenen neurologischen Störungen, auch bei traumatischen Hirnverletzungen, Schlaganfall, Epilepsie und Multipler Sklerose an. Erhöhte NAA-Konzentrationen scheinen aber auch eine reversible Stoffwechselstörung abzubilden (Schuff *et al.*, 2006).

Die Messung von NAA scheint ein Instrument zur Bestimmung von reversiblen neuronalen Dysfunktionen zu sein und kann eventuell als Nachweis für potentielle neuroprotektive Therapien angesehen werden können.

Miller (1991) beschreibt drei Hauptausschläge im ¹H-MRS. Er vermutet, dass NAA in hohen Dosen neurotoxisch wirken könnte.

3.8.3.3 Cholin/Phosphocholin

Cholin/Phosphocholin (Cho) hat eine wichtige Funktion für den Aufbau der Zellmembranen und ist nach Reinfried (2006) an biochemischen Abbauprozessen beteiligt. Cholin wird aus Ethylenoxid und Trimethylamin synthetisiert und auch über die Nahrung aufgenommen.

In seiner biochemischen Bedeutung ist Cholin als Vorstufe zu verschiedenen funktionell wichtigen Molekülen wie beispielsweise Acetylcholin oder Phosphatidylcholin zu sehen.

Nach Walter (2005) sind drei Interpretationsmöglichkeiten für eine Zunahme des Cholin-Signals möglich. (1) Es ist ein Hinweis auf einen verstärkten Membran-Turnover, (2) ein Faktor neuronaler Plastizität und (3) eine reaktive Gliazunahme im Rahmen von Reparationen. Demnach lässt eine erhöhte Cho-Zacke auf einen gesteigerten Membran-Umsatz schließen, wie er bei Tumoren gefunden wird (vgl. Stadlbauer *et al.*, 2004).

Die Änderung des Cholin-Peaks wird auch mit Schlaganfällen, degenerativen Demenzen und Drogen-Einnahmen in Verbindung gebracht (Miller, 1991).

Die Konzentration von cholinhaltigen Verbindungen ist deutlich geringer als die der NAA. Die chemische Verschiebung ist bei 3.21 ppm (Singlett-Resonanz) detektierbar. Cholin Signale sind auch in weiteren Multipletstrukturen zwischen 3.54 ppm und 4.05 ppm zu bestimmen.

Cholin gilt nach Bühler und Mann (2011) als Marker für die Intaktheit von Zellmembranen und der Myelinscheiden. Steigt die Konzentration von Cholin an, so ist dies ein Hinweis auf verstärkten Membranturnover, also synaptischer und zellulärer Auf – und Abbauprozesse, bzw. einer reaktiven Gliavermehrung. Nach Ende *et al.* (2006) stellen Veränderungen der Cholin-Konzentration mögliche adaptive Mechanismen des Gehirns auf den Alkoholkonsum dar.

3.8.3.4 Gesamtkreatin

Gesamtkreatin (tCr) setzt sich zusammen aus Kreatin und Phosphokreatin. Es gilt als Speicherform chemischer Energie und es wird über die Nahrung aufge-

nommen. Kreatin findet sich überall im Gehirn, mit höheren Konzentrationen in der grauen Substanz. Die Verteilung ist regional unterschiedlich.

Kreatin wird nach Bühler und Mann (2011) als Marker für zelluläre Energiebereitstellung für Muskeln, Nerven und Hirngewebe gesehen. Kreatin/Phosphorkreatin gilt als Indikator für einen intakten Energiestoffwechsel. Kreatin ist ein stabiler Energieträger.

Der Metabolit ist nach NAA und Cholin als dritter Peak, bei einer chemischen Verschiebung von 3,02 und 3,9 im Spektrum deutlich zu erkennen. Miller (1991) führt aus, dass der relativ stabile Ausschlag bei Messungen evtl. als Kontrollvariable genutzt werden könnte.

Reinfried (2006) konnte erhöhte Kreatin-Metabolite bei depressiven Patienten nachweisen. Nach der placebo-kontrollierten Inositolgabe-Therapie normalisierte sich der Wert wieder.

3.8.4 Spektroskopisch untersuchte Regionen

3.8.4.1 Basalganglien (BG)

Die Basalganglien sind Teil des Großhirns. Im Großhirn lassen sich neben den Basalganglien noch zwei weitere funktionell unterschiedliche Gebiete beschreiben, das limbische System und der Neokortex, die Hirnrinde. Die Basalganglien oder auch Stammganglien sind nach Schandry (1988) eine Gruppe relativ großer Kerne (Kernmassen), die funktionell zusammengehören und beidseits angelegt sind. Einigkeit hinsichtlich der verschiedenen Einteilungen besteht im Bereich der Basalganglien für den Nucleus caudatus (Schweifkern), das Putamen (Schalenkern) und das Pallidum. Nucleus caudatus und Putamen werden zum Corpus striatum (Streifenkörper) zusammengefasst. Eine weitergefasste Definition der Kerngruppen berücksichtigt noch die Substantia nigra und den Nucleus subthalamicus. Sie befinden sich jeweils im zentralen Bereich der Hemisphären unter der Großhirnrinde (subcortikal). Die grauen Kernmassen innerhalb der weißen Substanz des Telenzephalons sind ein Teil des extrapyramidalen motorischen Systems.

Die Basalganglien sind in übergeordnete Schaltkreise eingebunden. Ihre Struktur und Funktion sind komplex und stehen weiterhin im Fokus der Hirnforschung. Nach Bähr und Frotscher (2009) gelten sie als das Herzstück der akzessorischen motorischen Zentren. So sind sie nach Vossel und Zimmer (1998) unentbehrlich für die Bewegungssteuerung, zum Beispiel bei der Ausführung von gelernten automatisierten Bewegungsabläufen. Sie sind nach Bähr und Frotscher (2009) an Bewegungsinitiation, Bewegungsmodulation und Regulierung des Muskeltonus beteiligt. Läsionen in dem Bereich der Basalganglien und der funktionell assoziierten Kerngebiete (siehe oben) äußern sich durch einen Überschuss oder einen Mangel an Bewegungsimpulsen sowie in Veränderungen des Muskeltonus.

Unter den klinischen Syndromen der Basalganglienläsionen werden das Parkinson-Syndrom, das Choreaartige Syndrom, Hemiballismus und Morbus Wilson beschrieben. Karnath und Thier (2003, S.553) thematisieren auch Sprachstörungen bei Läsionen der Basalganglien. So sei es unstrittig, dass akute vasculäre Läsionen, die die linksseitigen Basalganglien betreffen, häufig zu meist vorübergehenden Aphasien führen. Die Sprachstörungen können nichtflüssig (erheblich verminderte Sprachproduktion), meist vom Typ der transkortikal-motorischen Aphasie (mit relativ gut erhaltendem Nachsprechen), oder flüssig (normale oder sogar gesteigerte Sprachproduktion) mit semantischen oder phonematischen Paraphasien (Fehlern auf Wort- bzw. Lautebene) sein.

Für den Bereich der Basalganglien wurde keine Absolutquantifizierung durchgeführt.

3.8.4.2 Cingulum, anteriorer cingulärer Kortex (ACC)

Das Cingulum, ein Faserbündel welches im Marklager des Gyrus cinguli liegt, gehört funktionell zum limbischen System. Das limbische System lässt sich in eine Vielzahl von Strukturen wie den Hippocampus, die Amygdalae, die Septumkerne und den Corpus mammillare sowie in Faserverbindungen unterteilen. Das limbische System ist von entscheidender Bedeutung für Motivations- und Gedächtnisprozesse sowie für Orientierungsreaktionen. Vor allem Amygdalae

und Septumkerne sind für die emotionale Einfärbung des Erlebens zuständig (vgl. Vossel & Zimmer, 1998).

Das Cingulum ist ein starkes System von kürzeren und längeren Fasern und zählt zu den Assoziationsfasern, die Verbindungen zwischen verschiedenen Kortexbezirken herstellen (vgl. Kahle & Frotscher, 1996). Es zieht sich als lange Assoziationsbahn wie ein Gürtel bogenförmig um den Balken (Feneis, 1998). Das anteriore (vordere) Cingulum kann als Brücke zwischen Emotionen, Verhalten und Denken beschrieben werden. Das posteriore (hintere) Cingulum ist hauptsächlich für die Verbindung zwischen Emotionen und Gedanken zuständig. Weitere Funktionen werden in der Fehlermeldung, dem Risiko- und Konfliktmanagement, der Reaktionsinhibition, der kognitiven Kontrolle, der Anpassung sowie der Mentalisierungstheorie gesehen. Das Cingulum gehört zum Papez-Kreis und leitet Erregungen innerhalb dieses Neuronenkreises weiter.

Lautenbacher und Gauggel (2004) definieren den Bereich wie folgt: „Cingulärer Kortex, Areal des limbischen System, das direkt über dem Corpus callosum an den medialen Wänden der Großhirnhemisphären liegt und dem zentrale Bedeutung bei der Integration emotionaler und kognitiver Prozesse zugewiesen wird.“

Nach Gauggel und Rathgeber (2002) ist das anteriore Cingulum an Veränderungen folgender psychischer Störungen oder Symptome beteiligt: Affektwahrnehmung, Affektive Störungen, Depersonalisation, Motorische Passivität, Konversionsstörung und Apraxie.

3.8.4.3 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)

Grobanatomisch lässt sich, nach Schandy (1988), die aus grauer Substanz bestehende Gehirnrinde (Cortex cerebri) in vier Lappen unterteilen: den Frontal- oder Stirnlappen, den Temporal- oder Schläfenlappen, den Parietal- oder Scheitellappen und den Okzipital- oder Hinterhauptslappen.

Der Frontallappen (Lobus frontalis) erstreckt sich vom vorderen Hirnpol bis zum Sulcus centralis, eine Fissur oder Furche, die den Frontallappen vom Parietallappen trennt. Nach Lautenbacher und Gauggel, (2004) ist der Frontalkortex die

Bezeichnung für alle kortikalen Strukturen, die anterior des Sulcus centralis liegen.

Der Frontallappen kann in drei Hauptteile untergliedert werden. Zu differenzieren sind der (1) motorische und (2) prämotorische Bereich (Motorkortex), die ein funktionales System zur Planung und Kontrolle von Bewegungen bilden, sowie ein (3) präfrontaler Bereich (präfrontaler Kortex), welcher hauptsächlich mit der Verhaltenssteuerung befasst ist (Bähr & Frotscher, 2009). Schon früh wurde vermutet, bedingt durch die außerordentliche Vergrößerung der präfrontalen Rinde, gegenüber beispielsweise tierischen Gehirnen, dass hier ein Gebiet psychischer Leistungen sei.

Der Frontallappen ist von Bedeutung bei der Kontrolle emotionaler Zustände und willkürlicher Aufmerksamkeit, den Augenbewegungen und der Sprachproduktion (vgl. Vossel & Zimmer, 1998). Nach Meyerhoff (2006) sind die Regionen des Frontal- und Temporallappens für oxidativen Stress und cerebrale Hypoperfusion verletzlicher als andere Gehirnbereiche.

Schädigungen in dem Bereich weisen auf Konzentrationsstörungen und extreme Ablenkbarkeit hin. Den betroffenen Personen fehlt das Gefühl für vorausschauende Planung. Im Extremfall zeigt sich dies an Perseverationen. Als klinische Zeichen von Frontalhirnläsionen werden ein deutlich reduzierter Antrieb, eine veränderte Motivationslage und eine verminderte Spontanität beschrieben. Dazu können Impulskontrollverlust, Änderungen der Affektivität und der individuellen Verhaltensmerkmale, eine vermehrte Umweltabhängigkeit sowie ein mangelndes Störungsbewusstsein kommen.

Insbesondere Schädigungen des Präfrontalen Kortex sowie der neuronalen Regelkreise mit den Basalganglien und dem Thalamus beeinträchtigen die Exekutivfunktionen. Drei Beispiele von axialen und sagittalen MRT Planungsbildern aus der Nikotin-Studie werden auf der folgenden Abbildung 3 gezeigt. Die Platzierung der Voxel ist durch weiße beziehungsweise gelbe Boxen markiert. Gezeigt werden links oben Basalganglien (BG), rechts oben Präfrontaler Kortex (DLPFC) und darunter Cingulärer Kortex (ACC).

Die folgende Abbildung 3 zeigt die Positionierung der Voxel auf MR-tomographischen Schnittbildern.

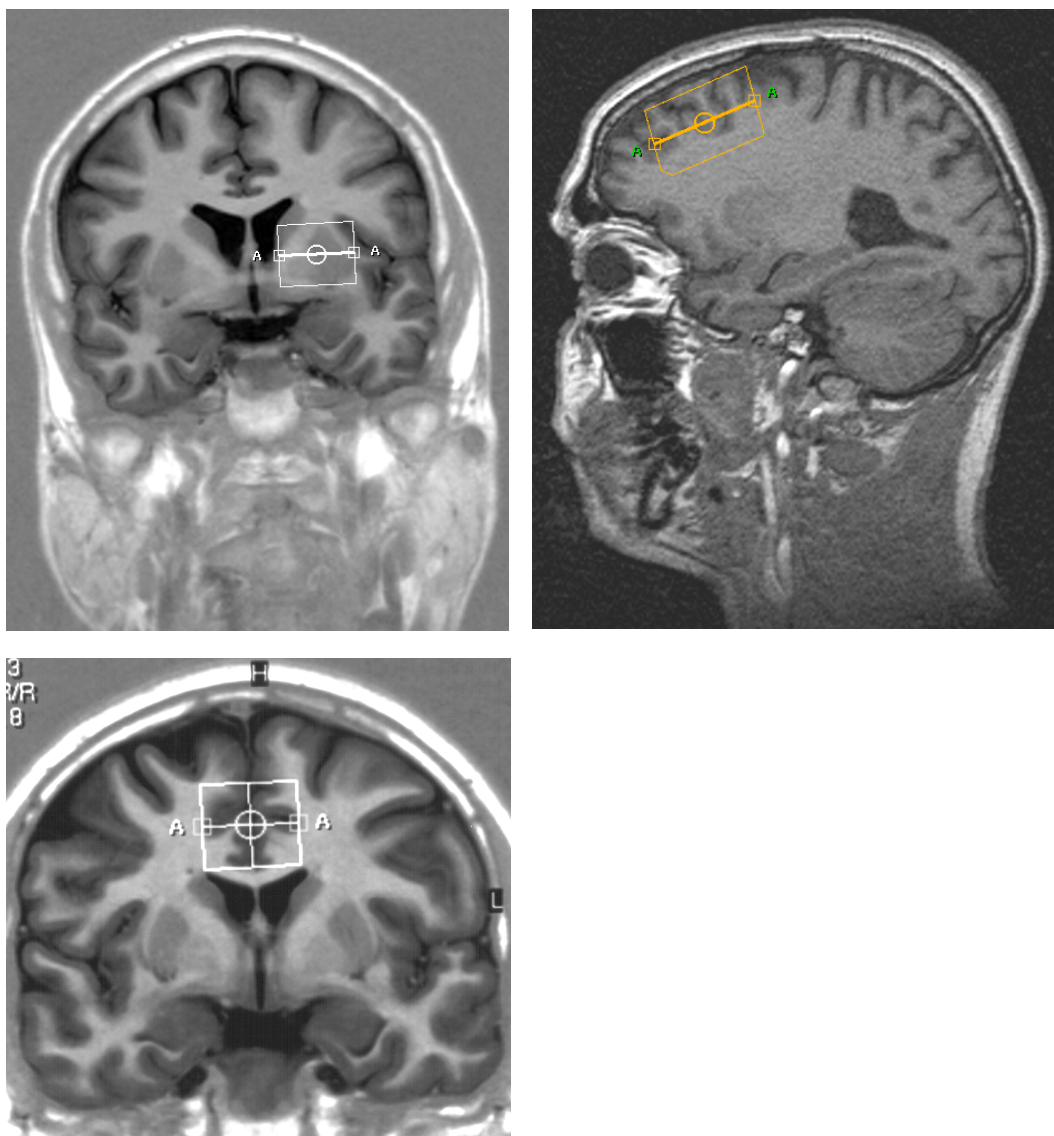


Abbildung 3 zeigt die Positionierung der spektroskopischen Zielvolumina anhand von MR-tomographischen Schnittbildern im Bereich der Basalganglien (BG), dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und im anterioren cingulären Kortex (ACC). Die Ausdehnung der spektroskopischen Zielvolumina sind durch die weißen respektive gelben Boxen markiert. (Quelle: PD Dr. W. Block, Dr. F. Träber, Arbeitsgruppe MR Biophysik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Bonn)

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Beschreibung der Gruppen

4.1.1 Merkmale der Untersuchungsteilnehmer zu T0

Insgesamt wurden 87 Personen, davon 45 Frauen und 42 Männer in die Untersuchungen zu T0 eingeschlossen. In der Kontrollgruppe sind 17 Frauen (56,7 %) und 13 Männer (43,3 %). Die Nikotingruppe setzt sich aus 21 Frauen (56,7 %) und 16 Männern zusammen (43,2 %). In der Alkoholgruppe waren mit einer Anzahl von 7 die Frauen (35 %) deutlich seltener vertreten, als die Männer (N = 13, 65 %). Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Männern und Frauen zwischen den Gruppen.

Das mittlere Alter der Gesamtgruppe betrug 41,83 Jahre (SD 8,34, Altersrange 22 bis 60 Jahre). Die Kontrollgruppe setzte sich aus 30 Probanden zusammen, die im Durchschnitt 39,23 Jahre alt waren (SD 7,93, Altersrange = 24 bis 54 Jahre). Die 37 Personen der Untersuchungsgruppe „Nikotin“ weisen ein mittleres Alter von 42,62 auf (SD 9,27; Altersrange = 22-60 Jahre). Die 20 Probanden der Alkoholgruppe hingegen waren im Durchschnitt 44,25 Jahre alt (SD 6,29, Altersrange = 32-54 Jahre) und unterscheiden sich damit in ihrer Altersstruktur signifikant von der Kontrollgruppe ($T = -2,347$, $p = .022$).

Die Mittelwertanalysen ergaben zusätzlich einen signifikanten Unterschied zwischen der Alkohol- und der Kontrollgruppe im Bildungsniveau, ermittelt über die Anzahl der Bildungsjahre ($T = 2,124$, $p = .039$). Die Alkoholgruppe hatte im Schnitt nur 14,08 Bildungsjahre (SD 2,36, Range 9 - 18 Jahre) absolviert, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die im Mittel 15,62 Bildungsjahre (SD 2,43, Range 12-18) gegeben hatte. Zwischen der Kontroll- und der Alkoholgruppe bestand zudem ein Unterschied im Ausgangswert des Beck Depressionsinventars ($T = -3,307$, $p = .002$). Die Alkoholgruppe gab einen im Mittel signifikant höheren Wert an ($M = 6,15$, $SD = 5,37$) als die Kontrollgruppe ($M = 2,33$, $SD = 2,75$). Die Nikotingruppe ($M = 35,43$, $SD = 5,31$) hingegen zeigt eine signifikant höhere Zustandsangst (STAI, state, $T = -2,623$, $p = .011$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($M = 32,33$, $SD = 4,11$).

Einen vergleichenden Überblick der drei Untersuchungsgruppen bezogen auf die soziodemographischen Daten, die Anzahl der Bildungsjahre und Befindlichkeitswerte liefert die folgende Tabelle.

Tabelle 13 T0: Merkmale der Untersuchungsteilnehmer

Parameter	Kontrollgruppe N = 30	Nikotingruppe N = 37	Alkoholgruppe N = 20
Geschlecht	17 Frauen (56,7 %) 13 Männer (43,3 %)	21 Frauen (56,8 %) 16 Männer (43,2 %)	7 Frauen (35,0 %) 13 Männer (65,0 %)
Alter in Jahren*	39,23 ± 7,79 (24 – 54)	42,62 ± 9,27 (22 – 60)	44,25 ± 6,29 (32 – 54) (p = .002 zur Kontrollgruppe)
Bildungsjahre *	15,62 ± 2,43 (12 – 18)	15,21 ± 2,34 (N = 34) (12 – 18)	14,08 ± 2,63 * (9 – 18) (p = .039 zur Kontrollgruppe)
WST IQ	106,37 ± 9,74 (88 – 125)	106,95 ± 8,87 (90 – 125)	107,35 ± 12,75 (90 – 129)
STAI „state“ *	32,33 ± 4,11 (25 – 41)	35,43 ± 5,31 * (20 – 45) (p = .011 zur Kontrollgruppe)	35,40 ± 7,73 (23 – 58)
STAI „trait“ *	33,20 ± 6,47 (22 – 48)	36,22 ± 8,29 (21 – 55)	38,85 ± 9,32 (21 – 58) (p = .015 zur Kontrollgruppe)
BDI *	2,33 ± 2,75 (0 – 9)	3,68 ± 3,31 (0 – 15)	6,15 ± 5,37 * (0-18) (p = .002 zur Kontrollgruppe)

± Vor dem Zeichen steht ein Mittelwert, dahinter die Standardabweichung.

p P-Wert, Fettdruck gibt einen Verweis auf signifikante Ergebnisse.

* Die Prüfung der Mittelwertsunterschied war signifikant. Alle anderen Vergleiche waren nicht bedeutsam.

N Anzahl

Keiner der 30 Probanden der **Kontrollgruppe** gibt einen aktuellen Konsum von Nikotin an. Alle Probanden erreichen den Wert 0 im Fagerströmtest (siehe 3.6.5). Insgesamt neun Personen berichten einen Konsum von Zigaretten in der Vergangenheit. Es besteht seit mindestens einem Jahr Abstinenz. Der Konsum bewegte sich zwischen 0-20 Zigaretten/d. Zwölf der 30 Probanden geben an, keinen Alkohol zu konsumieren. Für die 18 restlichen Personen trifft ein Konsum zwischen keinem und 85,6 Gramm Alkohol in der Woche zu. Das bedeutet im Mittel 22,56 (SD = 25,85) Gramm. In der Einheit Standarddrinks erfasst sind dies 0,32 Drinks (SD = 0,37) täglich.

Die 37 Probanden der **Nikotingruppe** erreichen einen mittleren Fagerströmwert von 5,31 (SD = 1,47). Sie schätzen sich bezogen auf ihr Abhängigkeitsverhalten auf einer Skala von 0-10 zwischen drei und acht ein. Der tägliche Zigarettenkonsum liegt im Mittel bei 21,06 Zigaretten (SD = 5,93). Die Band-

breite liegt zwischen 11 und 38 Zigaretten. Aus den Angaben lässt sich ein lifetime-Konsum von 9719,96 Schachteln Zigaretten errechnen (SD = 5186,42). Die absolute Anzahl bewegt sich zwischen 1728,95 und 22188,16 Schachteln über die Lebensspanne. Das Alter bei Konsumbeginn wird im Mittel mit 17,82 Jahren (SD = 4,65) angegeben und variiert zwischen 14 und 34 Jahren.

Neun Probanden geben an, keinen Alkohol zu trinken. So ergibt sich ein Umfang von 0 bis 224 Gramm Alkohol pro Woche, im Mittel 58,91 (SD = 63,39) Gramm. In Standarddrinks umgerechnet sind dies 0,84 drinks/d (SD = 0,90), die insgesamt zwischen 0,18 und 3,20 drinks/d variieren. Das Alter bei Konsumbeginn wird im Mittel mit 18,03 Jahren (SD = 3,55) angegeben und variiert zwischen 14 und 25 Jahren. Die Nikotingruppe unterscheidet sich in ihrem Alkoholkonsum signifikant von der Kontrollgruppe.

Von den 20 Probanden der **Alkoholgruppe** geben 13 einen aktuellen Konsum von Nikotin an. Diese Angaben stimmen mit einer Statistik im Jahrbuch Sucht (2010) überein: Personen, die stationär wegen der Hauptdiagnose Alkoholabhängigkeit behandelt werden, erfüllen zusätzlich zu 70,2 Prozent die Diagnose Tabakabhängigkeit.

Drei Personen haben in der Vergangenheit vor mehr als einem Jahr zuletzt geraucht. Im Fagerströmtest erreicht die Gruppe im Mittel 4,18 (SD 3,45). Insgesamt variiert der Messbereich zwischen 1 und 10. Die Probanden rauchen im Mittel 26,45 Zigaretten pro Tag (SD = 13,36). Die Anzahl variiert von 8 bis 60 Zigaretten/d. Das Alter bei Nikotinkonsumbeginn liegt im Mittel bei 17,50 Jahren (SD = 2,54) und variiert zwischen 11 und 23 Jahren.

Der wöchentliche Alkoholkonsum wird zwischen 280 und 1680 Gramm angegeben. Dies ergibt ein Mittel von 819,05 Gramm Alkohol pro Woche (SD = 375,96). In Standarddrinks veranschaulicht sind dies 11,70 drinks pro Tag (SD = 5,37) beziehungsweise ein Konsum zwischen 4 und 24 drinks pro Tag. Bezogen auf die über die Lebensspanne konsumierte Menge ergab sich im Mittel 1093,64 Kilogramm (SD = 767,54). Die absoluten Werte liegen zwischen 72,80 und 2778,05 Kilogramm reinem Alkohol. Das Alter bei Konsumbeginn wird im Mittel mit 20,75 Jahren (SD = 9,17) angegeben und variiert zwischen 15

und 44 Jahren. Der Konsum unterscheidet sich signifikant von der Kontroll- und Nikotingruppe. Alle Konsumangaben der Untersuchungsgruppen verdeutlichen die Tabellen 14 und 15.

Tabelle 14: T0: Nikotinkonsum-Parameter der Untersuchungsteilnehmer

Nikotinkonsum	Kontrollgruppe N = 30	Nikotingruppe N = 37	Alkoholgruppe N = 20
Nikotinkonsum aktuell	N = 0	N = 37	N = 13
Ehemaliger Konsum > 1 Jahr	N = 9	N = 0	N = 3
Anzahl der Zigaretten pro Tag *	8,89 ± 7,49 (2 – 20) <i>früher</i>	21,06 ± 5,93 (11 – 38) (p < .001 zur Kontrollgruppe)	26,45 ± 13,36 (8 – 60) (p < .001 zur Kontrollgruppe)
Packs pro Tag # *	0,47 ± .39 (0,11 – 1,05) <i>früher</i>	1,11 ± .31 (0,58 – 2,0) (p < .001 zur Kontrollgruppe)	1,39 (0,42 – 3,16) (p = .001 zur Kontrollgruppe)
Packs lifetime *	1152,63 ± 1454,02 (76,84 – 3842,11) <i>früher</i>	9719,96 ± 5186,42 (1728,95 – 22188,16) (p < .001 zur Kontrollgruppe)	12715,66 ± (1921,05 – 40342,11) (p < .001 zur Kontrollgruppe)
Alter bei Konsumbeginn (tgl. Konsum von Nikotin)	20,11 ± 5,67 (14 – 33)	17,82 ± 4,65 (14 – 34)	17,50 ± 2,54 (11 – 23)
Anzahl der Konsumjahre Nikotin *	5,27 ± 4,8 (0 – 15)	24,22 ± 9,51 (5 – 40) (p < .001 zur Kontrollgruppe)	23,19 ± 9,5 (6 – 41) (p < .001 zur Kontrollgruppe)
Fagerströmwert	0	5,31 ± 1,47 (3 – 8)	4,18 ± 3,45 (1 – 10)

± Vor dem Zeichen steht ein Mittelwert, dahinter die Standardabweichung.

p P-Wert

* Die Prüfung der Mittelwertsunterschied war signifikant. Alle anderen Vergleiche waren nicht bedeutsam.

Pro Zigarettschachtel/Pack wird die Anzahl von 19 Zigaretten berechnet. Diese Anzahl ist seit 2009 vom Gesetzgeber vorgegeben worden. Schwankungen der Packungsgröße in den vergangenen Jahrzehnten werden nicht berücksichtigt. Es handelt sich hier um keine absolute Zahl sondern um einen Näherungswert zur Vergleichbarkeit der Gruppen.

N Anzahl

Tabelle 15: T0: Alkoholkonsum-Parameter der Untersuchungsteilnehmer

Alkoholkonsum	Kontrollgruppe N = 30	Nikotingruppe N = 37	Alkoholgruppe N = 20
Typischer Alkoholkonsum pro Woche in den letzten sechs Monaten in Gramm*	22,56 ± 25,85 (0 – 85,6) 12 TN geben an, keinen Alkohol zu konsumieren.	58,91 ± 63,39 (0-224) (p = .003 zur Kontrollgruppe) 9 TN geben an keinen Alkohol zu konsumieren.	819,05 ± 375,96 (280 – 1680) (p < .001 zur Kontroll- und Nikotingruppe)
Alkoholkonsum in der Woche vor der Untersuchung in Gramm *	42,74 ± 47,35 (0 – 168) 7 TN geben an, keinen Alkohol konsumiert zu haben	54,67 ± 51,22 (0-165) 8 TN geben an, keinen Alkohol konsumiert zu haben	816,00 ± 383,17 (196 - 1680) (p < .001 zur Kontroll- und Nikotingruppe)
Alkoholkonsum/Monat (typisch) in Gramm *	96,69 ± 110,79 (0 – 366,86)	252,45 ± 271,67 (0 – 960,00) (p = .059 zur Kontrollgruppe)	3510,21 ± 1611,27 (1200 – 7200)
Drinks pro Tag (berechnet aus typische Woche/7/10g)*	0,32 ± 0,37 (0,17 – 1,22)	0,84 ± 0,90 (0,18 – 3,20) (p = .003 zur Kontrollgruppe)	11,70 ± 5,37 (4,00 – 24,00) (p < .001 zur Kontroll- und Nikotingruppe)
Konsum über alle Jahre in Kilogramm *	23,64 ± 28,79 (0 - 93,48)	73,93 ± 78,84 (0 – 316,68) (p = .001 zur Kontrollgruppe)	1093,64 ± 767,54 (72,80 – 2778,05) (p < .001 zur Kontroll- und Nikotingruppe)
Jeglicher Gebrauch von Alkohol: Jahre des Gebrauchs insgesamt *	19,02 ± 8,97 (1 – 32)	24,53 ± 9,08 (6 – 41) (p = .024 zur Kontrollgruppe)	23,50 ± 10,84 (5 – 53)
onset Alkoholkonsum (Lebensalter minus jeglicher Gebrauch von Alkohol in Jahren) 9 missings	20,52 ± 6,55 (14 – 42)	18,03 ± 3,55 (14 – 25)	20,75 ± 9,17 (15 – 44)

± Vor dem Zeichen steht ein Mittelwert, dahinter die Standardabweichung.

p P-Wert

* Die Prüfung der Mittelwertsunterschied war signifikant. Alle anderen Vergleiche waren nicht bedeutsam.

ooo 1 Drink = 10g reiner Alkohol (Ethanol)

N Anzahl

Komorbidität

Neben der Abhängigkeitserkrankung lassen sich bei Rauchern und Trinkern häufig weitere Störungen diagnostizieren. Somit sind Doppeldiagnosen zu erwarten. Die folgenden beiden Tabellen zeigen für die drei Gruppen, welche aktuellen und welche lifetime Diagnosen erfüllt sind.

Tabelle 16: T0 Erfüllung der Kriterien für psychische Störungen

Parameter	Kontrollgruppe N = 30	Nikotingruppe N = 37	Alkoholgruppe N = 20
Diagnosen			
Substanzabhängigkeit lifetime für Nikotin bzw. Alkohol erfüllt	0	37	20
Aktuelle psychiatrische Störung: Die aktuellen Diagnosen beziehen sich auf phobische Störungen	4	3	1
Lebenszeitprävalenz psychiatrische Störung	7	10	4

Die Lebenszeitprävalenz für die psychiatrischen Diagnosen wird in der folgenden Tabelle den Ausprägungen zugeordnet.

Tabelle 17: T0 Aufstellung der Lifetime Diagnosen

Parameter	Kontrollgruppe N = 30	Nikotingruppe N = 37	Alkoholgruppe N = 20
Diagnosen			
Majore depressive Episode	2	7	2
Frühere manische o. hypomanische Episode		1	
Generalisierte Angststörung	1	1	---
Anorexie	---	2	1
Zwangsstörung	---	---	1
Dysthymie	1	---	---
Spezifische Phobie	3	---	---

Doppeldiagnosen und damit Doppelnennungen für eine Person sind möglich.

In einer Studie zu Abhängigkeitserkrankungen ist mit einem erhöhten Drop-Out bei den Probanden zu rechnen, da die geforderte Abstinenz nicht aufrechterhalten werden kann (siehe dazu 3.1). Bei der unbegleiteten Entwöhnung von Alkohol wird von etwa 80 Prozent Rückfälligkeit ausgegangen. In der vorliegenden Studie sind die Zahlen wohl wegen der hochfrequenten, engmaschigen Betreuung und der gruppentherapeutischen Behandlung geringer. Trotzdem hat sich die Gruppenzusammensetzung verändert und wird im Folgenden Kapitel dargestellt.

4.1.2 Merkmale der Untersuchungsteilnehmer zu T1

Von den insgesamt 87 Personen der Untersuchung zu T0 nehmen zum zweiten Messzeitpunkt, sechs Monate später, noch insgesamt 62 Personen teil.

Die Gesamtgruppe besteht zu 50 Prozent aus Frauen und zu 50 Prozent aus Männern. In der Kontrollgruppe befinden sich insgesamt 23 Probanden, davon 14 Frauen (60,9 %) und 9 Männer (39,1 %). Die Nikotingruppe war mit 29 Personen besetzt, 15 Frauen (51,7 %) und 14 Männer (48,3 %). In der Alkoholgruppe, die aus 20 Probanden bestand, sind die Frauen mit einer Anzahl von 2 (20 %) weiterhin deutlich seltener vertreten, als die Männer (N = 10, 80 %). Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Männern und Frauen zwischen den Gruppen. In der Alkoholgruppe befinden sich stärker geschädigte Probanden in der Stichprobe. Bei ihnen besteht im Mittel eine längere Konsum-

dauer in Jahren, zusätzlich geben sie den Konsum von größeren Kilogramm-Mengen Alkohol seit Konsumbeginn an. In Bezug auf die Trinkmenge pro Tag, das Alter und Geschlecht bestehen keine Unterschiede.

Das mittlere Alter der Gesamtgruppe betrug 39,24 Jahre (SD = 8,16, Altersrange 22 bis 60 Jahre). Das Alter der Kontrollgruppe war im Durchschnitt 40,82 Jahre (SD = 7,56, Altersrange = 26 bis 54 Jahre). Die Untersuchungsgruppe „Nikotin“ wies ein mittleres Alter von 43,31 (SD = 8,78, Altersrange = 22 bis 60 Jahre) auf. Die Alkoholgruppe hingegen ist im Durchschnitt 47,50 Jahre alt (SD = 5,76, Altersrange = 38 bis 54 Jahre) und unterscheidet sich damit in ihrer Altersstruktur signifikant von der Kontrollgruppe ($T = -2,611$, $p = .014$).

Die Mittelwertanalysen ergaben zusätzlich einen signifikanten Unterschied zwischen der Alkohol- und der Kontrollgruppe im Bildungsniveau, ermittelt über die Anzahl der Bildungsjahre ($T = 2,560$, $p = .017$). Die Alkoholgruppe hatte im Schnitt nur 13,08 Bildungsjahre (SD = 1,78, Range 12 bis 18 Jahre) absolviert, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die im Mittel 15,68 Bildungsjahre (SD = 2,41, Range 12 bis 18) angegeben hatte.

Tabelle 18 veranschaulicht die Unterschiede in den soziodemographischen zwischen den Gruppen zum zweiten Messzeitpunkt.

Tabelle 18: T1: Überblick über die Merkmale der Untersuchungsteilnehmer

Parameter	Kontrollgruppe N = 23	Nikotingrouppe N = 29	Alkoholgruppe N = 10
Geschlecht	14 Frauen (60,9 %) 9 Männer (39,1 %)	15 Frauen (51,7 %) 14 Männer (48,3 %)	2 Frauen (20,0 %) 8 Männer (80,0 %)
Alter in Jahren	40,30 ± 7,81 (26 – 54)	43,31 ± 8,78 (22 – 60)	47,50 ± 5,76 * (38 – 54)
Bildungsjahre	15,74 ± 2,43 (12 – 18)	15,27 ± 2,31 (12 – 18)	13,80 ± 1,78 * (12 – 18)
WST IQ	107,57 ± 9,98 (88 – 125)	108,36 ± 9,62 (93 – 125)	111,40 ± 12,73 (90 – 129)
STAI „state“	32,65 ± 8,71 (25 – 41)	35,48 ± 9,04 (20 – 45)	34,50 ± 8,76 (23 – 58)
STAI „trait“	33,22 ± 10,50 (23 – 48)	34,07 ± 8,15 (21 – 55)	32,60 ± 9,52 (21 – 58)
BDI *	1,61 ± 2,25 (0 – 9)	3,97 ± 5,44 (0 – 15)	4,22 ± 5,61 (0-18)

± Vor dem Zeichen steht der Mittelwert, dahinter die Standardabweichung.

* = Unterschied ist jeweils signifikant zur Kontrollgruppe.

% Prozentwerte zur Verdeutlichung der absoluten und relativen Häufigkeiten.

Die Angaben zu den Konsumwerten vor Studieneinschluss haben sich über die Drop- Outs in den Gruppen verändert. Wie die Probanden ihre Konsumwerte vor Abstinenzbeginn angegeben haben, zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 19: T1: Angaben zum Konsum von Nikotin und Alkohol vor Abstinenzbeginn

Nikotinkonsum	Kontrollgruppe N = 23	Nikotingrouppe N = 29	Alkoholgruppe N = 10
Anzahl der Zigaretten pro Tag	8,00 ± 8,23 (2 – 20) <i>früher</i>	21.82 ± 6,05 * (11 – 38)	26.55 ± 16.59 * (8 – 60)
Packs pro Tag #	0,42 ± .43 (0.11 – 1.05) <i>früher</i>	1,15 ± .32 (0,58 – 2,0)	1,40 * (0,42 – 3,16)
Packs lifetime	1008,55 ± 1544,60 <i>früher</i> (76,84 – 3842,11)	10345,55 ± 5218,40 (1728,95 – 22188,16)	14220,59 ± 12621,23 * (1921,05 – 40342,11)
Alter bei Konsumbeginn (tgl. Konsum von Nikotin)	20.11 ± 5.67 (14 - 33)	17.82 ± 4.65 (14 – 34)	17.50 ± 2.54 (11 – 23)
Anzahl der Konsumjahre Nikotin	4,22 ± 4,8 (0 – 10) N = 8	24,69 ± 8,94 * (5 – 40)	24,40 ± 11,01 * (6 – 41)
Fagerströmwert *	0	5,36 ± 1,34 (3 – 8)	4,67 ± 3,57 (1 – 10)

Tabelle 20: T1: Angaben zum Konsum von Nikotin und Alkohol vor Abstinenzbeginn

Alkoholkonsum	Kontrollgruppe N = 23	Nikotingrouppe N = 29	Alkoholgruppe N = 10
Alkoholkonsum in der Woche vor der Untersuchung in Gramm	41.64 ± 40,87 (0 – 165) 7 TN geben an, keinen Alkohol konsumiert zu haben	59.49 ± 52,62 (0-165) 6 TN geben an, keinen Alkohol konsumiert zu haben	160 N = 1
<i>Typischer</i> Alkoholkonsum pro Woche in den letzten 6 Monaten (in Gramm)	21,95 ± 22,83 (0 – 85,6) 7 TN geben an, keinen Alkohol zu konsumieren.	66,20 ± 66,17 (0-210) 6 TN geben an keinen Alkohol zu konsumieren.	844,30 ± 373,96 * (280 – 1344)
Alkoholkonsum/Monat (<i>typisch</i>) in Gramm *	135,51 ± 167,73 (0 – 660,00)	235,99 ± 211,28 (0 – 660,00)	320 N = 1
Drinks pro Tag (berechnet aus <i>typische</i> Woche/7/10g) *	0,31 ± 0,33 (0,17 – 1,22)	0,95 ± 0,95 (0,18 – 3,20)	12,06 ± 5,34 (4,00 – 19,20)
Konsum über alle Jahre in Kilogramm *	23,26 ± 27,36 (0 - 93,48)	83,17 ± 80,67 (0 – 316,68)	1259,80 ± 862,41 (72,80 – 2778,05)
Jeglicher Gebrauch von Alkohol: Jahre des Gebrauchs insgesamt	20,19 ± 9,00 (1 – 32)	25,28 ± 9,37 (6 – 41)	26,60 ± 13,01 (5 – 53)

± Vor dem Zeichen steht ein Mittelwert, dahinter die Standardabweichung.

* P-Wert, Unterschied ist jeweils signifikant zur Kontrollgruppe.

k. A. keine Angaben.

°°° 1 Drink = 10g reiner Alkohol (Ethanol)

Pro Zigaretenschachtel/Pack wird die Anzahl von 19 Zigaretten berechnet. Diese Anzahl ist seit 2009 vom Gesetzgeber vorgegeben worden. Schwankungen der Packungsgröße in den vergangenen Jahrzehnten werden nicht berücksichtigt. Es handelt sich hier um keine absolute Zahl sondern um einen Näherungswert zur Vergleichbarkeit der Gruppen.

Die folgende Tabelle zeigt für die drei Gruppen welche aktuellen und welche lifetime Diagnosen vor Studieneinschluss erfüllt waren.

Tabelle 21: T1: Erfüllung der Kriterien für psychische Störungen vor Abstinenzbeginn

Diagnosen	Kontrollgruppe N = 23	Nikotingruppe N = 29	Alkoholgruppe N = 10
Aktuelle psychiatrische Störung: Die aktuellen Diagnosen beziehen sich auf phobische Störungen	1	2	1
Lebenszeitprävalenz psychiatrische Störung	4	8	2

4.2 Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese 1

Überprüft wurde die Hypothese, dass sich die Untersuchungsgruppen Nikotin und Alkohol signifikant von der Kontrollgruppe und voneinander unterscheiden.

Die Probanden der Nikotingruppe werden der Einfachheit halber weiterhin Raucher genannt, obwohl sie zu beiden Messzeitpunkten angeben, keine aktiven Raucher mehr zu sein. Ebenso werden die Probanden der Alkoholgruppe weiterhin als Trinker bezeichnet.

Zwei der drei Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Alters und der Bildungsjahre. Die Trinker sind im Mittel älter und haben weniger Bildung genossen als die Nichttrinker. Um sich daraus ergebende mögliche Einflüsse auf die abhängige Variable auszuschließen, werden das Alter und die Bildungsjahre als Kovariate berücksichtigt. Die Eingangsuntersuchungen (T0) fanden im Mittel nach $11,41 \pm 4,37$ (SD) Tagen statt.

Die Gruppenunterschiede wurden mittels multivariater Kovarianzanalyse (MANCOVA) ermittelt. Die Effektstärken konnten nicht berechnet werden, da das Statistikprogramm (siehe 2.3) zu den adjustierten Means der MANCOVA Standardfehler ausgibt und keine Standardabweichungen, die zur Berechnung der Effektstärke benötigt werden. Eine manuelle Berechnung adjustierter Standardabweichungen war nicht möglich.

Einen Überblick gibt Tabelle 22. Die Ergebnisse werden im Folgenden für alle Gruppenvergleiche dargestellt.

Tabelle 22: Neuropsychologische Daten: Ergebnisse der Kontraste nach MANCOVAs zu den Baseline- und Verlaufsuntersuchungen mit den Kovariaten Alter und Bildungsjahre

	Baselineuntersuchung = T0				Verlaufsuntersuchung d.h. Gruppen nach sechs Monaten (T1)			
	Nichtraucher Nichttrinker N = 30 M (SF)	Raucher N = 34 M (SF)	Trinker N = 20 M (SF)	Signifikanz	Nichtraucher Nichttrinker N = 23 M (SF)	Abstinente Raucher N = 27 M (SF)	Abstinente Trinker N = 10 M (SF)	Signifikanz
TMT-A	26,24 ± 1,44	29,09 ± 1,33	31,54 ± 1,78	(a) $p = .150$ (b) $p = .027$ (c) $p = .273$	25,55 ± 1,47	24,09 ± 1,34	30,33 ± 2,35	(a) $p = .474$ (b) $p = .097$ (c) $p = .024$
TMT-B	61,37 ± 3,66	62,31 ± 3,37	75,82 ± 4,53	(a) $p = .850$ (b) $p = .022$ (c) $p = .024$	63,90 ± 4,55	62,46 ± 4,11	78,69 ± 7,12	(a) $p = .815$ (b) $p = .095$ (c) $p = .054^*$
Rey copy	32,20 ± 0,54	32,30 ± 0,49	32,22 ± 0,66	(a) $p = .892$ (b) $p = .983$ (c) $p = .922$	32,17 ± 0,60	32,19 ± 0,55	32,10 ± 0,95	(a) $p = .265$ (b) $p = .239$ (c) $p = .677$
Rey recall	19,84 ± 1,09	18,31 ± 1,01	19,49 ± 1,35	(a) $p = .306$ (b) $p = .845$ (c) $p = .485$	21,06 ± 1,29	21,17 ± 1,16	21,18 ± 2,02	(a) $p = .171$ (b) $p = .945$ (c) $p = .342$
Buchstaben Zahlen	11,69 ± 0,41	11,59 ± 0,37	11,75 ± 0,50	(a) $p = .854$ (b) $p = .931$ (c) $p = .800$	11,99 ± 0,44	12,81 ± 0,40	12,04 ± 0,69	(a) $p = .986$ (b) $p = .947$ (c) $p = .934$
Zahlen- Symbol Test	64,08 ± 1,86	57,50 ± 1,71	55,07 ± 2,30	(a) $p = .011$ (b) $p = .004$ (c) $p = .399$	64,62 ± 2,13	61,38 ± 1,93	59,76 ± 3,34	(a) $p = .950$ (b) $p = .963$ (c) $p = .998$
Wortflüssigkeit richtige	38,17 ± 1,50	35,77 ± 1,38	38,29 ± 1,85	(a) $p = .241$ (b) $p = .962$ (c) $p = .279$	42,79 ± 1,80	35,78 ± 1,62	40,99 ± 2,81	(a) $p = .005$ (b) $p = .604$ (c) $p = .114$
Wortflüssigkeit falsche	1,85 ± 0,46	2,16 ± 0,42	2,05 ± 0,57	(a) $p = .617$ (b) $p = .793$ (c) $p = .870$	1,39 ± 0,47	2,23 ± 0,42	0,50 ± 0,74	(a) $p = .192$ (b) $p = .324$ (c) $p = .047$
Logische Geschichte	36,17 ± 0,95	33,49 ± 0,88	31,07 ± 1,18	(a) $p = .041$ (b) $p = .002$ (c) $p = .104$	32,78 ± 1,47	32,53 ± 1,33	30,57 ± 2,31	(a) $p = .898$ (b) $p = .436$ (c) $p = .467$

M = adjustierte means, SF = Standardfehler, * = Tendenz zur Signifikanz, TMT-A und B = Trail making test Version A und B,

(a) = Raucher zu Nichtrauchern, (b) = Trinker zu Nichttrinkern, (c) = Raucher zu Trinkern.

4.2.1 Vergleiche Kontrollgruppe vs. Nikotingruppe zu T0

4.2.1.1 Neuropsychologische Ergebnisse

Trail-Making Test A: Die Raucher zeigen keine langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit als die Nichtraucher ($p = .150$).

Trail-Making Test B: Die Werte der visomotorischen Geschwindigkeit der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p = .850$).

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy: Der Test Rey-Osterrieth Complexe Figur copy dient der Erfassung der visuo-konstruktiven Fähigkeiten. Die Raucher unterscheiden sich nicht signifikant von den Nichtrauchern ($p = .892$).

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall: Der Test Rey-Osterrieth Complexe Figur recall dient der Erfassung der visuellen Gedächtnisfunktionen. Die Raucher zeigen keine signifikant schlechteren Leistungen als die Nichtraucher ($p = .306$).

Buchstaben-Zahlen Test: Der Buchstaben-Zahlen Test ist ein Maß für Arbeitsgedächtnisleistungen. Die Raucher und Nichtraucher unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Leistungen ($p = .854$) voneinander.

Zahlen-Symbol Test: Der Zahlen-Symbol Test ist ein Maß für die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit sowie die Konzentrationsfähigkeit. Die Raucher ($57,50 \pm 1,71$) demonstrieren hier signifikant schlechtere Leistungen als die Nichtraucher ($64,08 \pm 1,86$, $p = .011$).

Wortflüssigkeitstest Richtige und Falsche. Der Wortflüssigkeitstest ist ein Maß für verbale exekutive Funktionen.

Test auf Richtige: Die Raucher zeigen kein signifikant schlechteres Assoziations- und Wortfindungsvermögen als die Nichtraucher ($p = .241$).

Test auf Falsche: Die Raucher unterscheiden sich nicht signifikant in der Produktion von falschen Assoziationen ($p = .617$) von den Nichtrauchern.

Logische Geschichte: Der Test ist ein Maß für Gedächtnisleistungen. Die Raucher ($33,49 \pm 0,88$) unterscheiden sich signifikant in der logischen Reproduktion von den Nichtrauchern ($36,17 \pm 0,95$, $p = .041$).

4.2.1.2 Magnetresonanztomographische Ergebnisse

Die Nikotingruppe wird durch Mittelwertvergleiche mit der Kontrollgruppe auf bedeutsame Unterschiede verglichen. Die Einganguntersuchungen fanden im Mittel nach $11,41 \pm 4,37$ (SD) Tagen statt.

(1) *Basalganglien* (BG): Keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen den Rauchern und Nichtrauchern.

(2) *Cingulum* (ACC): Im Cingulum sind die Werte der Raucher von NAA ($p = .015$) signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe.

(3) *Frontal* (DLPFC): Im frontalen Kortex sind die Werte für Cholin ($p = .008$) und Cholin/tKreatin ($p = .039$) signifikant niedriger als die der Nichtraucher. Die Konzentration von NAA/Cholin ist signifikant höher ($p = .017$).

4.2.2 Vergleiche Kontrollgruppe vs. Alkoholgruppe zu T0

4.2.2.1 Neuropsychologische Ergebnisse

Trail-Making Test A: Die Trinker ($31,54 \pm 1,78$) weisen im TMT A signifikant stärkere Beeinträchtigungen im Vergleich zu den Nichttrinkern ($26,24 \pm 1,44$) auf ($p = .027$). Die Trinker demonstrieren zum ersten Messzeitpunkt somit eine langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit als die Nichttrinker.

Trail-Making Test B: Auch im TMT B zeigen die Trinker ($75,82 \pm 4,53$) signifikant schlechtere Leistungen in den visuell-motorischen Fähigkeiten als die Nichttrinker ($61,37 \pm 3,66$, $p = .022$).

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy: Der Test Rey-Osterrieth Complexe Figur copy dient der Erfassung der visuo-konstruktiven Fähigkeiten. Die Trinker unterscheiden sich nicht signifikant von den Nichttrinkern ($p = .983$) in diesen Fähigkeiten.

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall: Der Test Rey-Osterrieth Complexe Figur recall dient der Erfassung der visuellen Gedächtnisfunktionen. Die Trinker zeigen keine signifikant schlechteren Leistungen als die Nichttrinker ($p = .845$) bei den visuellen Gedächtnisfunktionen.

Buchstaben-Zahlen Test: Der Buchstaben-Zahlen Test ist ein Maß für Arbeitsgedächtnisleistungen. Die Trinker und Nichttrinker unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Leistungen ($p = 0,931$) voneinander.

Zahlen-Symbol Test: Der Zahlen-Symbol Test ist ein Maß für die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit sowie die Konzentrationsfähigkeit. Die Trinker ($55,07 \pm 2,30$) demonstrieren hier signifikant schlechtere Leistungen als die Nichttrinker ($64,08 \pm 1,86$, $p = .004$).

Wortflüssigkeitstest Richtige und Falsche. Der Wortflüssigkeitstest ist ein Maß für verbale exekutive Funktionen.

Richtige: Die Trinker zeigen kein signifikant schlechteres Assoziations- und Wortfindungsvermögen als die Nichttrinker bei der Produktion von richtigen Wörtern ($p = .962$).

Falsche: Die Trinker unterscheiden sich nicht signifikant in der Produktion von falschen Assoziationen ($p = .793$) von den Nichttrinkern.

Logische Geschichte: Der Test ist ein Maß für Gedächtnisleistungen. Die Trinker ($31,07 \pm 1,18$) unterscheiden sich signifikant in der logischen Reproduktion von den Nichttrinkern ($36,17 \pm 0,95$, $p = .002$). Die Trinker zeigen schlechtere Leistungen.

4.2.2.2 Magnetresonanztomographische Ergebnisse

(1) *Basalganglien* (BG): Keine signifikanten Unterschiede zwischen Trinkern und Nichttrinkern in den Konzentrationen aller Metaboliten.

(2) *Cingulum* (ACC): Keine bedeutsamen Unterschiede in den Metaboliten zwischen Trinkern und Nichttrinkern.

(3) *Frontal* (DLPFC): Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trinkern und den Nichttrinkern.

4.2.3 Vergleiche Nikotingruppe vs. Alkoholgruppe zu T0

4.2.3.1 Neuropsychologische Ergebnisse

Es zeigen sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Rauchern und Trinkern in den Ergebnissen der Tests: TMT A ($p = .273$), Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy ($p = .922$) und recall ($p = .485$), Buchstaben-Zahlen Test ($p = .800$), Zahlen Symbol Test ($p = .399$), Wortflüssigkeitstest Richtige ($p = .279$) und Falsche ($p = .870$), Logische Geschichte ($p = .104$).

Der Unterschied in der Verarbeitungsgeschwindigkeit im TMT B ist signifikant ($p = .024$). Die Trinker benötigen mehr Zeit bei der visuellen Suche und bei der motorischen Verarbeitung als die Raucher.

4.2.3.2 Magnetresonanztomographische Ergebnisse

(1) *Basalganglien* (BG): Die Trinker unterscheiden sich nicht signifikant in den Konzentrationen der Metaboliten von den Rauchern.

(2) *Cingulum* (ACC): Es finden sich keine signifikant geringeren Konzentrationen.

(3) *Frontal* (DLPFC): Im Bereich des frontalen Kortex zeigen sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen Rauchern und Trinkern.

Die Ergebnisse der MRS Untersuchungen werden in den folgenden Tabellen getrennt nach den Hirnregionen dargestellt.

Tabelle 23: MRS Daten: Ergebnisse der Kontraste nach signifikanten MANCOVAs zu den Baseline- und Verlaufsuntersuchungen mit den Kovariaten Alter und Bildungsjahre

Basalganglien (BG)				Verlaufsuntersuchung T1 Kontrollgruppe wird mit den Ausgangswerten von T0 berücksichtigt				
Baselineuntersuchung T0								
	Nichtraucher Nichttrinker N = 28 M (SF)	Raucher N = 30 M (SF)	Trinker N = 20 M (SF)	Signifikanz	Nichtraucher/ Nichttrinker N = 28 M (SF)	Abstinente Raucher N = 19 M (SF)	Abstinente Trinker N = 8 M (SF)	Signifikanz
NAA #	In dieser Region fanden keine Absolutquantifizierungen statt.				In dieser Region fanden keine Absolutquantifizierungen statt.			
CHO								
tCr								
NAA/Cho	1,91 ± 0,043	1,95 ± 0,041	1,95 ± 0,05	(a) p = .546 (b) p = .583 (c) p = .978	1,90 ± 0,05	2,01 ± 0,06	1,77 ± 0,09	(a) p = .161 (b) p = .185 (c) p = .025
NAA/tCr	2,59 ± 0,07	2,64 ± 0,06	2,65 ± 0,08	(a) p = .577 (b) p = .555 (c) p = .910	2,59 ± 0,07	2,68 ± 0,08	2,52 ± 0,12	(a) p = .372 (b) p = .611 (c) p = .263
Cho/tCr	1,38 ± 0,04	1,37 ± 0,04	1,38 ± 0,05	(a) p = .888 (b) p = .986 (c) p = .915	1,38 ± 0,04	1,36 ± 0,05	1,45 ± 0,08	(a) p = .772 (b) p = .436 (c) p = .333

p = P-Wert, M= Mittelwert, adjustierte means, SF = Standardfehler, NAA = N-Acetyl-Aspartat, Cho = Cholin, tCr = Kreatin. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

(a) = Raucher zu Nichtrauchern, (b) = Trinker zu Nichttrinkern, (c) = Raucher zu Trinkern

Tabelle 24: MRS Daten: Ergebnisse der Kontraste nach signifikanten MANCOVAs zu den Baseline- und Verlaufsuntersuchungen mit den Kovariaten Alter und Bildungsjahre

Cingulum (anteriorer cingulärer Kortex, ACC)

Verlaufsuntersuchung

Kontrollgruppe wird mit den Ausgangswerten von T0 berücksichtigt

Baselineuntersuchung

	Nichtraucher Nichttrinker N = 28 M (SF)	Raucher N = 29 M (SF)	Trinker N = 16 M (SF)	Signifikanz	Nichtraucher/ Nichttrinker N = 28 M (SF)	Abstinente Raucher N = 19 M (SF)	Abstinente Trinker N = 8 M (SF)	Signifikanz
NAA#	13,85 ± 0,20	13,16 ± 0,19	13,66 ± 0,24	(a) $p = .015$ (b) $p = .549$ (c) $p = .113$	13,89 ± 0,26	13,72 ± 0,31	13,45 ± 0,50	(a) $p = .684$ (b) $p = .451$ (c) $p = .643$
Cho	2,80 ± 0,06	2,64 ± 0,06	2,63 ± 0,08	(a) $p = .080$ (b) $p = .114$ (c) $p = .945$	2,80 ± 0,07	2,77 ± 0,08	3,02 ± 0,14	(a) $p = .829$ (b) $p = .163$ (c) $p = .127$
tCr	7,66 ± 0,17	7,47 ± 0,16	7,71 ± 0,20	(a) $p = .414$ (b) $p = .832$ (c) $p = .342$	7,68 ± 0,22	7,97 ± 0,27	7,90 ± 0,42	(a) $p = .5405$ (b) $p = .664$ (c) $p = .879$
NAA/Cho	1,71 ± 0,03	1,72 ± 0,03	1,79 ± 0,04	(a) $p = .786$ (b) $p = .131$ (c) $p = .186$	1,72 ± 0,02	1,71 ± 0,04	1,53 ± 0,06	(a) $p = .902$ (b) $p = .004$ (c) $p = .006$
NAA/tCr	2,72 ± 0,06	2,60 ± 0,06	2,63 ± 0,08	(a) $p = .204$ (b) $p = .375$ (c) $p = .826$	2,72 ± 0,07	2,55 ± 0,09	2,55 ± 0,14	(a) $p = .152$ (b) $p = .301$ (c) $p = .986$
Cho/tCr	1,61 ± 0,05	1,52 ± 0,05	1,48 ± 0,06	(a) $p = .226$ (b) $p = .109$ (c) $p = .559$	1,60 ± 0,06	1,50 ± 0,07	1,68 ± 0,11	(a) $p = .259$ (b) $p = .555$ (c) $p = .173$

p = P-Wert, M = Mittelwert, adjustierte means, SF = Standardfehler, NAA = N-Acetyl-Aspartat, Cho = Cholin, tCr = Kreatin. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

(a) = Raucher zu Nichtrauchern, (b) = Trinker zu Nichttrinkern, (c) = Raucher zu Trinkern

Tabelle 25: MRS Daten: Ergebnisse der Kontraste nach signifikanten MANCOVAs zu den Baseline- und Verlaufsuntersuchungen mit den Kovariaten Alter und Bildungsjahre

Frontal (dorsolateraler präfrontaler Kortex, DLPFC)

	Baselineuntersuchung			Signi- fikanz	Verlaufsuntersuchung Kontrollgruppe wird mit den Ausgangswerten von T0 berücksichtigt			Signi- fikanz
	Nichtraucher Nichttrinker N = 28 M (SF)	Raucher N = 30 M (SF)	Trinker N = 20 M (SF)		Nichtraucher/ Nichttrinker N = 28 M (SF)	Abstinente Raucher N = 19 M (SF)	Abstinente Trinker N = 8 M (SF)	
NAA#	12,88 ± 0,23	12,53 ± 0,22	12,68 ± 0,28	(a) <i>p</i> = .279 (b) <i>p</i> = .593 (c) <i>p</i> = .677	12,87 ± 0,25	12,44 ± 0,30	12,44 ± 0,48	(a) <i>p</i> = .273 (b) <i>p</i> = .442 (c) <i>p</i> = .995
Cho	2,41 ± 0,06	2,19 ± 0,06	2,32 ± 0,07	(a) <i>p</i> = .008 (b) <i>p</i> = .321 (c) <i>p</i> = .166	2,40 ± 0,07	2,25 ± 0,09	2,55 ± 0,14	(a) <i>p</i> = .184 (b) <i>p</i> = .348 (c) <i>p</i> = .067
tCr	7,21 ± 0,16	7,01 ± 0,15	7,15 ± 0,19	(a) <i>p</i> = .342 (b) <i>p</i> = .801 (c) <i>p</i> = .555	7,18 ± 0,15	6,94 ± 0,18	7,05 ± 0,29	(a) <i>p</i> = .315 (b) <i>p</i> = .704 (c) <i>p</i> = .742
NAA/Cho	1,88 ± 0,04	2,01 ± 0,04	1,93 ± 0,05	(a) <i>p</i> = .017 (b) <i>p</i> = .437 (c) <i>p</i> = .175	1,89 ± 0,04	1,95 ± 0,04	1,72 ± 0,07	(a) <i>p</i> = .293 (b) <i>p</i> = .036 (c) <i>p</i> = .006
NAA/tCr	2,81 ± 0,04	2,81 ± 0,40	2,80 ± 0,05	(a) <i>p</i> = .932 (b) <i>p</i> = .922 (c) <i>p</i> = .859	2,82 ± 0,03	2,82 ± 0,04	2,80 ± 0,07	(a) <i>p</i> = .913 (b) <i>p</i> = .461 (c) <i>p</i> = .514
Cho/tCr	1,50 ± 0,03	1,41 ± 0,03	1,47 ± 0,03	(a) <i>p</i> = .030 (b) <i>p</i> = .442 (c) <i>p</i> = .245	1,50 ± 0,03	1,46 ± 0,03	1,62 ± 0,05	(a) <i>p</i> = .323 (b) <i>p</i> = .054* (c) <i>p</i> = .011

p = P-Wert, M = Mittelwert, Adjustierte means, SF = Standardfehler, NAA = N-Acetyl-Aspartat, Cho = Cholin, tCr = Kreatin. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

(a) = Raucher zu Nichtrauchern, (b) = Trinker zu Nichttrinkern, (c) = Raucher zu Trinkern, * = Tendenz zur Signifikanz.

4.3 Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese 2

Es wurde überprüft, ob sich die Untersuchungsgruppen vom erstem (T0) zum zweiten Messzeitpunkt (T1) verbessern. Zu T1 nehmen an den Untersuchungen, aufgrund von Drop-Outs, in allen Gruppen weniger Probanden teil. In der Kontrollgruppe reduziert sich die Anzahl von $N = 30$ auf $N = 23$. In der Nikotingroup von $N = 37$ auf $N = 29$ und in der Alkoholgruppe von $N = 20$ auf $N = 10$ (siehe 4.1.2).

4.3.1 Intragruppenvergleiche

4.3.1.2 Nikotingroup

4.3.1.2.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen

Für die Raucher finden sich unter Berücksichtigung der Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ keine signifikanten Veränderungen, bzw. keiner der F-Werte ist signifikant zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt. Einen Überblick über die messwiederholten Kovarianzanalysen liefert die folgende Tabelle.

Tabelle 26: Nikotingroup: Messwiederholte Kovarianzanalysen der neuropsychologischen Variablen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“

Test	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
TMT-A	29,54 24,21	1,41 1,20	1	3,219	$p = .085$
TMT B	63,04 62,63	4,01 4,13	1	.317	$p = .578$
Rey-Osterrieth Complexe Figur copy	32,86 32,30	.49 .60	1	.113	$p = .740$
Rey-Osterrieth Complexe Figur recall	18,95 21,18	.86 1,18	1	.016	$p = .900$
Buchstaben-Zahlen Test	11,54 12,79	.38 .32	1	.711	$p = .407$
Zahlen Symbol- Test	58,07 60,89	1,73 1,91	1	.711	$p = .407$
Wortflüssigkeit richtige	35,46 36,11	1,44 1,67	1	1,017	$p = .323$
Wortflüssigkeit falsche	2,29 2,21	.39 .49	1	.031	$p = .861$
Logische Geschichte	33,75 32,50	.72 1,35	1	.001	$p = .977$

N = 28

4.3.1.2.2 Ergebnisse der magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen

Durchgeführt wurde eine messwiederholte Kovarianzanalyse mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ für die Metaboliten-Konzentrationen zum ersten und zweiten Messzeitpunkt. Für die Raucher finden sich keine signifikanten Veränderungen für keiner der Metaboliten in keiner Untersuchungsregion.

Alle Ergebnisse werden in den folgenden Tabellen als Übersicht dargestellt. Zunächst für die Basalganglien (BG), dann für das Cingulum (ACC) und schließlich für den frontalen Kortex (DLPFC).

Tabelle 27: Messwiederholte Kovarianzanalysen der magnetresonanzspektroskopischen Variablen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ für den Bereich der Basalganglien

MRS	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
NAA					
Cho					
tCr					
	Für die drei Metaboliten fanden keine Absolutquantifizierungen statt.				
NAA/Cho	1,90	.048	1	.5745	$p = .459$
#	1,99	.055			
NAA/tCr	2,63	.077	1	.777	$p = .391$
	2,68	.068			
Cho/tCr	1,40	.050	1	.025	$p = .876$
	1,37	.043			

N= 19, # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

Tabelle 28: Nikotingruppe: Messwiederholte Kovarianzanalysen der magnetresonanzspektroskopischen Variablen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ für den Bereich des Cingulums (ACC)

MRS	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
NAA#	13,16	.259	1	.068	$p = .797$
	13,75	.341			
Cho	2,70	.064	1	.013	$p = .911$
	2,79	.092			
tCr	7,49	.174	1	.301	$p = .590$
	7,98	.240			
NAA/Cho	1,69	.035	1	.428	$p = .521$
	1,71	.033			
NAA/tCr	2,61	.039	1	.779	$p = .389$
	2,56	.043			
Cho/tCr	1,56	.027	1	1,334	$p = .263$
	1,51	.034			

N = 21, # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

Tabelle 29: Nikotingruppe: Messwiederholte Kovarianzanalysen der magnetresonanzspektroskopischen Variablen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ für den Bereich des frontalen Kortex (DLPFC)

MRS	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
NAA#	12,51	.297	1	.002	$p = .965$
	12,45	.268			
Cho	2,26	.067	1	.792	$p = .386$
	2,28	.076			
tCr	6,98	.166	1	.019	$p = .892$
	6,94	.157			
NAA/Cho	1,95	.038	1	.566	$p = .462$
	1,93	.040			
NAA/tCr	2,82	.044	1	.019	$p = .891$
	2,82	.034			
Cho/tCr	1,46	.031	1	.819	$p = .378$
	1,47	.033			

N = 20, # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

4.3.1.3 Alkoholgruppe

4.3.1.3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen

Für die abstinenten Trinker finden sich unter Berücksichtigung der Kovariaten „Alter und Bildungsjahre“ keine signifikanten Veränderungen zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt in den neun Tests.

Einen Überblick über die messwiederholten Kovarianzanalysen für die Alkoholgruppe liefert die folgende Tabelle.

Tabelle 30: Alkoholgruppe: Messwiederholte Kovarianzanalyse der neuropsychologischen Variablen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“

Test	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
TMT-A	32,20 31,30	2,98 2,67	1	.911	$p = .372$
TMT B	75,90 81,30	8,90 11,53	1	.132	$p = .728$
Rey-Osterrieth Complexe Figur copy	31,80 31,60	1,29 1,27	1	.485	$p = .509$
Rey-Osterrieth Complexe Figur recall	20,00 19,15	2,18 2,30	1	.029	$p = .870$
Buchstaben-Zahlen Test	11,90 11,70	.55 .76	1	.100	$p = .761$
Zahlen Symbol Test	57,60 57,30	3,70 3,95	1	16,265	$p = .005^*$
Wortflüssigkeit richtige	35,80 39,40	2,57 1,91	1	.186	$p = .679$
Wortflüssigkeit Falsche	2,70 .50	1,87 .20	1	.042	$p = .844$
Logische Geschichte	32,00 28,10	2,49 2,79	1	.003	$p = .960$

N = 10, *p* P-Wert, Fettdruck gibt einen Verweis auf signifikante Ergebnisse. * Zwischen den beiden Gruppen bestanden signifikante Unterschiede, aber nicht bezogen auf die Mittelwerte. Getestet wurde die Overall-Signifikanz (vgl. Bortz, 2011)

Es zeigte sich eine Diskrepanz in den Ergebnissen der längs- und querschnittlichen Analysen, die eine genauere Betrachtung der Daten für sinnvoll erscheinen ließ. Der längsschnittliche Intragruppenvergleich für die *N* = 10 Alkoholiker, die zu beiden Zeitpunkten untersucht werden konnten, ergab keine signifikanten Veränderungen, was zunächst nicht für eine Erholung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit spricht. Demgegenüber zeigte sich in der Quer-

schnittsuntersuchung zu T0 ein Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen, der zur T1 nicht mehr signifikant war. Diese Ergebnisse könnten für eine verbesserte neuropsychologische Leistungsfähigkeit der Probanden in der Gruppe Alkohol zum zweiten Messzeitpunkt sprechen. Die weitere Analyse auf Probandenebene wurde durchgeführt, weil es in kleinen Stichgruppen schwieriger ist, signifikante Ergebnisse zu zeigen. Als Referenz wurden Normdaten herangezogen, da es keine gematchte Kontrollgruppe gab.

Die Kerngruppe der Alkoholiker (N = 10) war zu den Zeitpunkten T0 (Einganguntersuchung) und T1 (Verlaufsuntersuchung nach im Mittel 202,56 Tagen) untersucht worden. Die Rohdaten wurden anhand der Normwerte für die verwendeten neuropsychologischen Tests mit einem objektiven Kriterium verglichen. Probanden, die mit ihren Leistungen mehr als eine Standardabweichung unterhalb der Leistung einer gesunden Vergleichsgruppe lagen (Altersnormbereich minus einer Standardabweichung), wurden als funktionsbeeinträchtigt eingestuft. Details zu den einzelnen Tests sind in Kap. 3.7 beschrieben.

Auf der Probandenebene zeigten sich Verbesserungen der Alkoholiker zwischen den beiden Messzeitpunkten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 31 zusammengefasst: Für jeden der beiden Untersuchungszeitpunkte ist angegeben, wieviele Probanden jeweils beeinträchtigt waren und wieviele sich von diesen nach Abstinenz von Alkohol verbessert hatten.

Tabelle 31: Normenbasierte Analyse der Testergebnisse von zehn Probanden aus der Alkoholgruppe für die Eingangsuntersuchung (Zeitpunkt T0) und die Verlaufsuntersuchung (Zeitpunkt T1). Probanden, deren Leistung im Test eine Standardabweichung (SD) unterhalb der Altersnorm lag, wurden als funktionsbeeinträchtigt eingestuft.

Neuropsychologischer Test	Zeitpunkt T0 Leistung lag mind. eine SD unterhalb der Altersnorm (N = 10)	Zeitpunkt T1 Verbesserung der zu T0 Unterdurchschnittlichen in den Normbereich
TMT-A	1	1
TMT-B	5	---
Rey copy	5	3
Rey recall	3	2
Buchstaben-Zahlen-Test	1	1
Zahlen-Symbol-Test	---	---
Wortflüssigkeit	3	2
Logische Geschichte	1	1

N = Anzahl der Probanden

--- = keine Auffälligkeit, bzw. keine Verbesserung

Bei T0 waren neun Personen in mindestens einem Test auffällig, insgesamt wurden von diesen neun Personen 19 auffällige Testergebnisse erzielt. Bei T1 waren acht Personen in mindestens einem Test auffällig, insgesamt wurden von diesen acht Personen 15 auffällige Testergebnisse erzielt. Betrachtet man die neun Personen, die bei T0 auffällig waren (zu T1 sind davon noch sieben auffällig), so zeigt sich (Tab. 31), dass von den anfänglich 19 auffälligen Testwerten nach Abstinenz nur noch neun Testwerte auffällig waren.

Im TMT-B und im Buchstaben-Zahlen Test verbesserten sich die Leistungen nicht. Die Leistungen im Zahlen-Symbol-Test lagen bei allen Probanden im Normbereich.

Im Folgenden sind die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Eingangs- und Verlaufsuntersuchung für die zehn Alkoholiker für jeden Test kurz dargestellt:

TMT-A

Einer der zehn Probanden hatte in der Eingangsuntersuchung einen von der Norm (vgl. Tombaugh, 2004) abweichenden Wert. In der Verlaufsuntersuchung zeigte er eine normalisierte Leistung.

TMT-B

In der Eingangsuntersuchung waren fünf Probanden schlechter als die Normgruppe (vgl. Tombaugh, 2004) und es gab keine Normalisierung in der Verlaufsuntersuchung.

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test, copy

Fünf der zehn Probanden hatten in der Eingangsuntersuchung einen von der Norm (vgl. Meyers & Meyers, 1995) abweichenden Wert. In der Verlaufsuntersuchung normalisierten drei Probanden ihre Leistung.

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test, recall

Drei von zehn Probanden erbrachten für den verzögerten Abruf nach 30 Minuten normabweichende Leistungen (vgl. Meyers & Meyers, 1995). In der Verlaufsuntersuchung zeigten zwei von ihnen normale Leistungen.

Buchstaben-Zahlen-Test

Der Buchstaben-Zahlen-Test ist kongruent zur Buchstaben-Zahlen-Folge (BZF) in der WMS III. Auf diesem Hintergrund wurden die Rohwerte der Probanden mit den Normtabellen der WMS III (vgl. Wechsler, 1997) verglichen. Einer von zehn Probanden lag unterhalb der Norm. Zum Zeitpunkt T1 hatte sich die Leistung dieser Person normalisiert.

Zahlen-Symbol-Test

Keiner der zehn untersuchten Probanden zeigte eine Normabweichung (vgl. Tewes, 1991) in beiden Messungen.

Wortflüssigkeitstest

Drei von zehn Probanden erreichten für die Reproduktion mit Wörtern zum Buchstaben „S“ nur Werte unterhalb ihrer Altersnorm (Aschenbrenner *et al.*

2000). Zwei Personen von den dreien zeigten zum zweiten Messzeitpunkt normale Leistungen.

Logische Geschichte

In der Eingangsuntersuchung erreichten einer der zehn Probanden eine geringere Anzahl von Bedeutungseinheiten als die Norm (vgl. Härting *et al.* 2000). Zum zweiten Messzeitpunkt normalisierte sich seine Leistung.“

4.3.1.3.2 Ergebnisse der magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen

Durchgeführt wurde eine messwiederholte Kovarianzanalyse mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“.

(1) Basalganglien (BG): Für die geprüften Werte finden sich keine signifikanten Veränderungen.

(2) Cingulum (ACC): Im Bereich des Cingulums konnten keine signifikanten Veränderungen in den Metaboliten-Konzentrationen ermittelt werden.

(3) Frontal (DLPFC): Zwei signifikante Abnahmen der Konzentrationen zeigen sich für NAA/tCr ($p = .011$) und tCr ($p = .046$). Bei Cho/tCr konnte hingegen eine signifikante Zunahme ermittelt werden ($p = .016$).

Alle Ergebnisse werden in den folgenden Tabellen als Übersicht getrennt für die drei Bereiche Basalganglien, Cingulum und frontaler Kortex dargestellt.

Tabelle 32: Alkoholgruppe: Messwiederholte Kovarianzanalyse der magnetresonanzspektroskopischen Variablen mit den Kovariaten "Alter" und „Bildungsjahre“ im Bereich Basalganglien (BG)

MRS	M (T0/T1)	S F	df	F	Signifikanz
NAA					
Cho	Für die drei Metaboliten fanden keine Absolutquantifizierungen statt.				
tCr					
NAA/Cho#	1,79 1,69	.09 .09	1	.382	$p = .563$
NAA/tCr	2,50 2,49	.15 .11	1	6,330	$p = .053$
Cho/tCr	1,41, 1,49	.06 .04	1	2,061	$p = .211$

N = 8. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

Tabelle 33: Alkoholgruppe: Messwiederholte Kovarianzanalyse der magnetresonanzspektroskopischen Variablen mit den Kovariaten "Alter" und „Bildungsjahre“ im Bereich des Cingulums (ACC)

MRS	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
NAA#	13,00 13,44	.41 .43	1	4,071	$p = .090$
Cho	2,63 2,98	.15 .06	1	3,465	$p = .112$
tCr	7,32 8,00	.28 .35	1	2,882	$p = .140$
NAA/Cho	1,71 1,55	.06 .05	1	.003	$p = .957$
NAA/tCr	2,63 2,50	.08 .09	1	.004	$p = .950$
Cho/tCr	1,54 1,62	.06 .06	1	.033	$p = .861$
Ins	.94 .86	.07 .04	1	5,075	$p = .074$
Gln	.38 .36	.05 .06	1	.576	$p = .482$
Glx	2,34 2,06	.13 .25	1	.586	$p = .478$

N = 9. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

Tabelle 34: Alkoholgruppe: Messwiederholte Kovarianzanalyse der magnetresonanzspektroskopischen Variablen mit den Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“ im Bereich des frontalen Kortex (DLPFC)

MRS	M (T0/T1)	SF	df	F	Signifikanz
NAA#	12,24	.34	1	.860	$p = .390$
	12,05	.53			
Cho	2,46	.10	1	1,205	$p = .314$
	2,52	.16			
tCr	7,18	.20	1	6,326	$p = .046$
	7,05	.25			
NAA/Cho	1,75	.07	1	.385	$p = .558$
	1,68	.06			
NAA/tCr	2,70	.10	1	12,93	$p = .011$
	2,68	.09			
Cho/tCr	1,55	.06	1	11,11	$p = .016$
	1,60	.07			

N = 9. p = P-Wert, Fettdruck gibt einen Verweis auf signifikante Ergebnisse. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

4.3.2 Intergruppenvergleiche zu T1

Ergänzend zu den Intragruppenvergleichen wurde mittels MANCOVA überprüft, ob sich die Unterschiede zwischen den Gruppen zu T 1 verändert haben.

4.3.2.1 Nikotingruppe vs. Kontrollgruppe

4.3.2.1.1 Ergebnisse Neuropsychologie

Die Raucher zeigen im Intergruppenvergleich zum zweiten Messzeitpunkt im Test Wortflüssigkeit eine signifikant geringere Anzahl von spontan produzierten Wörtern als die Nichtraucher ($p = .005$). Hierbei handelt es sich wohl um einen Lerneffekt der Kontrollgruppe, die mehr Wörter produziert als die Nikotingruppe, für die der Wert keine bedeutsamen Veränderungen aufzeigte. Die Interaktionsanalyse ergab keinen signifikanten Interaktionseffekt (.486). Alle anderen Gruppenvergleiche werden nicht signifikant.

Alle Ergebnisse sind in der Tabelle 22 dargestellt. Sie gibt einen Überblick über die Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.3.2.1.2 Ergebnisse Magnetresonanztomographie

Nach $200,83 \pm 39,35$ Tagen wurden für die Raucher die Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Die Konzentrationen der Metaboliten der Nikotin-Gruppe unterscheiden sich zum zweiten Messzeitpunkt in keinem Metabolit und in keiner Hirnregion mehr signifikant von der Kontrollgruppe. Die zu T0 vorhandenen Unterschiede konnten zu T1 nicht nachgewiesen werden.

4.3.2.2 Alkoholgruppe vs. Kontrollgruppe

4.3.2.2.1 Ergebnisse Neuropsychologie

Zum zweiten Messzeitpunkt nach $202,56 \pm 17,05$ Tagen unterscheiden sich die Trinker in keiner der gemessenen kognitiven Funktionen mehr von den Nichttrinkern.

Einen Überblick über die Ergebnisse gibt die Tabelle 22.

4.3.2.2.2 Ergebnisse Magnetresonanztomographie

Analysen zu T1 liefern folgende Ergebnisse zwischen Trinkern und Nichttrinkern:

(1) *Basalganglien* (BG): Keine signifikanten Unterschiede.

(2) *Cingulum* (ACC): Bei NAA/Cho zeigen Trinker eine signifikant ($p = .004$) niedrigere Konzentration ($1,53 \pm 0,06$) im Vergleich zu den Nichttrinkern ($1,72 \pm 0,02$).

(3) *Frontal* (DLPFC): Bei NAA/Cho zeigen Trinker ($1,72 \pm 0,07$) eine signifikant ($p = .036$) niedrigere Konzentration als Nichttrinker ($1,89 \pm 0,04$). Die Konzentration von Cho/tCr bei Trinkern ($1,62 \pm 0,05$) zeigt eine Tendenz zur Signifikanz ($p = .054$) die auf eine Erhöhung gegenüber Nichttrinkern ($1,50 \pm 0,03$) hinweist.

Für einen Überblick über die Ergebnisse siehe die Tabellen 23, 24 und 25.

4.3.2.3 Nikotingruppe vs. Alkoholgruppe

4.3.2.3.1 Ergebnisse Neuropsychologie

Trail Making Test A: Die abstinenten Trinker ($30,33 \pm 2,35$) weisen zum zweiten Messzeitpunkt im TMT A signifikant stärkere Beeinträchtigungen im Vergleich zu den abstinenten Rauchern ($24,09 \pm 1,34$) auf ($p = .024$). Die abstinenten Trinker demonstrieren somit eine langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit als die abstinenten Raucher.

Trail Making Test B: Die abstinenten Trinker ($78,69 \pm 7,12$) benötigten im TMT B eine tendenziell ($p = .054$) signifikant längere Zeitspanne bei der visuellen Suche und bei der motorischen Verarbeitung, die Trinker benötigen mehr Zeit als die abstinenten Raucher ($62,46 \pm 4,11$).

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy: Der Test Rey-Osterrieth Complexe Figur copy dient der Erfassung der visuo-konstruktiven Fähigkeiten. Die abstinenten Trinker unterscheiden sich hierin nicht signifikant von den abstinenten Rauchern ($p = .677$).

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall: Der Test Rey-Osterrieth Complexe Figur recall dient der Erfassung der visuellen Gedächtnisfunktionen. Die abstinenten Trinker zeigen keine signifikant schlechteren Leistungen als die abstinenten Raucher ($p = .342$) in diesem Bereich.

Buchstaben-Zahlen Test: Der Buchstaben-Zahlen Test ist ein Maß für Arbeitsgedächtnisleistungen. Die abstinenten Trinker und Raucher unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Leistungen ($p = .934$) voneinander.

Zahlen-Symbol Test: Der Zahlen-Symbol Test ist ein Maß für die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit sowie die Konzentrationsfähigkeit. Die

abstinenten Trinker demonstrieren keine signifikant schlechtere Leistung als die abstinenten Raucher ($p = .934$).

Wortflüssigkeitstest (Richtige und Falsche): Der Wortflüssigkeitstest ist ein Maß für verbale exekutive Funktionen.

Richtige: Die abstinenten Trinker zeigen kein signifikant schlechteres Assoziations- und Wortfindungsvermögen bei der Produktion von richtigen Wörtern als die abstinenten Raucher ($p = .114$).

Falsche: Die abstinenten Trinker ($0,50 \pm 0,74$) unterscheiden sich signifikant in der Produktion von falschen Assoziationen ($p = .047$) von den abstinenten Rauchern ($2,23 \pm 0,42$). Die abstinenten Trinker produzieren weniger Fehler als die abstinenten Raucher.

Logische Geschichte: Der Test ist ein Maß für Gedächtnisleistungen. Die abstinenten Trinker unterscheiden sich nicht signifikant ($p = .467$) in der logischen Reproduktion von den abstinenten Rauchern.

Die Tabelle 22 gibt einen Überblick über die Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.3.2.3.2 Ergebnisse Magnetresonanztomographie

(1) *Basalganglien (BG):* Die abstinenten Trinker ($1,77 \pm 0,09$) weisen einen signifikant niedrigeren Wert ($p = .025$) in der Konzentration von NAA/Cho auf als die abstinenten Raucher ($2,01 \pm 0,06$)

(2) *Cingulum (ACC):* Die Konzentration von NAA/Cho ist bei den abstinenten Trinkern ($1,53 \pm 0,06$) signifikant niedriger ($p = .006$) als bei den abstinenten Rauchern ($1,71 \pm 0,04$).

(3) *Frontal (DLPFC):* Die abstinenten Trinker ($1,72 \pm 0,07$) zeigen eine signifikant ($p = .006$) niedrigere Konzentration von NAA/Cho als die abstinenten Raucher ($1,95 \pm 0,04$). Die Konzentration von Cho/tCr ist bei den abstinenten

Trinkern ($1,62 \pm 0,05$) gegenüber den abstinenten Rauchern ($1,46 \pm 0,03$) signifikant erhöht ($p = .011$).

Alle anderen Konzentrationen unterscheiden sich nicht signifikant unterschiedlich.

Einen Überblick der signifikanten Unterschiede zeigen die Tabellen 22, 23, 24 und 25.

4.4 Ergebnisse zur Überprüfung der Hypothese 3

Es wurde geprüft, ob Beeinträchtigungen in den Konzentrationen der Gehirnmetaboliten mit schlechteren Ergebnissen in den Tests der neuropsychologischen Untersuchungen einhergehen. Die Korrelationen sind von Drittvariablen-Einflüssen, hier Alter und Bildungsjahre, bereinigt.

Für die drei Gruppen wurden jeweils Partialkorrelationen gerechnet. Es ergaben sich pro Gehirnregion (BG, ACC und DLPFC) mehr als 50 Korrelationen. Für einen Analysebereich waren nicht mehr als zwei oder drei nominal signifikant. Die Werte sind daher nicht interpretierbar.

Die Tabellen werden zur vollständigen Dokumentation berichtet:

4.4.1 Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und den magnetresonanztomographischen Variablen für die drei untersuchten Bereiche.

Tabelle 35: Kontrollgruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich der Basalganglien (BG)

	NAA/Cho#	NAA/tCr	Cho/tCr
TMT A	-.216 .279	.189 .344	.305 .121
TMT B	-.079 .694	.205 .306	.213 .286
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	-.282 .154	-.017 .935	.163 .416
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	-.095 .637	.010 .962	.081 .688
Buchstaben-Zahlen Test	.278 .161	-.060 .766	-.253 .203
Zahlen Symbol Test	.202 .312	-.123 .542	-.238 .231
Wortflüssigkeit richtige	-.183 .361	-.135 .501	.003 .989
Wortflüssigkeit falsche	.081 .688	.114 .572	.006 .978
Logische Geschichte	-.216 .279	.312 .113	.367 .060

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz.
= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

Tabelle 36: Kontrollgruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich Cingulum (ACC)

	NAA #	Cho	tCr	NAA/ Cho	NAA/ tCr	Cho/ tCr
TMT A	.127 .526	.066 .745	-.019 .926	.063 .754	.151 .453	.119 .556
TMT B	.143 .476	.133 .509	.047 .815	-.073 .718	.110 .586	.127 .528
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	.225 .258	.341 .082	-.074 .715	-.270 .173	.285 .150	.345 .078
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	-.086 .668	.008 .970	-.252 .205	-.105 .601	.214 .285	.207 .300
Buchstaben-Zahlen Test	-.186 .352	-.239 .229	-.348 .075	.170 .398	.246 .216	.134 .504
Zahlen Symbol Test	-.354 .070	-.330 .093	-.151 .453	.058 .772	-.181 .366	-.209 .296
Wortflüssigkeit richtige	.114 .570	.054 .788	.385 .047	.040 .844	-.441 .021	-.381 .050
Wortflüssigkeit falsche	.425 .027	.168 .401	.358 .067	.200 .318	-.157 .436	-.191 .339
Logische Geschichte	.005 .978	.209 .296	-.133 .510	-.270 .173	.237 .235	.320 .103

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz.
Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l

Tabelle 37: Kontrollgruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich Frontal (DLPFC)

	NAA#	Cho	tCr	NAA/ Cho	NAA/ tCr	Cho/ tCr
TMT A	-.091 .653	.084 .677	.053 .793	-.160 .425	-.221 .268	.050 .806
TMT B	-.324 .099	-.040 .844	-.085 .672	-.265 .181	-.371 .057	.023 .909
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	.216 .279	.424 .028	.210 .292	-.426 .027	-.037 .853	.446 .020
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	.107 .597	.206 .303	.036 .857	-.203 .310	.132 .513	.318 .106
Buchstaben-Zahlen Test	.367 .060	.042 .836	-.005 .979	.362 .064	.605 .001	.068 .737
Zahlen Symbol Test	.026 .899	-.211 .291	-.091 .651	.264 .183	.200 .317	-.217 .278
Wortflüssigkeit richtige	.191 .340	-.058 .776	.152 .450	.254 .201	.116 .563	-.299 .130
Wortflüssigkeit falsche	.286 .148	.139 .490	.241 .226	.012 .954	.020 .923	-.101 .616
Logische Geschichte	.091 .651	.208 .297	-.016 .938	-.196 .328	.155 .440	.357 .067

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

4.4.2 Nikotingruppe

Für die Nikotingruppe finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und den magnetresonanztomographischen Variablen in den drei untersuchten Bereichen.

Tabelle 38: Nikotingruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanzspektroskopischen Indikatoren im Bereich der Basalganglien (BG)

	NAA/Cho#	NAA/tCr	Cho/tCr
TMT A	-.003 .990	-.045 .824	-.041 .839
TMT B	.055 .784	.272 .170	.211 .291
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	-.060 .765	.045 .822	.121 .549
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	-.365 .061	-.260 .191	.069 .733
Buchstaben-Zahlen Test	.164 .414	-.274 .167	-.404 .037
Zahlen Symbol Test	-.341 .082	-.005 .980	.297 .132
Wortflüssigkeit richtige	-.041 .840	-.135 .502	-.120 .552
Wortflüssigkeit falsche	.014 .945	.008 .969	-.010 .961
Logische Geschichte	-.079 .694	-.299 .130	-.234 .240

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz. # = die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

Tabelle 39: Nikotingruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanzspektroskopischen Indikatoren im Bereich Cingulum (ACC)

	NAA#	Cho	tCr	NAA/Cho	NAA/tCr	Cho/tCr
TMT A	.039 .836	.160 .389	.043 .816	-.165 .374	-.044 .814	.177 .340
TMT B	-.106 .570	.128 .493	-.194 .295	-.233 .208	.116 .535	.428 .016
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	.178 .339	.205 .268	.199 .283	-.088 .638	-.045 .811	.062 .739
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	.206 .266	.129 .490	.212 .252	.014 .941	-.029 .877	-.051 .785
Buchstaben-Zahlen Test	.235 .203	.117 .532	.298 .103	.073 .696	-.126 .498	-.208 .262
Zahlen Symbol Test	.126 .499	-.029 .877	.083 .658	.144 .440	.067 .718	-.135 .468
Wortflüssigkeit richtige	.064 .733	.236 .202	.196 .292	-.219 .236	-.191 .303	.094 .615
Wortflüssigkeit falsche	.419 .019	.302 .099	.261 .156	-.013 .943	.131 .483	.128 .492
Logische Geschichte	.189 .309	.105 .573	.325 .075	.050 .790	-.229 .215	-.251 .173

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

Tabelle 40: Nikotingruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich Frontal (DLPFC)

	NAA#	Cho	tCr	NAA/ Cho	NAA/ tCr	Cho/ tCr
TMT A	-.024 .900	.196 .290	.039 .833	-.231 .210	-.118 .526	.175 .347
TMT B	.094 .615	.236 .200	.024 .897	-.209 .259	.094 .615	.260 .158
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	-.332 .068	-.006 .976	-.262 .155	-.307 .093	-.110 .555	.221 .231
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	-.322 .077	-.141 .448	-.336 .065	-.106 .569	.013 .946	.135 .468
Buchstaben-Zahlen Test	.021 .912	-.092 .621	-.178 .338	.142 .446	.259 .159	.047 .801
Zahlen Symbol Test	.236 .201	.144 .441	.234 .204	.072 .699	-.051 .784	-.087 .642
Wortflüssigkeit richtige	.053 .777	-.162 .385	-.213 .250	.195 .292	.341 .061	.038 .840
Wortflüssigkeit falsche	.000 .998	.062 .742	.061 .744	-.123 .510	-.068 .716	.068 .718
Logische Geschichte	-.183 .326	-.376 .037	-.325 .074	.276 .133	.182 .326	-.141 .451

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz.
Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

4.4.3 Alkoholgruppe

Für die Alkoholgruppe finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und den magnetresonanztomographischen Variablen.

Tabelle 41: Alkoholgruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich der Basalganglien (BG)

	NAA/Cho#	NAA/tCr	Cho/tCr
TMT A	.127 .653	-.141 .617	-.383 .159
TMT B	.462 .083	.286 .301	-.263 .344
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	.109 .698	-.182 .517	-.442 .099
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	.379 .164	.211 .451	-.177 .527
Buchstaben-Zahlen Test	-.599 .018	-.655 .008	-.103 .715
Zahlen Symbol Test	-.515 .050	-.743 .002	-.394 .146
Wortflüssigkeit richtige	-.191 .496	-.264 .342	-.130 .645
Wortflüssigkeit falsche	-.072 .800	-.071 .803	-.075 .791
Logische Geschichte	-.098 .728	-.145 .605	-.019 .946

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

Tabelle 42: Alkoholgruppe: T0: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich Cingulum (ACC)

	NAA#	Cho	tCr	NAA/Cho	NAA/ tCr	Cho/ tCr
TMT A	-.012 .963	-.088 .729	.347 .158	.111 .661	-.324 .189	-.362 .140
TMT B	.108 .670	.044 .862	.107 .671	-.008 .974	-.003 .989	-.021 .935
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	.278 .264	.078 .759	.358 .145	.135 .592	-.115 .650	-.221 .379
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	-.073 .772	-.341 .167	-.091 .721	.336 .173	.011 .965	-.317 .200
Buchstaben-Zahlen Test	-.040 .875	.339 .168	.456 .057	-.385 .115	-.477 .045	.019 .942
Zahlen Symbol Test	-.185 .462	.217 .387	.227 .365	-.305 .219	-.357 .146	.069 .785
Wortflüssigkeit richtige	.094 .710	.073 .774	.366 .135	.020 .938	-.245 .327	-.170 .501
Wortflüssigkeit falsche	.367 .134	.400 .100	.049 .847	-.166 .511	.242 .333	.377 .123
Logische Geschichte	-.365 .136	-.302 .224	-.043 .866	.064 .800	-.232 .355	-.264 .290

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

Tabelle 43: Alkoholgruppe: T1: Partialkorrelationen zwischen den neuropsychologischen und magnetresonanztomographischen Indikatoren im Bereich Frontal (DLPFC)

	NAA#	Cho	tCr	NAA/Cho	NAA/ tCr	Cho/ tCr
TMT A	-.249 .335	-.398 .114	-.189 .467	.307 .231	.012 .964	-.244 .345
TMT B	-.218 .401	-.283 .272	-.467 .059	.197 .448	.467 .059	.132 .614
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test copy	.314 .219	-.101 .700	.288 .262	.398 .114	-.134 .609	-.420 .093
Rey-Osterrieth Complexe Figur Test recall	.234 .366	-.116 .659	.075 .775	.333 .191	.190 .466	-.189 .469
Buchstaben-Zahlen Test	.258 .318	.302 .238	.582 .014	-.141 .590	-.602 .011	-.242 .349
Zahlen Symbol Test	-.036 .891	.255 .322	.332 .192	-.290 .258	-.609 .009	-.085 .744
Wortflüssigkeit richtige	-.084 .748	-.012 .962	.282 .272	.016 .952	-.567 .018	-.308 .229
Wortflüssigkeit falsche	.242 .349	.465 .060	.184 .481	-.301 .240	-.054 .837	.256 .321
Logische Geschichte	.100 .703	.025 .924	.379 .134	.037 .886	-.450 .070	-.333 .192

Dargestellt ist als oberer Wert in der Zelle der Korrelationskoeffizient und als unterer Wert die zweiseitige Signifikanz.
Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

= die Mittelwerte der Metaboliten beziehen sich auf die Einheit mmol/l.

5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden Raucher mit Nichtrauchern, Trinker mit Nichttrinkern und Raucher mit Trinkern in Bezug auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit und auf Veränderungen im Gehirnmetabolismus nach chronischem Konsum verglichen. Es wurde weiterhin untersucht, ob nach einem halben Jahr Abstinenz eine Erholung zu erkennen ist und ob noch Unterschiede in den genannten Parametern bestehen.

Die Untersuchungsgruppen (insgesamt $N = 87$) wurden von der Autorin aus einem Datensatz mit mehr als 270 Probanden selektiert, wobei als Einschlusskriterium für die beiden Untersuchungsgruppen die jeweilige Abhängigkeit von Nikotin oder Alkohol seit mehr als 5 Jahren gegeben sein musste. Das Vorliegen von Hinweisen auf Erkrankungen, Störungen, Medikationen usw., die den Hirnstoffwechsel beeinflussen könnten, führte zum Ausschluss. Bei einer klinischen Untersuchung zu Abhängigkeitserkrankungen ist immer mit einer hohen Komorbidität an psychischen Störungen zu rechnen, deshalb wurden Personen, die die Diagnosekriterien beim Screening mit dem Strukturierten Klinischen Interview (SKID I und II, siehe 3.6.2) und weiteren orientierenden Testverfahren erfüllten, ausgeschlossen.

Die Untersuchungsgruppen zu T0 unterscheiden sich signifikant bezogen auf das Alter und die Bildungsjahre voneinander. Diese beiden Variablen wurden als Kovariate berücksichtigt. Auch zeigten sich signifikante Unterschiede in den Befindlichkeiten. Die Raucher gaben eine höhere Zustandsangst als die Nichtraucher an. Die Alkoholiker unterscheiden sich signifikant in ihrer Zustandsangst von den Nicht-Alkoholikern. Für die Intelligenz konnten keine Unterschiede ermittelt werden. Die Geschlechterverteilung in den Gruppen war zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich.

Zum zweiten Messzeitpunkt nahmen insgesamt 25 Probanden weniger an den Untersuchungen teil. Proportional am stärksten von den Drop-Outs betroffen war die Alkoholgruppe. Ihre Teilnehmerzahl halbierte sich.

5.1 Neuropsychologische Indikatoren bei Rauchern und Trinkern

Die gefundenen Ergebnisse sind nicht durch Entzugseffekte konfundiert, da die Probanden ein dermales Nikotinsubstitut erhielten.

Eine Beeinflussung der Werte kann durch die signifikant schlechtere Befindlichkeit zu der Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden. Raucher wie auch die Trinker geben zum ersten Messzeitpunkt schlechtere Befindlichkeitswerte an.

5.1.1 Chronische Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern

Bezüglich der neuropsychologischen Indikatoren wurde, ausgehend von zahlreichen Untersuchungsbefunden angenommen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionsbereichen aufweisen. Starkes chronisches Rauchen stört den Sauerstofftransport im Blut, dadurch ist ein permanent niedrigeres Sauerstoffniveau im Gehirn von Rauchern wahrscheinlich (Razani *et al.*, 2004). Zudem gibt es Belege für eine Atrophie des Gehirns bei Rauchern. Beide Einbußen stehen mit kognitiven Funktionen im Zusammenhang. Auch Wessels und Winterer (2007) zeigen auf, dass ein Nikotinmissbrauch, besonders beginnend in der Jugend, einer vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung, die Funktion des zerebralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes und das Gedächtnis nachhaltig beeinflussen kann. Es wird dazu die Annahme vertreten (Wagner *et al.*, 2013), der Nikotinkonsum könnte auch zu einer weiteren Verschlechterung bestehender Defizite führen. Üblicherweise wird Nikotin täglich konsumiert, deshalb wurden deutliche Effekte bei der ausgewählten stark rauchenden Stichprobe erwartet.

In der vorliegenden Untersuchung kann eine kognitive Beeinträchtigung der Raucher für den größten Teil der untersuchten Bereiche nicht belegt werden. Raucher demonstrieren nur wenige signifikant schlechtere Leistungen. In den eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren zeigt sich bei den Rauchern nach Herauspartialisierung der Kovariaten Alter und Bildungsjahre folgendes: (1) Es bestehen Beeinträchtigungen in der Aufmerksamkeitsfunktion (gemessen

an der Anzahl richtiger Zuweisungen) und der Konzentrationsfähigkeit. Die Raucher zeigten sich zudem in der allgemeinen psychomotorischen Geschwindigkeit verlangsamt. Alle genannten Bereiche wurden mit dem Zahlen-Symbol Test gemessen. (2) Raucher demonstrieren zudem schlechtere verbale Lern- und Gedächtnisleistungen, welche mit dem Test „Logische Geschichte“ (siehe dazu 3.8.6) überprüft wurden.

Für die visuellen Gedächtnisleistungen, nonverbalen Gedächtnisfunktionen (mittels „Rey Osterrieth Complexe Figur“), die Reproduktionsfähigkeit und das Arbeitsgedächtnis konnten keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern ermittelt werden. Die Exekutivfunktionen sind ungestört.

Insgesamt zeigten sich bei den Untersuchungen weniger Unterschiede als erwartet: Nur in zwei von neun Analysen konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die kontrollierten Komorbiditäten, die geringen Fallzahlen und auch die spezielle Untersuchungsgruppe (Teilnahme Universitätsstudie) können dafür ursächlich sein. Die Betrachtung der verbleibenden sieben Vergleiche zeigt keine oder minimale Unterschiede, es zeichnet sich auch keine Tendenz zur Signifikanz ab. Ein derartiger Mangel an Unterschieden findet sich üblicherweise nach Sakuri und Kanazawa (2002) hauptsächlich im Konsumbereich von wenigen Zigaretten. Dies steht im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchungsgruppe, deren Teilnehmer substanzuell viel geraucht haben. Auch Razani *et al.* (2004) konnten ihre Vermutung, dass chronisches Rauchen (operationalisiert über die Rauchgeschichte) eine schädliche Auswirkung auf kognitive Parameter hat, nicht bestätigen.

Für die beiden Befunde gibt es bereits einige Belege in der Literatur. In der Überprüfung der Aufmerksamkeitsfunktionen fanden Jacobsen *et al.* (2005) einen Trend zu schlechteren Ergebnissen. Auch Wagner *et al.* (2013) konnten bei Rauchern Defizite in unterschiedlichen Aufmerksamkeitsleistungen nachweisen. Starr *et al.* (2007) und Sabia *et al.* (2009) fanden in ihren Untersuchungen mit jeweils großen Stichproben signifikant schlechtere Ergebnisse im verbalen

Lernen. Auch Richard *et al.* (2003) berichteten eine signifikante Einbuße im verbalen Gedächtnis durch das Rauchen.

Die bisher in der Literatur publizierten Ergebnisse (vgl. Abschnitte 1.1.2.6) sind uneinheitlich. Es ist anzunehmen, dass die uneindeutige Befundlage sich auch aus methodischen Problemen ergibt. So könnte die Ursache der Diskrepanzen in den Befunden zur Auswirkung von Nikotin sein, dass die Effekte abhängig sind vom Entzugszustand, von unterschiedlichen Nikotindosen und Applikationsformen sowie von unterschiedlichen Methoden zur Messung der Effekte (vgl. Smolka, 2011). In der vorliegenden Untersuchung wurden Probanden mit Komorbiditäten ausgeschlossen, dies wird nicht in allen Versuchsdesigns berücksichtigt. Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Ergebnisse sind nicht durch Entzugseffekte konfundiert, da die Probanden ein dermales Nikotin-substitut erhielten.

Die abstinenten Raucher zeigten sich in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit in keinem Testverfahren den Nichtrauchern überlegen.

Möglicherweise reicht der kurze Zeitraum von 5-25 Tagen zwischen Konsumstopp und Untersuchung schon für die Erholung einiger kognitiver Funktionen aus.

5.1.2 Chronische Trinker im Vergleich zu Nichttrinkern

Bezüglich der neuropsychologischen Indikatoren wurde ausgehend von zahlreichen Untersuchungsbefunden (vgl. 1.2.2) angenommen, dass Trinker im Vergleich zu Nichttrinkern stärkere Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionsbereichen aufweisen. Es wurde versucht, die Hypothese mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testung zu bestätigen.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren zeigten bei Trinkern eine eingeschränkte Leistung in den allgemeinen Hirnfunktionsleistungen, in den Bereichen geteilte Aufmerksamkeit und Konzentration, Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Darüber hinaus zeigte sich eine Verlangsamung in der allgemeinen psychomotorischen Geschwindigkeit sowie der Auge-Hand-Koordination. Die Hypothese wurde in Teilen mit den Ergebnissen im TMT A und B, dem Zahlen-Symbol-Test sowie der Logischen Geschichte belegt. Auch Rei-

tan *et al.* (1959) fanden ein schlechteres Abschneiden im TMT B bei Alkoholikern. Besonders die Version B hat sich als sensibles Instrument bei alkoholabhängigen Patienten erwiesen (Bartz & Mainusch, 2009). Die Trinker der vorliegenden Untersuchung benötigten im Durchschnitt 14,45 Sekunden mehr Zeit zum Lösen der Aufgaben als die Nichttrinker. Auch nach Brand und Markowitsch (2004) sind mit Blick auf die strukturellen und funktionellen Hirnschädigungen und neurochemischen Veränderungen nach chronischem Alkoholkonsum in erster Linie die Aufmerksamkeitsleistungen, die exekutiven Funktionen und anterograde Gedächtnisfunktionen gemindert. Empirische Befunde (vgl. Miyake *et al.*, 2000) finden sich für Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen meist im Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Überprüfung von Problemlösen und Planen).

Die Befunde zu den kognitiven Defiziten decken sich mit denen von Stavro *et al.* (2012) in einer Metaanalyse ermittelten Ergebnissen (siehe dazu auch 1.2.2.1). In der Dimension Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde unter anderem, der TMT A und B mit berücksichtigt. Gemittelt über 17 Studien zeigten sich signifikante Unterschiede ($N = 1637$, $p = .000$, $d = 0.5$) zu Ungunsten der Alkoholiker nach einer Abstinenz von 0 – 31 Tagen. Ebenso fanden sich für die Dimension verbales Gedächtnis, an hand von sieben Studien ($N = 622$, $p = .002$, $d = 0.4$) signifikant schlechtere Ergebnisse für diese kognitive Dimension. Überprüft wurde dies mit der Logischen Geschichte. Der Zahlen-Symbol Test wurde in der Metaanalyse nicht untersucht. Für das in der vorliegenden Studie gefundene Ergebnis dazu, könnte eine Entsprechung in der Dimension Aufmerksamkeit gefunden werden. In den drei untersuchten Studien zeigten sich an $N = 116$ Probanden ebenfalls signifikant schlechtere Werte bezogen auf die Aufmerksamkeitsleistung ($p = .000$, $d = 0.7$).

Es gibt klare empirische Hinweise darauf, wie auch Scheurich und Brokate (2009) zusammenfassen, dass in den meisten Studien übereinstimmend Defizite in visuell-räumlichen Tests gefunden werden. Diese Befunde können bezüglich der Ergebnisse visueller Gedächtnisinhalte („Rey-Osterrieth Complexe Figur“) nicht repliziert werden.

Es zeigten sich auch keine Unterschiede im Gedächtnisabruf, die mit dem Test „Wortflüssigkeit“ überprüft wurden. Die gezielte Suche und der Abruf von verbalem Material nach einem Kriterium in einem bestimmten Zeitraum ist anscheinend nicht durch den chronischen Alkoholkonsum beeinträchtigt. Auch die Anzahl der Fehler, ermittelt über Wortrepetitionen und Regelbrüche, ergibt keinen Hinweis auf Einschränkungen im divergenten Problemlösen.

Die ermittelten Unterschiede, die eine Beeinträchtigung belegen sollten, sind nicht so deutlich ausgeprägt wie hypothetisch angenommen. Die kognitiven Defizite der Trinker sind nicht für alle neuropsychologischen Indikatoren der Hirnfunktion signifikant.

Die Ergebnisse können dahingehend zusammengefasst werden, dass sich für Trinker Hinweise auf Beeinträchtigungen in allen Hauptkonstrukten der Neuropsychologie finden lassen. Anders als erwartet ist jedoch das Wortfindungs- und das Assoziationsvermögen, also die Fähigkeit zur spontanen Wortproduktion, besser als bei der Kontrollgruppe, wenn auch nicht signifikant. Die Geschwindigkeit kognitiver Verarbeitungsprozesse, das lexikalische und semantische Wissen sowie die Koordination von Abrufprozessen scheinen nicht betroffen. Den Befund stützt Scheurich *et al.* (2009), die für die Untersuchung von Gedächtnisleistungen geringe bis moderate Defizite benennen. Auch seien die Befunde abhängig von der Schwierigkeit der Aufgabenstellung. Die Defizite zeigen sich hauptsächlich in schwierigen Tests. Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Tests zeichnen sich nicht durch schwierige Aufgabenstellungen aus. Auch Rourke und Loberg (1996) gehen bei 50 Prozent aller alkoholabhängigen Patienten nur von milden bis moderaten kognitiven Einbußen aus.

Die relativ kleine Stichprobe der Gruppe der Alkoholabhängigen von $N = 20$ muss in dem Zusammenhang ebenfalls berücksichtigt werden. Unterschiede, die sich deskriptiv gezeigt haben, können auch den aktuellen Nikotinkonsum der Trinker beeinflusst haben. Mehr als die Hälfte der Trinker geben einen aktuellen Nikotinkonsum an. Die Ergebnisse einer Stichprobe von alkoholab-

hängigen Menschen, die bereit sind, in einem universitären Kontext zu entgiften und in einem Forschungsprojekt mitzumachen, lassen sich nicht ohne weiteres generalisieren.

5.1.3 Chronische Raucher im Vergleich zu Trinkern

Der Vergleich neuropsychologischer Indikatoren von Rauchern und Trinkern zeigt entgegen vorheriger Annahme keine deutlichen Unterschiede in der Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen zu Ungunsten der Trinker. Es wurde angenommen, dass schlechtere kognitive Leistungen von Alkoholikern zusätzlich durch das Nikotin beziehungsweise das Rauchen moduliert werden, dass der Zigarettenrauch also einen additiven Effekt auf die Leistung bei Alkoholikern hat. In der Untersuchungsgruppe der Trinker befanden sich mehr als 50 Prozent Raucher. Schinka *et al.* (2003) belegten mit einer Testbatterie zu generellen kognitiven Fähigkeiten schlechtere Ergebnisse bei Alkoholkonsum. Auch Friend *et al.* (2005) stützten den Befund, dass chronischer Alkoholkonsum mit schlechteren Ergebnissen in einer neuropsychologischen Testbatterie verbunden ist.

Allein im Bereich der visuell-motorischen Fähigkeiten zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Die Version B des TMT hat sich auch hier als sensibles Instrument bei alkoholabhängigen Patienten erwiesen. In allen anderen Indikatoren gibt es keine Unterschiede.

Die in der Baselinemessung gefundenen Ergebnisse bestätigen die Hypothese einer deutlichen kognitiven Schädigung nach ausgeprägtem chronischen Konsum von Zigaretten und Alkohol nicht in dem Maße wie angenommen. Es lassen sich zwar mehr Defizite für die Trinker im Vergleich zu den Nichttrinkern und den Rauchern finden, aber nicht für alle kognitiven Leistungsbereiche.

Die Hypothese 1 muss für die angenommenen neuropsychologischen Beeinträchtigungen durch Nikotin und Alkohol zu großen Teilen verworfen werden.

5.2 Magnetresonanztomographische Indikatoren bei Rauchern und Trinkern

5.2.1 Chronische Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern

Für die Raucher wurden niedrigere Werte in den Konzentrationen der drei überprüften Parameter (NAA = Neuronenmarker, Cholin = Membranzusatz und Kreatin = Energiestoffwechsel) in den drei akquirierten Gehirngebieten (BG, ACC, DLPFC, vgl. 3.8.4) angenommen. Bisher berücksichtigen nur die Studien von Epperson *et al.* (2005) und Gallinat *et al.* (2007) die Auswirkungen von ausschließlich chronischem Nikotinkonsum auf den Gehirnstoffwechsel (siehe dazu auch 1.2). Durazzo *et al.* (2004) berichten ebenfalls geringere Mengen von NAA und Cholin im Mittelhirn. Es wird deshalb analog zu dem Ergebnis der Studie von Gallinat *et al.* (2007) angenommen, dass das Rauchen zu niedrigeren Konzentrationen von NAA, Cholin und Kreatin führt. Die ermittelten Konzentrationen lassen eventuell Rückschlüsse auf konsumassoziierte Schädigungen und deren Lokalisation zu.

Die Ergebnisse belegen eine erniedrigte neuronale Integrität, eine neuronale Dysfunktion und einen reduzierten Zellumsatz bei den Rauchern.

Basalganglien (BG):

Es zeigten sich zur Baseline-Untersuchung keine Unterschiede in den überprüften Konzentrationen in den Basalganglien. Die Basalganglien gelten als komplexe Struktur, welche in übergeordnete Schaltkreise eingebunden ist. Das abhängige Rauchen bzw. die Inhaltsstoffe Nikotin oder Teer als Hauptbestandteile der Zigarette scheinen die Konzentrationen der Metaboliten dieses Herstückes der akzessorischen motorischen Zentren nicht zu beeinflussen. Hier konnte kein Konsumeffekt beispielsweise als Zellverlust durch niedrigere Quotienten mit NAA nachgewiesen werden. Dies kann als neuer Befund angesehen werden, weil bisher noch keine Untersuchung zu den Auswirkungen von abhängigem Nikotinkonsum die Basalganglien mit einbezogen hat.

Chronischer Tabakkonsum mit Abhängigkeit bedingt in der vorliegenden Untersuchung keine gestörte neuronale Plastizität in den Basalganglien.

Cingulum (ACC):

Die Konzentration von N-Acetyl-Aspartat (NAA) war im anterioren cingulären Kortex signifikant niedriger als die der Nichtraucher. Nach Urenjak *et al.* (1993) können verminderte Konzentrationen von NAA als möglicher Hinweis auf die Schädigung an Nervenzellen bzw. an Axonen gesehen werden, sie können also als Marker gesunden Hirngewebes und der Funktionalität des mitochondrialen Stoffwechsels gesehen werden. Wie schon in Abschnitt 3.8.3.2 ausgeführt, hat NAA einen Einfluss auf die Neuroprotektion und die synaptische Plastizität. Reduzierte NAA-Konzentrationen sind auch bei postmortem Untersuchungen zu neurodegenerativen Erkrankungen bei Menschen und bei Tieren gefunden worden. Gallinat *et al.* (2006) vermuten, dass NAA ein sehr subtiler Marker für eine neuronale Schädigung sein kann. Obwohl die Funktion von NAA noch nicht hinreichend nachgewiesen ist, kann dieser Befund als Hinweis auf eine Schädigung durch Nikotinkonsum gedeutet werden. Gallinat *et al.* (2007) fanden keine signifikant niedrigeren Konzentrationen von NAA im Cingulum, aber im Hippocampus. Es kann angenommen werden, dass das Rauchverhalten Auswirkungen auf das limbische System hat, welches das Cingulum wie auch den Hippocampus umfasst. Demnach zeigt sich das limbische System mit seinen Strukturen als vulnerabel für Schädigungen durch Tabakkonsum.

Frontal (DLPFC):

Deutlich ausgeprägter zeigten sich die Unterschiede im Untersuchungsbereich dorsolateraler präfrontaler Kortex. Hier konnten im Mittel für Cholin und die cholinhaltige Verbindung Cho/tCr signifikant niedrigere Konzentrationen gefunden werden. Für Durazzo *et al.* (2004) ist eine geringere Konzentration von Cholin ein Indikator für Zellmembranschäden. Es könnte vermutet werden, dass sich durch den Konsum von Tabak Veränderungen der Zellmembran und oder Myelinscheide erklären lassen (= Abnahme von Cholin relativ zu Kreatin (Cho/tCr). Kreatin gilt als Marker für zelluläre Energiebereitstellung. Es fand sich zudem eine höhere Konzentration der Verbindung von NAA/Cho. Dieser Effekt lässt sich durch den nicht von dem der Kontrollgruppe abweichenden NAA-Wert erklären.

Lee *et al.* (2007) wiesen initial erhöhte NAA/tCr-Werte bei nach 16 Wochen chronisch alkoholisierten Ratten nach. Nach 60 Wochen Abstinenz von Alkohol fielen die Werte wieder.

Die Raucher demonstrieren Defizite in der Neuroprotektion im ACC und im DLPFC. Zudem finden sich hier Indikatoren für Zellmembranschäden. Ob diese Schädigungen bereits vor Aufnahme des Rauchverhaltens bestanden, sie vielleicht sogar zum Rauchen führten, kann hier nicht ermittelt werden. Untersuchungen zu Veränderungen nach Nikotingabe bei Mäusen stützen die Befunde (vgl. Gallinat *et al.*, 2007).

Die Teilhypothese, dass abhängiges Rauchen mit Beeinträchtigungen des Gehirnstoffwechsels in Zusammenhang steht, konnte bestätigt werden.

5.2.2 Chronische Trinker im Vergleich zu Nichtrinkern

Wie unter Punkt 1.2. dargestellt, ist die Befundlage bezüglich der Auswirkungen von Alkoholkonsum auf die Konzentrationen der untersuchten Metaboliten nicht eindeutig. Da es sich aber um eine klinische Studie mit schwer und langfristig (> 5 Jahre) abhängigen Probanden handelt, wurde gemäß den Befunden angenommen, dass die Alkoholgruppe im Mittel niedrigere NAA- und Cholin-Konzentrationen im Vergleich zur Nikotingruppe aufweist (vgl. Bloomer *et al.*, 2004; Ende *et al.*, 2005). Die Untersuchungen von Bendszus *et al.* (2001) liefern als Befund geringere NAA-Level bei chronischen Alkoholikern. Bartsch *et al.* (2007) berichten ebenfalls geringere NAA- und Cholin-Werte. Bei einer Studie, die Alkoholabhängige nach einer Woche Abstinenz im Hinblick auf ihr Rauchverhalten untersucht, konnten Durazzo *et al.* (2004) geringere Konzentrationen von NAA und Cholin in verschiedenen Gehirnregionen belegen. Dies war unabhängig davon, ob die Person rauchte oder nicht. Auch in einer neueren Studie von Durazzo *et al.* (2011) zeigten sich niedrigere NAA-Konzentrationen bei rauchenden Alkoholikern in der Inselrinde, dem Belohnungssystem

und der Corona radiata. Es zeigten sich zudem NAA-Abnormalitäten in anterioren Gehirnregionen. Bloomer *et al.* (2004) fanden einen kleineren Hirnstamm bei Trinkern sowie Zellschädigungen, die sich durch signifikant niedrigere Quotienten von NAA/tCr und Cho/tCr im Bereich des Mittelhirns, der Pons bei schweren Trinkern (> 80 Drinks = 13,6g pro Monat) im Vergleich zu moderaten Trinkern (> 30 drinks) zeigten. Möglicherweise, so die Überlegung der Autoren, bewirkten u.a. die geringeren Konzentrationen den Volumenverlust des Hirnstamms, für den es noch keine Erklärung gibt. Diese Befunde können durch die vorliegende Arbeit nicht gestützt werden: Die gefundenen Konzentrationen der drei relevanten Metaboliten und ihrer Quotienten unterscheiden sich bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern nicht signifikant.

Basalganglien (BG), Cingulum (ACC) und Frontal (DLPFC):

Anders als erwartet zeigten sich bei chronischem Konsum von Alkohol keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen von NAA, Cholin und Kreatin sowie den dazugehörigen Quotienten in den Basalganglien. Die Trinker imponierten nicht, wie erwartet, durch eine neuronale Dysfunktion.

Auch Schweinsburg *et al.* (2000) und O`Neill *et al.* (2001) konnten keine Unterschiede in den Metablitenkonzentrationen bei kürzlich entwöhnten Alkoholikern zu Nichtalkoholikern feststellen. Die Autoren führen hier als Erklärung die geringe Stichprobengröße beziehungsweise auch mögliche Stichprobeneffekte sowie eine noch nicht ausgereifte Technik an, um die Defizite detektieren zu können.

Es besteht die Möglichkeit, dass andere Gehirngebiete die Auswirkungen von chronischem Konsum besser widerspiegeln.

Die Teilhypothese, dass abhängiges Trinken eine deutliche Auswirkung auf den Gehirnstoffwechsel hat, konnte trotz der Tatsache, dass Teile der Alkoholgruppe durch zusätzlichen Nikotinkonsum geschädigt sind, nicht bestätigt werden.

5.2.3 Chronische Raucher im Vergleich zu Trinkern

Es wurde angenommen, dass der abhängige chronische Alkoholkonsum, zumal häufig kombiniert mit Zigarettenkonsum, die Konzentrationen der untersuchten drei Metaboliten deutlicher verändert als das abhängige Rauchen. Werden magnetresonanzspektroskopische Parameter berücksichtigt, sind die NAA-Konzentrationen signifikant niedriger, wenn die Personen Alkohol konsumieren. Ebenso finden sich in bestimmten Gehirnregionen auch geringere Konzentrationen von Cholin. In der Zusammenstellung von Licata *et al.* (2010) wurden für die Metaboliten NAA und Cholin bei der Betrachtung der meisten Studien Hinweise auf niedrigere Werte gefunden. Es kann in dem Zusammenhang noch nicht von einer robusten Beziehung zwischen Alkoholkonsum und niedrigen Werten gesprochen werden, aber es zeigt sich eine Tendenz in diese Richtung. Die Kreatin-Konzentrationen sind hingegen meist nicht signifikant unterschiedlich. Ende *et al.* (2006) vermuten in den Veränderungen der Konzentrationen von Cholin adaptive Mechanismen des Gehirns als Folge des Alkoholkonsums.

In keiner der drei Regionen, *Basalganglien* (BG), *Cingulum* (ACC) und *Frontal* (DLPFC) konnten Unterschiede für einen der Metaboliten festgestellt werden.

In der vorliegenden Untersuchung rauchten mehr als die Hälfte der Trinker abhängig, deshalb sollte sich hier eine deutlichere Schädigung zeigen. Gazdzinski *et al.* (2008) thematisierten in dem Zusammenhang eine Verschlimmerung der Volumenverluste bei Alkoholikern durch zusätzliches Rauchen. Ebenso wiesen sie eine Veränderung der Konzentrationen von NAA, Cholin und Kreatin bei alkoholabhängigen und zusätzlich rauchenden Probanden nach.

Die Teilhypothese, dass Trinker signifikant unterschiedliche Mittelwerte im Vergleich zu den abhängigen Rauchern aufweisen, konnte nicht bestätigt werden.

Überraschenderweise zeigten Raucher anders als Trinker im MRS signifikant schlechtere Werte. Hier kann vermutet werden, dass chronischer Nikotinkonsum *auch und eher* neurotoxische Effekte verursacht, die mit MRS abzubilden sind. Bei der Bewertung der mit MRS gemessenen metabolischen Veränderungen bei anderen Erkrankungen muss ein möglicher Einfluss des Rauchens mitberücksichtigt werden (Block *et al.* 2000).

Die Hypothese 1 kann für die angenommenen magnetresonanztomographischen Beeinträchtigungen nur für die Gruppe der Raucher nachgewiesen werden.

5.3 Neuropsychologische Indikatoren nach sechs Monaten Abstinenz

5.3.1 Neuropsychologische Indikatoren bei Rauchern

Für die neuropsychologischen Indikatoren wird nach sechs Monaten Abstinenz eine Erholung im Sinne einer Besserung erwartet. Tatsächlich waren, wie schon unter 5.1.1 thematisiert, die Unterschiede nicht so ausgeprägt wie angenommen. Raucher zeigten in den meisten Querschnittuntersuchungen mindestens einen Trend zu schlechteren Ergebnissen in einem oder allen Tests als Nichtraucher (vgl. Fried & Gray 2006; Heffernan *et al.*; 2005; Richards *et al.*; 2003; Sabia *et al.*; 2008; Spillich, 1992; Starr *et al.* 2007; Wagner *et al.* 2013). In der vorliegenden Studie zeigten Raucher in der Baseline-Untersuchung eine Abnahme der Konzentrationsfähigkeit sowie hinsichtlich der allgemeinen motorischen Geschwindigkeit (ermittelt durch den Zahlen-Symbol Test). Darüber hinaus demonstrierten sie schlechtere verbale Lern- und Gedächtnisleistungen (ermittelt durch den Logische Geschichte Test). Diese Unterschiede in den kognitiven Leistungen bestehen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nicht mehr. Nach erfolgter Abstinenz zeigen sich die Raucher beeinträchtigt im Bereich des Wortfindungs- und Assoziationsvermögens und der Wortflüssigkeit. Sie zeigen signifikant weniger frei produzierte Wörter (Test Wortflüssigkeit) als die Kontrollgruppe. Bei genauer Betrachtung der Leistungen zeigt sich hier ein Effekt in der Kontrollgruppe. Es könnte sich dabei um einen Lerneffekt handeln,

allerdings ist ein solcher bei einem Abstand von sechs Monaten nicht sehr wahrscheinlich. Die veränderte Zusammensetzung der Kontrollgruppe könnte einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Zum zweiten Messzeitpunkt nahmen nur noch $N = 23$ von zuvor $N = 30$ Personen teil. Die Gruppe der Raucher hatte sich in der Anzahl der produzierten Wörter nicht verändert.

Er ergibt sich also ein erwarteter Befund. Die Beeinträchtigungen durch die Inhaltsstoffe der Zigarette, der gestörte Sauerstofftransport und die veränderte Blutzirkulation sind bei Abstinenz nicht mehr gegeben und offensichtlich in ihren Auswirkungen reversibel. Jacobsen *et al.* (2005) fanden bereits nach 14 Tagen keinen nennenswerten Unterschied mehr zur Kontrollgruppe. In der Literatur gibt es keine weiteren Studien, die in einer Längsschnittuntersuchung dieselben Parameter zur kognitiven Leistungsfähigkeit überprüfen. Nach erfolgter Abstinenz gehen die festgestellten subtilen Defizite im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zurück. Möglicherweise bessern sich Aufmerksamkeit und Gedächtnis nach sechs Monaten, weil der zwanghafte Drang nach Rauchen wegfällt. Auch das Aufgeben von Nikotinkonsum noch mit im Durchschnitt 43 Jahren ermöglicht eine Verbesserung in neuropsychologischen Teilbereichen. Das Ausmaß der Schädigung durch Nikotin könnte durch die Abstinenz gemildert werden: Rauchen in mittleren Lebensjahren ist ein Prädiktor für schlechtere kognitive Leistungen im Alter (vgl. Razani *et al.* 2004).

Problematisch bei der Diskussion der Ergebnisse zu den Auswirkungen von Nikotin ist die Tatsache, dass in den Studien der Vergangenheit nicht durchgängig oder nicht vergleichbare Angaben zum Nikotinkonsum gemacht werden. Die Angaben variieren von: Ob geraucht wird, ob und seit wie vielen Jahren, ob und die Anzahl pro Tag jedoch nicht ob täglich geraucht wird. Als Maß für den Grad der Störung durch langzeitlichen Zigarettenkonsum könnte der BODE Index (**b**ody-mass index, **a**irflow **o**bstruction, **d**yspnea and **e**xercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease), verwendet werden. Der BODE Index ist ein Maß dafür, wie stark die Lungen- und Bronchialfunktionen der Menschen mit einer Diagnose Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ge-

schädigt sind. Es wäre ein objektiver Wert, der sich aus vier relevanten Parametern zusammensetzt und die Aussagen zum eigenen Konsumverhalten der Probanden ergänzen könnte.

Bei der Betrachtung der Intragruppenvergleiche in der vorliegenden Untersuchung zeigten sich vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt keine signifikanten Veränderungen. Die Betrachtung der Mittelwerte liefert aber für jeden Test eine Verbesserung in den Ergebnissen, die eventuell aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht signifikant wird.

Die Raucher verbessern sich nach sechsmonatiger Abstinenz in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Teilhypothese einer Verbesserung bei Abstinenzaufrichterhaltung kann beibehalten werden.

5.3.2 Neuropsychologische Indikatoren bei Trinkern

Ausgehend von den bereits dargelegten Befunden wurde für die Gruppe der seit einem halben Jahr abstinenten Trinker eine signifikant geringere Beeinträchtigung der neuropsychologischen Indikatoren im Vergleich zur Baseline-Untersuchung erwartet. Die Längsschnitte, die es bisher gibt, zeigen, dass sich die Defizite nach Konsumstopp verändern (vgl. 1.2.2). So fanden Mann *et al.* (1999) schon nach fünf Wochen eine Verbesserung in den neuropsychologischen Aufgaben. Auf der anderen Seite konnten Rosenbloom *et al.* (2004) nach einem halben Jahr noch Defizite nachweisen. Von anderen Studien ist bekannt, dass die Rehabilitationsprozesse Jahre dauern können. O'Donnell *et al.* (1994) fanden mit zunehmender Abstinenzdauer, nach drei Jahren, unauffällige Werte in der Neuropsychological Impairment Scale (NIS).

Die möglichen Auswirkungen des chronisch starken Alkoholkonsums ließen sich in der Baseline-Untersuchung mit eingeschränkter Leistung in den allgemeinen Hirnfunktionsleistungen, in den Bereichen geteilte Aufmerksamkeit und Konzentration, Gedächtnis und Exekutivfunktionen belegen. Zusätzlich zeigte sich eine Verlangsamung in der allgemeinen psychomotorischen Geschwindig-

keit sowie der Auge-Hand-Koordination (ermittelt mit dem TMT-A und B, Zahlen-Symbol-Test und dem Test Logische Geschichte). Zum zweiten Messzeitpunkt finden sich Hinweise auf Verbesserungen.

Im Vergleich zu den abstinenten Rauchern zeigen sich signifikante Unterschiede im Bereich Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration (TMT A und B) sowie in der Produktion von Fehlern (Wortflüssigkeit, falsche). Die abstinenten Trinker sind deutlich langsamer bei der Auffindung der aufsteigenden Zahlen und Buchstaben. Die Raucher erholen sich im Vergleich zu den abstinenten Alkoholikern schneller. In der Gruppe der Alkoholabhängigen waren weiterhin Probanden, die abhängig Nikotin konsumierten.

Es finden sich Hinweise auf Verbesserungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit bei den Alkoholikern.

Zwar ergab die Messwiederholungsanalyse keine signifikante Verbesserung bei den Alkoholikern, dies könnte jedoch auch der kleinen Stichprobe und der geringen Teststärke geschuldet sein. Die in der Verlaufsmessung nicht mehr signifikanten Gruppenunterschiede, zusammen mit den zusätzlichen normbasierten Auswertungen, die für zahlreiche Tests auf eine Normalisierung zuvor auffälliger Werte hindeuten, spricht im Einklang mit der Literatur jedoch dafür, dass eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Abstinenz potentiell möglich ist.“

5.4 Magnetresonanztomographische Indikatoren nach sechs Monaten Abstinenz

5.4.1 Magnetresonanztomographische Indikatoren bei Rauchern

Es wurde erwartet, dass die zur Baselinemessung bestehenden Unterschiede in den Metaboliten-Konzentrationen nach einem halben Jahr Abstinenz nicht mehr signifikant sind. In der Literatur fehlten Längsschnittuntersuchungen, die

die Aussagekraft der zentralnervösen Parameter bei Rauchern nach einem halben Jahr untersuchen. Es könnte sein, dass die Veränderungen von transientem Charakter sind und sie das Gehirn nur während der Konsumaufrechterhaltung beeinflussen (Wessels & Winterer, 2007). Durazzo *et al.* (2006) ermittelten einen Einfluss von Nikotin auf die Erholung. Noch nach einem Monat zeigte sich in der Gruppe der abstinenten Trinker mit chronischem Nikotinkonsum eine signifikant geringere Erholung.

Für die Effekte von Nikotinkonsum gibt es bisher keine Längsschnittuntersuchung. In der vorliegenden Untersuchung nahmen nach einem halben Jahr noch 19 Probanden an den Messungen teil. Dies ist im Vergleich mit anderen Studien, die beispielsweise den Einfluss von Alkohol untersuchen (vgl. Mendelsohn *et al.*, 1990; Schweinsburg *et al.* 2000; Bloomer *et al.*, 2004), eine hohe Zahl. Erstmals liegen für die drei untersuchten Gehirnregionen Ergebnisse vor:

Basalganglien (BG):

Im Bereich der Basalganglien lassen sich keine Unterschiede in den Metaboliten-Konzentrationen nachweisen. Auch zu T0 bestand kein Unterschied in den Metaboliten-Konzentrationen in der Region für die Raucher.

Cingulum (ACC):

Die signifikant niedrigere Konzentration von NAA kann nach sechsmonatiger Abstinenz im anterioren cingulären Kortex nicht mehr nachgewiesen werden. NAA als möglicher Indikator für Schädigungen an Nervenzellen bzw. an Axonen hat sich erholt. Die Messung von NAA scheint auch hier ein adäquates Werkzeug zur Bestimmung von reversiblen neuronalen Dysfunktionen zu sein.

Frontal (DLPFC):

Die niedrigeren Konzentrationen von Cholin und Cho/tCr können nach erfolgter sechsmonatiger Abstinenz nicht mehr nachgewiesen werden. Im dorsolateralen präfrontalen Kortex scheint die mögliche Erholung des Gehirns nach Tabakkonsum am ausgeprägtesten. Es besteht kein oxidativer Stress mehr und die cerebrale Hypoperfusion ist ungestört.

Für den Intragruppenvergleich fanden sich in allen drei Gehirnregionen keine signifikanten Veränderungen. Es zeigen sich in allen Mittelwerten Veränderungen in der Konzentration, aber keine signifikanten An- oder Abstiege der Konzentrationen.

In den Ergebnissen zeigt sich keine Überlegenheit der Nichtraucher mehr. Wie erwartet verbessern sich die Werte.

Die Teilhypothese 2 kann für die abstinenten Raucher als bestätigt angesehen werden. Der Gehirnstoffwechsel zeigt Indikatoren für eine Erholung der zu T0 gefundenen Abweichungen.

5.4.2 Magnetresonanztomographische Indikatoren bei Trinkern

Obwohl in der Literatur Befunde zu Schädigungen des Gehirns durch Alkohol zu finden sind (vgl. 1.2.2.5), gibt es bisher wenig vergleichbare Studien, die die drei Metaboliten NAA, Cholin und Kreatin berücksichtigen (vgl. Bloomer *et al.*; 2004; Ende *et al.*, 2005; O'Neil *et al.*, 2001; Schweinsburg *et al.*, 2000) sowie dieselben Hirnregionen (Lee *et al.*, 2007). Bendszus *et al.* (2001) konnten mit ihren Untersuchungen zeigen, dass es sich bei den Anstiegen der NAA-Konzentrationen nach fünf bis sechs Wochen Abstinenz nicht um einen Rehydrationseffekt handelt. Es wurde in der vorliegenden Arbeit von einer zunächst abbildbaren Schädigung ausgegangen, die sich aber nach sechsmonatiger Abstinenz nicht mehr zeigt. Es wurde von einer biologischen Evidenz ausgegangen, die sich langsam erholt, analog zu der Veränderung in den Gehirnvolumina (Mason *et al.*, 2005). Beginnende neuroregenerative Prozesse nach bereits kurzer Abstinenzzeit berichten auch Scheurich *et al.* (2009).

Basalganglien (BG):

Im Bereich der Basalganglien konnten in der Baselinemessung keine Unterschiede in den Konzentrationen der Metaboliten festgestellt werden. Auch im Verlauf zeigten sich keine weiteren Veränderungen. Es gibt Strukturen, die als besonders sensibel für schädliche Einflüsse durch Alkohol gelten beispiels-

weise der Hippocampus. Möglicherweise können die Basalganglien als eine wenig sensible Struktur gesehen werden.

Auch bei der Betrachtung der Werte im Intragruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Veränderungen.

Cingulum (ACC) :

Für die Konzentration von NAA/Cho gibt es einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe, der nicht zum ersten Messzeitpunkt im anterioren cingulären Kortex bestanden hat. Dieser Quotient hat einen deutlich niedrigeren Wert. Der Effekt resultiert möglicherweise aus der geringer gewordenen Anzahl der Probanden. Ebenso konnten keine signifikanten Veränderungen in den Metaboliten-Konzentrationen im Intragruppenvergleich ermittelt werden.

Frontal (DLPFC):

Auch im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigt sich eine signifikant erniedrigte Konzentration von NAA/Cho im Vergleich zur Kontrollgruppe, der zu T0 nicht bestanden hat.

Im Intragruppenvergleich zeigt sich eine signifikante Abnahme der Konzentration von NAA/tCr. Hingegen kann für Cho/tCr eine signifikante Zunahme ermittelt werden. Eine Erklärung dafür könnte in den Drop-Outs liegen. Zum zweiten Messzeitpunkt befinden sich weniger und stärker geschädigte Probanden in der Stichprobe. Bei ihnen besteht im Mittel eine längere Konsumdauer in Jahren, zusätzlich geben sie den Konsum von größeren Kilogramm-Mengen Alkohol seit Konsumbeginn an.

Nach Gazdzinski *et al.* (2008) können Ergebnisse von klinischen Studien im Alltag hilfreich sein, sie können aber nicht auf die Allgemeinheit der Alkoholiker übertragen werden. Als Grund kann hier angeführt werden, dass Personen, die eine Alkoholtherapie aufsuchen, ein geringeres psychosoziales Funktionsniveau, mehr komorbide Erkrankungen und höhere Abhängigkeitslevel haben als Personen mit Abhängigkeit, die keine Therapie aufsuchen beziehungsweise nicht im Krankenhaus entgiftet haben.

Die Teilhypothese 2 Verbesserung der Metabolitenwerte nach sechs Monaten Abstinenz konnte für die abstinenten Trinker nicht nachgewiesen werden.

5.5 Zusammenhänge zwischen den Indikatoren

Zur Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen neuropsychologischen und neurochemischen Variablen besteht, wurden Partialkorrelationen berechnet.

Die dritte Hypothese geht von signifikanten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Tests und den MRS-Parametern aus: „Es finden sich signifikante Korrelationen zwischen den Tests der Neuropsychologie und den Konzentrationen der Gehirnmetaboliten innerhalb der untersuchten Gruppen. Eine Beeinträchtigung in den Konzentrationen von NAA, Cholin und Kreatin bei den Untersuchungsgruppen geht einher mit schlechteren Ergebnissen in den Tests der neuropsychologischen Untersuchungen“.

Die Partialkorrelationsberechnungen unter Berücksichtigung der Kovariaten Alter und Bildungsjahre ergaben keine Korrelationen, die einen Zusammenhang belegen.

5.5.1 Neuropsychologische und magnetresonanzspektroskopische Zusammenhänge bei Rauchern

Jung *et al.* (1999b) untersuchten an gesunden Probanden, ob es biochemische Marker für kognitive Leistungsfähigkeit gibt. NAA erwies sich als ein Metabolit, der deutlich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Smolka (2011) stellte die Überlegung an, ob die kognitiven Veränderungen bei Rauchern durchaus Folge der strukturellen und molekularen Veränderungen sein könnten. Ross und Sachdev (2004) fanden auch hauptsächlich Zusammenhänge zwischen NAA und Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit. Ein solcher Zusammenhang konnte für die Raucher nicht belegt werden.

5.5.2 Neuropsychologische und magnetresonanzspektroskopische Zusammenhänge bei Trinkern

Jung *et al.* (1999a) untersuchten mittels MRS die Verbindung zwischen Metaboliten (NAA, Cho und tCr) und der Intelligenz (gemessen mit der Wechsler Adult Intelligenz Scale, WAIS) und fanden, dass generelle und verbale Intelligenz, aber auch das räumliche Vorstellungsvermögen mit den Metaboliten korreliert. Sullivan *et al.* (2000) fanden bedeutsame Korrelationen zwischen den positiven Befunden im Test (Brown-Peterson Task) zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses und einer positiven strukturellen Veränderung des Gehirns nach Abstinenz (Schrumpfung des dritten Ventrikels). Brendszus *et al.* (2001) fanden positive Korrelationen zwischen den NAA/tCr-Konzentrationen im Kleinhirn und den Ergebnissen im Test d2 (Aufmerksamkeits-Belastungs-Test). Den Befund replizierten auch Bartsch *et al.* (2007), eine Verbesserung im Test d2 ging mit einer Erhöhung der NAA-Konzentrationen einher. Auch Meyerhoff *et al.* (2004) zeigten für chronisch starke Trinker Korrelationen zwischen einer verringerten NAA-Konzentration und den exekutiven Funktionen sowie dem Arbeitsgedächtnis. Zusätzlich fanden sich Korrelationen zwischen der Schwere des Trinkverhaltens und den Metaboliten-Konzentrationen. Durazzo *et al.* (2004) fanden im Kleinhirn positive Korrelationen zwischen NAA-Konzentrationen und der visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie dem beiläufigen Lernen. Ebenso erkannten sie Korrelationen mit den exekutiven Funktionen sowie mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit im frontalen Kortex.

In der Regel sind nach Ross und Sachdev (2004) die Zusammenhänge zwischen MRS und kognitiver Leistungsfähigkeit deutlicher, als in der vorliegenden Studie. Möglicherweise liegt dies an der Kontrolle von Alter *und* Bildungsjahren. Die Studien, die auch Zusammenhänge überprüfen, beispielsweise Durazzo *et al.* (2006, 2007) und Glass *et al.* (2006) berücksichtigen keine Kovariate, andere wie Rosenbloom *et al.* (2004) nur die Befindlichkeit, nur das Alter (Sullivan, 2000) oder eine Konsumvariable wie Durazzo *et al.* (2006).

Die Hypothese 3, es finden sich signifikante Korrelationen zwischen den Tests der Neuropsychologie und den Konzentrationen der Gehirnmetaboliten, konnte nicht nachgewiesen werden.

5.6 Fazit und Ausblick der Arbeit

Aufbauend auf einem Überblick über den aktuellen Forschungsstand wurde ein Design entwickelt und ein bestehender Datensatz bereinigt und strukturiert, um die Auswirkungen von abhängigem Nikotin- und Alkoholkonsum auf das Gehirn mittels neuropsychologischer Instrumente und Magnetresonanztomographie zu untersuchen.

Für die Effekte von Nikotin auf den Gehirnstoffwechsel sind bislang nur zwei Querschnitts-Untersuchungen bekannt; Längsschnittstudien zu dieser Thematik fehlen bislang gänzlich. Bezüglich der Effekte von Alkohol auf neuronale Funktionen gibt es zwar einige Untersuchungen, jedoch ist die Befundlage uneindeutig.

Die besonderen Stärken der vorliegenden Studie gegenüber bisher existierenden Untersuchungen zu der Thematik bestehen im längsschnittlichen Design mit wiederholter Untersuchung der Kontrollgruppe sowie in für diese Art der Untersuchung vergleichsweise umfangreichen Stichprobengrößen.

Mittels neuropsychologischer Testungen und der ¹H-MR-Spektroskopie (MRS) konnten Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit und im Gehirnstoffwechsel von Rauchern und Trinkern⁵ im Vergleich zu Probanden ohne abhängigen Konsum aufgedeckt werden. Für die Auswirkungen von Alkoholkonsum gibt es dazu bereits Ergebnisse. Erstmals liegen nun Daten für 37 Raucher, ohne Abhängigkeit von anderen Suchtmitteln, unmittelbar nach Rauchstopp vor.

Anhand der Untersuchung konnte festgestellt werden, dass auch chronischer Nikotinkonsum (parallel zu Ergebnissen bezüglich Alkohol) nicht risikoarm ist. Abhängiges Rauchen führt zu neuropsychologischen und neuromorphologischen

⁵ Im Text werden Personen, die abhängig Nikotin/Alkohol konsumieren, in Anlehnung an den Sprachgebrauch in Untersuchungen aus dem angloamerikanischen Sprachraum als Raucher („smoker“) und Trinker („drinker“) bezeichnet.

gischen Defiziten. Die MRS stellt sich als probate Methode dar, um die Auswirkungen von Nikotinkonsum auf neurotoxische Indikatoren aufzudecken. Nach einem langen Entwöhnungsintervall scheint Erholung möglich zu sein.

Weitere Forschung könnte sich mit der Frage nach einem charakteristischen Muster der Metabolitenkonzentrationen für Abhängigkeiten beschäftigen. Gibt es Regionen, die besonders empfindlich oder unempfindlich für Konsumgifte sind? Gibt es ein typisches Muster der Metabolite zu unterschiedlichen Abhängigkeiten? Die ermittelten Einzelspektren für die drei Untersuchungsregionen Basalganglien (BG), Cingulum (ACC) und dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) könnten mit anderen Gebieten verglichen werden mit dem Ziel, Karten der Metabolitenverteilung im Gehirn zu erstellen (Chemical shift imaging, CSI). Dabei sollten auch die weiteren Metaboliten wie beispielsweise GABA, Glutamin/Glutamat, MyoInositol und Laktat berücksichtigt werden. Dies könnte für differentialdiagnostische und auch für prädiktive, beispielsweise prognostische Aussagen genutzt werden. Ebenso sollten die Einsatzmöglichkeiten für die Beurteilung kognitiver Prozesse bei gesunden und kranken Personen herausgestellt werden.

Ein zentrales Anliegen zukünftiger Forschung sollte im Anstreben der Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch den Einsatz einheitlicher neuropsychologischer Messinstrumente liegen. Darüber hinaus dürften die Verwendung einer systematischen Einteilung für die Schädigungsgrade durch Alkohol entsprechend den Vorgaben des Health Education Councils (HEC, 1984) sowie eines Wertes zur Überprüfung der Auswirkungen von Nikotinkonsum beispielsweise des BODE-Index (siehe 5.3.1), den Erkenntnisgewinn steigern.

6 Literaturverzeichnis

- Amberg, R., Fürmaier, R., Hirt, H. & Urban, R. (2002). Magnetresonanz-spektroskopische (MRS) und positronenemissions-tomographische (PET) Untersuchungen zur Alkoholaufnahme des menschlichen Gehirns während der Anflutungsphase. *Blutalkohol*, 39, 61–71.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lang, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Aydin, K., Sencer, S., Ogel, K., Gençellac, H., Demir, T. & Minareci, O. (2003). Single-voxel proton MR spectroscopy in toluene abuse. *Magnetic resonance imaging*, 21, 777–785.
- Azar, B. (1999). Nicotine as a performance enhancer? Research results are spotty. *APA Monitor Online*, vol. 30 (1). (Zugriffsdatum: 12.03.2003)
- Bähr, M., & Frotscher, M. (2009). Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie-Funktion-Klinik. Stuttgart: Thieme.
- Bartal, M. (2001). Health effects of tobacco use and exposure. *Monaldi archives for chest disease*, 56(6), 545–554.
- Bartels, C., Kunert, H.-J., Stawicki, S., Kröner-Herwig, B., Ehrenreich, H. & Krampe, H. (2007). Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol & Alcoholism*, 42(2), 92–102.
- Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S.M., Weijers, H.-G., Wiebeck, G. A., Jenkinson, M., De Stephano, N., Solymosi, L. & Bendszus, M. (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, 130, 36–47.
- Bartz, M. & Mainusch, G. K. (2009). Neuropsychologie der Alkoholabhängigkeit. In G.K. Mainusch (Hrsg.), *Angewandte Verhaltensmedizin, Reihe Konzepte*. Themenheft 1 : AHG Klinik Dormagen.
- Bates, M. E., Barry, D. & Bowden, S. C. (2002). Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: Implications for treatment. *Experimental and clinical Psychopharmacology*, 3, 193–212.
- Beaumont, J. G. (1987). *Einführung in die Neuropsychologie*. München: Psychologie Verlags Union.
- Becker, P. & Seitz, K. (2008). Alkohol und Krebs. *Sucht*, 54(3), 126–130.
- Bell, S. L., Taylor, R. C., Singleton, E. G., Henningfield, J. E. & Heishman, S. J. (1999). Smoking after nicotine deprivation enhances cognitive performance and decreases tobacco craving in drug abusers. *Nicotine and Tobacco Research*, 1, 45–52.
- Benarroch, E. E. (2008). N-Acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate. Neurobiology and clinical significance. *Clinical implications of neuroscience research*, 70(16), 1353–1357.

- Bendszus, M., Weijers, H.-G., Wiesbeck, G., Warmuth-Metz, M., Bartsch, A., Engels, S., Böning, J. & Solymosi, L. (2001). Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: Correlation with clinical and neuropsychological data. *American Journal of Neuroradiology*, 22, 1926–1932.
- Benowitz, N. L. (1998). Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *The new England journal of medicine*, 319 (20), 1318–1330.
- Blake, J. & Smith, A. (1997). Effects of smoking and smoking deprivation on the articulatory loop of working memory. *Human Psychopharmacology*, 12, 259–264.
- Block, W., Bayer, T. A., Tepest, R., Träber, F., Rietschel, M., Müller, D. J., Schulze, T.G., Honer, W.G., Maier, W., Schild, H.H. & Falkai, P. (2000). Decreased frontal lobe ratio of N-acetyl aspartate to choline in familial schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 289, 147–151.
- Bloomer, C. W., Langleben, D. D. & Meyerhoff, D. J. (2004). Magnetic resonance detects brainstream changes in chronic, active, heavy drinkers. *Psychiatry research: Neuroimaging*, 132, 209–218.
- Bodenburg, S. (2001). *Einführung in die Klinische Neuropsychologie*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hans Huber.
- Bortz, J. & Schuster, C. (2011). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (7. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2004). Neurokognition psychiatrischer Patienten. *Psychiatrische Praxis*, 31, 200–209.
- Brian, C. (2000). Elevated myo-inositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: A preliminary MR spectroscopy study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 699–705.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C., Bota, R. G., Bartzokis, G. & London, E. D. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry*, 55, 77–84.
- Bücheler, E., Götttsche, T. (2006). *Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Interventionen* (11. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Bühler, A. & Mann, K. (2011). Neuroimaging und Alkohol. In M. V. Singer, A. Batra & K. Mann, (Hrsg.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (S. 165-177). Stuttgart: Thieme.
- Bühler, A., Metz, K., Kröger, C. (2004). Vergleich von Teilnehmern an Tabakentwöhnungskursen in unterschiedlichen Settings - Welche Implikationen ergeben sich für die Tabakentwöhnung? *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*, 6, 52–60.

- Bühringer, G. & Behrendt, S. (2011). Begriffsbestimmungen. In M. V. Singer, A. Batra & K. Mann, (Hrsg.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (S. 65-71). Stuttgart: Thieme.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2012). *Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2011. Der Konsum von Alkohol, Tabak und illegalen Drogen: Aktuelle Verbreitung und Trends*. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- Burtscheidt, W., Schwarz, R., Wölwer, W. & Gaebel, W. (2001). Verhaltenstherapeutische Verfahren in der ambulanten Behandlung von Alkoholabhängigen. Abstinenzverhalten und soziodemographische Faktoren. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 69, 526–531.
- Camicioli, R. M. (2005). Cingulum-Befunde in der MRS als frühes Demenzzeichen? *Neuro-Depesche*, 3, 24.
- Cardenas, V. A., Studholme, C., Gazdinski, S., Durazzo, T. C. & Meyerhoff, D. J. (2007). Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage*, 34, 879–887.
- Cardenas, V. A., Studholme, C., Meyerhoff, D. J., Song, E. & Weiner, M. W. (2005). Chronic active heavy drinking and family history of problem drinking modulate regional brain tissue volumes. *Psychiatry research: Neuroimaging*, 138, 115–130.
- Crews, F. T., Buckley, T., Dodd, P.R., Ende, G., Foley, N. Harper, C., He, J., Innes, D., Loh, E.-W., Pfefferbaum, A., Zou, J. & Sullivan, E. (2005). Alcoholic neurobiology: Changes in dependence and recovery. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(8), 1504–1513.
- Culverhouse, R., Bucholz, K. K., Crowe, R. R., Hesselbrock, V., Nurnberger, J. I., Porjesz, B., Schuckit, M. A., Reich, T. & Bierut, L. J. (2005). Long-term stability of alcohol and other substance dependence diagnoses and habitual smoking. *Archives of General Psychiatry*, 62, 753–760.
- Deary, I. J., Pattie, A., Taylor, M. D., Whiteman, M. C., Starr, J. M. & Whalley, L. J. (2003). Smoking and cognitive change from age 11 to age 80. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 74(7), 1006–1007.
- Dilling, H. & Freyberger, H. J. (1994). Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Hans Huber.
- Domino, E. F. (2008). Tobacco smoking and MRI/MRS brain abnormalities compared to nonsmokers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(8), 1778–1781.
- Dorn, T. (2005). Alkohol – wie viel ist zu viel? Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, BZgA (Hrsg.) Köln.
- Durazzo, T. C., Cardenas, V. A., Studholme, C., Weiner, M. W. & Meyerhoff, D. J. (2007). Non-treatment-seeking heavy drinkers: Effects of chronic cigarette smoking on brain structure. *Drug and alcohol dependence*, 87, 76–82.

- Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Yeh, P.-H. & Meyerhoff, D. J. (2008). Combined neuroimaging, neurocognitive and psychiatric factors to predict alcohol consumption following treatment for alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism*, 43(6), 683–691.
- Durazzo, T. C., Gazdzinski, S. & Meyerhoff, D. J. (2007). The neurobiological and neurocognitive consequences of chronic cigarette smoking in alcohol use disorders. *Alcohol & Alcoholism*, 42(3), 174–185.
- Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Rothlind, J. C., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. (2006). Brain metabolite concentrations and neurocognition during short-term recovery from alcohol dependence: Preliminary evidence of the effects of current chronic cigarette smoking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(3), 539–551.
- Durazzo, T. C. & Meyerhoff, D. J. (2007). Neurobiological and neurocognitive effects of chronic cigarette smoking and alcoholism. *Frontiers in Bioscience*, 12, 4079–4100.
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J. & Nixon, S. J. (2010). Chronic cigarette smoking: Implications for neurocognition and brain neurobiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 3760–3791.
- Durazzo, T. C., Mon, A., Gazdzinski, S. & Meyerhoff, D. J. (2011). Chronic cigarette smoking in alcohol dependence: Associations with cortical thickness and N-acetylaspartate levels in the extended brain reward system. *Addiction Biology*, 8(2), 379–391.
- Durazzo, T. C., Rothlind, J. C., Cardenas, V. A., Studholme, C. & Weiner, M. W. (2007). Chronic cigarette smoking and heavy drinking in human immunodeficiency virus: consequences for neurocognition and brain morphology. *Alcohol*, 41, 489–501.
- Durazzo, T. C., Rothlind, J. C., Gasparovic, C. M., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. (2006). A comparison of neurocognitive function in nonsmoking and chronically smoking short-term abstinent alcoholics. *Alcohol*, 39, 1–11.
- Durazzo, T. C., Rothlind, J. C., Gazdzinski, S., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. (2007). Chronic smoking is associated with differential neurocognitive recovery in abstinent alcoholic patients: A preliminary investigation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(7), 1–14.
- Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. (2004). Cigarette smoking exacerbates chronic alcohol-induced brain damage: A preliminary metabolite imaging study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(12), 1849–1860.
- Ende, G., Walter, S., Welzel, H., Demirakca, T., Wokrina, T., Ruf, M., Ulrich, M., Diehl, A., Henn, F.A. & Mann, K. (2006). Alcohol consumption significantly influences the MR signal of frontal choline-containing compounds. *Neuroimage*, 32, 740–746.

- Ende, G., Welzel, H., Walter, S., Weber-Fahr, W., Diehl, A., Hermann, D., Heinz, A. & Mann, K. (2005). Monitoring the effects of chronic alcohol consumption and abstinence on brain metabolism: A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, *58*, 974–980.
- Epperson, C. N., O'Malley, S., Czarkowski, K. A., Gueorguieva, R., Jatlow, P., Sanacora, G., Rothman, D. L., Krystal, J. H. & Mason, G. F. (2005). Sex, GABA, and nicotine: The impact of smoking on cortical GABA levels across the menstrual cycle as measured with proton magnetic resonance spectroscopy, *Biological Psychiatry*, *57*, 44–48.
- Ernst, M., Heishman, S. J., Spurgeon, L. & London, E. D. (2001). Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, *25*, 313–319.
- Fagerström, K. (2005). Commentary: Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Colum-International journal of epidemiology*, 1003.
- Fagerström, K. O., Heatherton, T. F. & Kozlowski, L. T. (1990). Nicotine addiction and its assessment. *Ear, Nose and Throat Journal*, *69*(11), 763–765.
- Fein, G. & McGillivray, S. (2007). Cognitive performancy in long-term abstinent elderly alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *31*(11), 1788–1799.
- Feneis, H. (1998). Anatomisches Bildwörterbuch der internationalen Nomenklatur. Stuttgart: Thieme.
- Feuerlein, W. (2005). Alkoholismus. Warnsignale, Vorbeugung und Therapie. München: Beck.
- Feuerlein, W., Kufner, H., Soyka, M. & Dittmann, V. (1998): *Alkoholismus - Missbrauch und Abhängigkeit. Entstehung, Folgen, Therapie* (5. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Frezza, M., di Padova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. & Lieber, C. S. (1990). High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *The new England journal of medicine*, *2*(322), 95–99.
- Fried, P. A. & Gray, W. R. (2006). Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults - a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, *28*, 517–525.
- Friend, K. B., Malloy, P. F. & Sindelar, H. A. (2005). The effects of chronic nicotine and alcohol use on neurocognitive function. *Addictive Behaviors*, *30*, 193–202.
- Frommann, I., Pulkop, R., Brinkmeyer, J., Bechdorf, A., Ruhrmann, S., Berning, J., Decker, P., Riedel, M., Möller, H.-J., Wölwer, W., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Maier, W. & Wagner, W. (2010). Neuropsychological profiles in different at-risks states of psychosis: Executive control impairment in the early – and additional memory dysfunction in the late-prodromal state. *Schizophrenia Bulletin*, doi:10.1093/schbul/sbp155.

- Gallinat, J., Lang, U. E., Jacobsen, L. K., Bajbouj, M., Kalus, P., Haebler, D. v., Seifert, F. & Schubert, F. (2007). Abnormal hippocampal neurochemistry in smokers. Evidence from proton magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 80–84.
- Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L. K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T., Witthaus, H., Leopold, K., Seifert, F., Schubert, F. & Staedtgen, M. (2006). Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *European Journal of Neuroscience*, 24, 1744–1750.
- Galwas, C., Aust, C., Kunert, H.-J., Krampe, H., Reinhold, J., Stawicki, S. & Ehrenreich, H. (2004). Regeneration hippocampaler Funktionen Alkoholkranker unter Langzeitabstinenz. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*, 6, 140–144.
- Gauggel, S. & Rathgeber, K. (2002). Neuropsychologie affektiver Störungen: Eine selektive Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 13(4), 301–312.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Jahn, G.-H., Ezekiel, F., Banys, P., Meyerhoff, D. J. (2006). Effects of chronic alcohol dependence and chronic cigarette Smoking on cerebral perfusion: A preliminary magnetic resonance study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(6), 947–958.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C. & Meyerhoff, D. J. (2005). Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 78, 263–273.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Studholme, C., Song, E., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. (2005). Quantitative brain MRI in alcohol dependence: Preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(8), 1484–1495.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Weiner, M. W. & Meyerhoff, D. J. (2008). Are treated alcoholics representative of the entire population with alcohol use disorders? A magnetic resonance study of brain injury. *Alcohol*, 42, 67–72.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Yeh, P.-H., Hardin, D., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. (2008). Chronic cigarette smoking modulates injury and short-term recovery of medial temporal lobe in alcoholics. *Psychiatry research: Neuroimaging*, 162, 133–145.
- Glass, J. M., Adams, K. M., Nigg, J. T., Wong, M. M., Puttler, L. I., Buu, A., Jester J. M., Fitzgerald, H. E. & Zucker R. A. (2006). Smoking is associated with neurocognitive deficits in alcoholism. *Drug and alcohol dependence*, 82, 119–126.
- Goldmann, M. S. (1990). Experience-dependent neuropsychological recovery and the treatment of chronic alcoholism. *Neuropsychology Review*, 1(1), 75–101.
- Gomberg, E. S. (1988). Alcoholic women in treatment: The question of stigma and age. *Alcohol & Alcoholism*, 6(23), 507–514.

- Gray, N., Henningfield, J. E., Benowitz, N. L., Connolly, G. N., Fagerström, K. & Jarvis, M. J. (2005). Toward a comprehensive long term nicotine policy. *Tobacco Control*, 14, 161–165.
- Härting, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (2000). *Wechsler Memory Scale - Revised Edition*, German Edition. Manual. Bern: Hans Huber.
- Hahn, B., Ross, T. J., Wolkenberg, F. A., Shakleya, D. M., Huestis, M. A. & Stein, E. A. (2009). Performance effects of nicotine during selective attention, divided attention, and simple stimulus detection: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 19(9), 1990–2000.
- Hasford, J., Fagerström, K. O., Haustein, K.-O. (2003). A naturalistic cohort study on effectiveness, safety and usage pattern of an over-the-counter nicotine patch. Cohort study on smoking cessation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59, 443–447.
- Hayee, A., Haque, A., Anwarullah, A. K. M. & Rabbani, M. G. (2003). Smoking enhances age related brain atrophy. A quantitative study with computed tomography. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 29, 118–124.
- Health Education Council (HEC), (Hrsg.) (1994). *That's the Limit*. London.
- Heffernann, T. M., Ling, J., Parrott, A. C., Buchanan, T., Scholey, A. B. & Rodgers, J. (2005). Self-rated everyday and prospective memory abilities of cigarette smokers and non-smokers: a web-based study. *Drug and alcohol dependence*, 78, 235–241.
- Heidrich, J., Plugger, C. & Keil, U. (2011). Tabak und Volksgesundheit- Zahlen und Fakten. In M. V. Singer, A. Batra & K. Mann (Hrsg.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (S. 41-51). Stuttgart: Thieme.
- Heishman S.J., Taylor R.C. & Henningfield, J.E. (1994). Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 345–395.
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A. & Singleton, G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking in human performance. *Psychopharmacology*, 210, 453–469.
- Igata, A., Asakura, T. & Fujimoto, T. (2000). *MRS and the brain and neurological disorders*. New York: CRC Press.
- Jacobsen, L. K., Krystal, J. H., Menci, W. E., Westerveld, M., Frost, S. J. & Pugh, K. R. (2005). Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological Psychiatry*, 57, 56–66.
- Jagannathan, N. R., Desai, N. G. & Raghunathan, P. (1996). Brain metabolite changes in alcoholism: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. *Magnetic Resonance Imaging*, 5, 553–557.
- Jessen, F., Block, W., Träber, F., Keller, E., Flacke, S. Lamerichs, R. Schild, H.H. & Heun, R. (2001). Decrease of N-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD patients. *Neurology*, 57, 930–932.

- Jung, R. E., Brooks, W. M., Yeo, R. A., Chiulli, S. J., Weers, D. C. & Sibbitt, W. L. (1999). Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *The royal society*, 266, 1375–1379.
- Jung, R. E., Yeo, R. A., Chiulli, S. J., Sibbitt, W. L., Weers, D. C., Hart, B. L. & Brooks, W. M.: (1999). Biochemical markers of cognition: a proton MR spectroscopy of normal human brain. *NeuroReport*, 10, 3327–3331.
- Kahle, W. & Frotscher, M. (1996). *Nervensystem und Sinnesorgane*. Stuttgart: Thieme.
- Kalmijn, S., v. Boxtel, M. P. v. Verschuren, W. M., Jolles, J. & Launer, L. J. (2002). Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *American journal of epidemiology*, 156(10), 936–944.
- Karnath, H.- O. & Thier, P. (2003): *Neuropsychologie*. Berlin: Springer.
- Keppel, S., Dilg, C., & Franke, P. (2001). Test-Retest und Interrater-Reliabilität des Semistrukturierten Interviews zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit (SIGAD). *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*, 3(4), 217.
- Kraus, L. & Augustin, R. (2001). Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. *Sucht*, 47(Sonderheft 1), S3-S86.
- Kröger, C. & Lohmann, B. (2007). Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit. Fortschritte der Psychotherapie (Band 31). Göttingen: Hogrefe.
- Lanfermann, H., Herminghaus, S., Pilatus, U., Hattingen, E. & Zanella, E. (2004). Bedeutung der 1H-MR-Spektroskopie bei der Differentialdiagnose und Graduierung intrakranieller Tumoren. *Deutsches Ärzteblatt*, 10(10), 649.
- Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Hrsg.). (2004). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Berlin: Springer.
- Lawrence, N. S., Ross, T. J. & Stein, E. A. (2002). Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*, 36, 539–548.
- Lee, E., Jang, D. -P., Kim, J.-J., An, S. K., Park, S., Kim, I.-Y., Kim, S. I., Yoon, K.-J. & Namkoong, K. (2007). Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *NeuroReport*, 18(14), 1511–1514.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Licata, S. C. & Renshaw, P. F. (2010) Neurochemistry of drug action: Insights from Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging and their relevance to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 148–171.
- Lindenmeyer, J. (2005). *Alkoholabhängigkeit*. Göttingen: Hogrefe.

- Mann, K., Günther, A., Stetter, F. & Ackermann, K. (1999). Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: A controlled test-retest study. *Alcohol & Alcoholism*, 34, 567–574.
- Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundle, G., Nakovics, H. & Diehl, A. (2005) Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: Are women more vulnerable? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(5), 896–902.
- Martin, P. R., Gibbs, S. J., Nimmerichter, A. A., Riddle, W. R., Welch, L. W. & Willicott, M. R. (1995). Brain proton magnetic resonance spectroscopy studies in recently abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(4), 1078–1082.
- Mason, G. F., Bendszus, M., Meyerhoff, D. J., Hetherington, H. P., Schweinsburg, B. C. Ross, B. D., Taylor, M. J. & Krystal, J.H. (2005). Magnetic resonance spectroscopic studies of alcoholism: From heavy drinking to alcohol dependence and back again. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 150–158.
- Mendelsohn, J. H., Woods, B. T., Chiu, T.-M., Mello, N. K., Lukas, S. E., Teoh, S. K. Sintavanarong, P., Cochlin, J., Hopkins, M. A. & Dobrosielski, M. (1990). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of alcohol in human brain. *Alcohol*, 7, 443–447.
- Mesnil de Rochemont, A. (2004). ¹H-MR-spektroskopische Bestimmung der zerebralen Glutamat- und Glutaminkonzentration bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ. Dissertation, Goethe-Universität Frankfurt am Main.
- Meyerhoff, D. J., Blumenfeld, R., Truran, D., Lindgren, J., Flenniken, D. Cardenas, V. A., Chao, L. L., Rothlind, J., Studholme, C. & Weiner, M.W. (2004). Effects of heavy drinking, binge drinking and family history of alcoholism on regional brain metabolites. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(4), 650–661.
- Meyerhoff, D. J., Bode, C., Nixon, S. J., Bruin, E. A. de, Bode, C. & Seitz, H. K. (2005). Health risks of chronic moderate and heavy alcohol consumption: How much is too much? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(7), 1334–1340.
- Meyerhoff, D. J. & Durazzo, T. C. (2008). Proton magnetic resonance spectroscopy in alcohol use disorders: A potential new endophenotype? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1146–1158.
- Meyerhoff, D. J., Tizabi, Y. T., Staley, J. K., Durazzo, T. C., Glass, J. M. & Nixon, S. J. (2006). Smoking comorbidity in alcoholism: Neurobiological and neurocognitive consequences. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(2), 253–264.
- Meyers, J. E. & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.

- Miller, B. L. (1991). A review of chemical issues in ^1H NMR spectroscopy: N-Acetyl-L-aspartate, creatine and cholin. *NMR Biomedizin*, 4, 47–52.
- Miyake, A., Friedmann, N. P., Wizki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41, 49–100.
- Moolchan, E. T., Radzius, A., Epstein, D. H., Uhl, G., Gorelick, D. A., Cadet, J. L. & Henningfield, J. E. (2002). The Fagerström test for nicotine dependence and the diagnostic interview schedule. Do they diagnose the same smokers? *Addictive Behaviors*, 27, 101–113.
- Morhart-Klute, V. (2002). Alkoholismus bei Frauen. Epidemiologie, Klinisches Erscheinungsbild und Therapie. *Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 3, 35–41.
- O'Donnell, W. E., de Soto, C. B. & de Soto, J. L. (1994). Neuropsychological symptoms in a cross-sectional sample of abstinent alcoholics. *Psychological Reports*, 75, 1475–1484.
- O'Neill, J., Cardenas, V. A. & Meyerhoff, D. J. (2001). Effects of abstinence on the brain: Quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(11), 1673–1682.
- Parks, M. H., Dawant, B. M., Riddle, W. R., Hartmann, S. L., Dietrich, M. S., Nickel, M. N., Price, R. & Martin, P. (2002). Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(9), 1368–1380.
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Serventi, K. L. & Sullivan, E. V. (2004). Brain volumes, RBC status, and hepatic function in alcoholics after 1 and 4 weeks sobriety: predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1190–1196.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Shear, P. K., Rosenbloom, M. J. & Lim, K. O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5, 1177–1191.
- Plötschke-Langer, M., Naier, U., Kahnert, S. & Thielmann, H. W. (2011). Tabak, Zusatzstoffe und Inhaltsstoffe des Tabakrauchs. M. V. Singer, A. Batra & K. Mann (Hrsg.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (S. 91-99). Stuttgart: Thieme.
- Rausch*, Zeitschrift für Suchtfragen (2010). Neuland-Verlag.
- Razani, J., Boone, K., Lesser, I. & Weiss, D. (2004). Effects of cigarette smoking history on cognitive functioning in healthy older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(4), 404–411.

- Rehm, R. & Frick, F. (2011). Alkohol und Infektionskrankheiten. M. V. Singer, A. Batra & K. Mann (Hrsg.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (S. 480-484). Stuttgart: Thieme.
- Reinfried, L. (2006). Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (1H-MRS) mit 3,0 Tesla zur Erfassung cerebraler Metabolite im Frontalhirn depressiver Patienten unter Plazebo-kontrollierter Inositolgabe im Vergleich zu gesunden Probanden. Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin.
- Rezvani, A. H. & Levin, E. D. (2001). Cognitive effects of nicotine. *Society of biological Psychiatry*, 49, 258–267.
- Richards, M., Jarvis, M. J., Thompson, N. & Wadsworth, M. E. J. (2003). Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *American Journal of Public Health*, 93(6), 994–998.
- Rist, F. (2010). Neuropsychologie der Alkoholabhängigkeit. In S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie psychischer Störungen* (S. 285-308). Berlin: Springer.
- Room, R. (2004). Smoking and drinking as complementary behaviours. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 58, 111–115.
- Rose, J. E., Behm, F. M., Westman, E. C., Mathew, R. J., London, E. D. & Hawk, T. C., Turkington, T.G. & Coleman, E. (2003). PET studies of the influence of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *American Journal of Psychiatry*, 160, 323–333.
- Rosenbloom, M. J. & Sullivan, E. V. (2004). Recovery of short-term memory and psychomotor speed but not postural stability with long-term sobriety in alcoholic women. *Neuropsychology*, 18(3), 589–597.
- Ross, A. J. & Sachdev, P. S. (2004). Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain research reviews*, 44, 83–102.
- Rouke, S. B. & Grant, I. (1999). The interactive effects of age and length of abstinence the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: A 2-year follow-up-study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(3), 234–246.
- Rusted, J., Graupner, L., O'Connell, N. & Nicolls, C. (1994). Does nicotine improve cognitive function? *Psychopharmacology*, 115, 547–549.
- Sabia, S., Marmot, M., Dufouil, C. & Singh-Maoux, A. (2008). Smoking history and cognitive function in middle age from the whitehall II study. *Archives of Internal Medicine*, 168(11), 1165–1173.
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D. & Sturm, W. (Hrsg.) (2009). *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. Göttingen: Hogrefe.
- Scheurich, A. & Brokate, B. (2009). *Neuropsychologie der Alkoholabhängigkeit*. Göttingen: Hogrefe.

- Schinka, J. A., Belanger, H., Mortimer, J. A. & Graves, A. B. (2003). Effects of the use of alcohol and cigarettes on cognition in elderly African American adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 690–697.
- Schuff, N., Meyerhoff, D. J., Mueller, S., Chao, L., Sacrey, D. T., Laxer, K. & Weiner, M. W. (2006). N-Acetylaspartate as a marker of neuronal injury in neurodegenerative disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 576, 241–262.
- Schweinsburg, B. C., Taylor, M. J., Videen, J. S., Alhasson, O. M., Patterson, T. L. & Grant, I. (2000). Elevated myo-inositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: A preliminary MR Spectroscopy study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(5), 699–705.
- Shiffman, S., Paty, J. A., Gnys, M., Kassel, J. D. & Elash, C. (1995). Nicotine withdrawal in chippers and regular smokers: Subjective and cognitive effects. *Health Psychology*, 14(4), 301–309.
- Singer, M. V., Batra, A. & Mann, K. (Hrsg.). (2011). *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Stuttgart: Thieme.
- Smolka, M. N. (2011). Neuroimaging und Tabak. In M.V. Singer, A. Batra & K. Mann (Hrsg.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (S. 178-187). Stuttgart: Thieme.
- Smolka, M. N., Budde, H., Karow, A. C. & Schmidt, L. G. (2004). The neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology*, 175(3), 374–381.
- Soyka, M., Clausius, N., Hohendorf, G. & Horak, M. (2004). Ambulante Entgiftung mit Carbamazepin und Tiapridex - medizinische Sicherheit und Ergebnisse einer Follow-up Untersuchung. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*, 6, 307–311.
- Soyka, M. & Lieb, M. (2004). Neue Befunde zu Komorbidität, Neurobiologie und Genetik. *Journal für Neurobiologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 5, 37–46.
- Spielman, D. M., Glover, G. H., Macovski, A. & Pfefferbaum, A. (1993). Magnetic resonance Spectroscopic imaging of ethanol in the human brain: A feasibility study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17(5), 1072–1077.
- Spilich, G. J. (1994). Cognitive benefits of nicotine: fact or fiction? *Addiction*, 89(2), 141–142.
- Spilich, G. J., June, L. & Renner, J. (1992). Cigarette smoking and cognitive performance. *British Journal of addiction*, 87, 1313–1326.
- Stadlbauer, A., Moser, E., Gruber, S., Buslei, R., Nimsky, C., Fahlbusch, R. & Ganslandt, O. (2004). Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of H-MRSI metabolites in gliomas. *Neuroimage*, 23, 454–461.

- Saundres, J.B., Aasland O.G. & Babor, T.F. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption – II. *Addiction* 88: 791–804.
- Starr, J. M., Deary, I. J., Fox, H. C. & Whalley, L. J. (2007). Smoking and cognitive change from age 11 to 66: A confirmatory investigation. *Addictive Behaviors*, 32, 63–68.
- Stavro, K., Pelletier, J. & Potvin, S. (2012). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addiction Biology*, 18, 203–213.
- Sullivan, E. V., Fama, R., Rosenbloom, M. J. & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16(1), 74–83.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J. & Lim, K. O. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: Relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14(2), 178–188.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J. & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(5), 611–621.
- Swan, G. E. & Lessov-Schlaggar, C. N. (2007). The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychology Review*, 17, 259–273.
- Tewes, U. (1991). Hamburger-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (1. Aufl.). Bern: Huber.
- Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G. & Noble, M. (1993). Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *The Journal of neuroscience*, 13(3), 981–989.
- Wagner, M., Schulze-Rauschenbach, S., Petrovsky, N., Brinkmeyer, C., von der Goltz, C., Gründer, G., Spreckelmeyer, K.N., Wienker, T., Diaz Lacava, A., Mobascher, N., Dahmen, M., Clepce, M., Thuerauf, N., Kiefer, F., Walter de Millas, J., Gallinat, J. & Winterer, G. (2013). Neurocognitive impairments in non-deprived smokers - results from a population-based multi-center study on smoking related behavior. *Addiction Biology*, 18(4), 752-761
- Walter, H. (2005). Funktionelle Bildgebung in der Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Stuttgart: Schattauer.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale - Third Edition. Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wellard, R. M., Briellmann, R. S., Jennings, C. & Jackson, G. D. (2005). Physiologic variability of single-voxel proton MR spectroscopic measurement at 3T. *American Journal of Neuroradiology*, 26, 585–590.

- Wernicke, C. (2005). Genetische Aspekte der Alkoholerkrankung. *Biospektrum*, 4(5), 389–392.
- Wessels, C. & Winterer, G. (2008). Nikotin und Gehirnentwicklung. *Nervenarzt*, 79, 7–16.
- Wittchen, H.- U., Essau, C. A., v. Zerssen, D., Krieg, J.C. & Zaudig, M. (1992). Lifetime and sixmonth prevalence of mental disorders in the Munich follow-up study. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 241, 247–258.
- Wittchen, H.- U., Saß, H. & Zaudig, M. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Wölwer, W., Burtscheid, W., Redner, C., Schwarz, R. & Gaebel, W. (2001). Out-patient behaviour therapy in alcoholism: Impact of personality disorders and cognitive impairments. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 103(1), 30–37.
- Yakir, A., Rigbi, A., Kanyas, K., Pollak, Y., Kahana, G., Karni, O., Eitan, R., Kertzman, S. & Lerer, B. (2007). Why do young women smoke? Attention and impulsivity as neurocognitive predisposing factors. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 339–351.
- Zubieta, J.-K, Lombardi, U., Minoshima, S., Guthrie, S., Ni, L. S., Ohl, L. E., Koeppe, R. A. & Domino, E. F. (2001). Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Society of biological Psychiatry*, 49, 906–913.

7 Anhang

Anhang I: Untersuchungsablauf der Ausgangsstudien

Anhang II: Variablen der Neuropsychologie

Anhang III: Instruktionen für die psychologische und neuropsychologische
Testung

Anhang IV: Instruktionen für die MRS Untersuchung

Anhang I:

Untersuchungsablauf der Ausgangsstudien

Die Probanden der Untersuchungsgruppen nahmen an einem Entwöhnungsprogramm teil und durchliefen folgenden Ablauf:

Kontaktaufnahme

Zur Feststellung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Eingangsuntersuchungen mit folgenden Instrumenten (siehe auch 3.6) durchgeführt:

- Ausführliche Anamnese mittels Strukturiertem Klinischem Interview (SKID), Semistrukturiertes Interview zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit (SIGAD) und European Addiction Severity Index (ASI),
- Für die Alkoholgruppe: Münchner Alkoholismus Test (MALT) und Labor,
- Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND),
- Für die Nikotingruppe: Überprüfung CO-Gehalt mittels Kohlenmonoxid-Atemtestgeräten (Smokerlyser),
- Orientierende organische Untersuchung und
- Diagnosestellung.

Einschluss in die Studie.

Alkoholgruppe: Trinkstopp

Beginn der verhaltenstherapeutisch ausgerichteten ambulanten Gruppen aufgeteilt in Alkohol- und Nikotingruppen.

Nikotingruppe: Rauchstopp und Beginn der freiwilligen Nikotinersatztherapie (hier Substitution durch rezeptfreie Nikotinpflaster).

T0

Mindestens 7 Tage nach Konsumstopp

1. Testung Neuropsychologische Testbatterie (siehe auch 3.8)

- Trail Making Test (TMT), Reitan (1958)
- Complexe Figur Rey-Osterrieth (CFR), Meyers und Meyers (1995)
- Buchstaben-Zahlen Test (BZT), Gold (1997)
- Zahlen Symbol Test, Wechsler (1991)
- Wortflüssigkeitstest, Benton (1983)
- Logische Geschichte, Härtling (2000)

2. Testung Magnetresonanztomographie

3. Befindlichkeitsparameter:

- State-Trait Angstinventar (STAI)
- Beck-Depressionsinventar (BDI)

4. Einschätzung der Intelligenz

- Wortschatztest (WST)

1. - 13. Woche, wöchentliche Gruppentherapie (jeweils 100 Minuten)
getrennt nach Alkohol- und Nikotinprobanden.

- Überprüfung des CO-Gehalts der Ausatemluft als Biofeedback-Maß für die Probanden als Motivationsstärkung.

14. – 26. Woche: Gruppentherapie einmal in zwei Wochen (jeweils 100 Minuten)

getrennt nach Alkohol- und Nikotinprobanden.

T 1

Durchschnittlich 26 Wochen nach Konsumstopp

1. Testung Neuropsychologie (Instrumente wie zu T0)
2. Testung Magnetresonanztomographie (wie zu T0) und
3. Überprüfung der Befindlichkeitsparameter (wie zu T0).

Anhang II:

Variablen der Neuropsychologie

Die neuropsychologische Untersuchung berücksichtigt die abhängigen Variablen, die hier im Überblick dargestellt sind. Aufgezählt werden die Tests mit den Testautoren, die Überprüfungsbereiche, die tatsächlich verwendeten Variablen sowie ein kurzer Überblick über das jeweilige Instrument. Die einzelnen neuropsychologischen Tests wurden zur Erfassung der Leistungsdimension in folgender Reihenfolge durchgeführt.

Tabelle II - 1: Überblick über die verwendeten neuropsychologischen Instrumente

Neuropsychologie				
Test	Überprüfung von:	Berücksichtigte abhängige Variable	Überblick	Skalenniveau
Pfadfindertest Trail Making Test,TMT, Version A und B; Reitan (1958)	Aufmerksamkeit, Visuell- motorische Fähigkeiten.	2 Variablen Trail-Making- Test A Form 1 Trail-Making- Test B Form 1	Test A Form 1 Zeit, die benötigt wird, um 25 Zahlen in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Test B Form 1 Zeit, die benötigt wird, um 13 Zahlen im Wechsel mit 12 Buchstaben zu verbinden.	Intervallskala (Dunzinger, K. (2010). <i>Kognitive und affektive Theory of Mind bei Patienten mit unterschiedlichen Demenzformen.</i> Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Wien.)
<i>Rey-Osterrieth Complex Figur Test</i> Corwin und Bylsma (1993)	Gedächtnis,visuo- konstruktive Funktionen, bezieht sich auf das visuelle Gedächtnis bei der recall Aufgabe Executive Funktionen.	2 Variablen Copy (Punktwert) Recall-trial (Punktwert)	Scoring zwischen 0 – 36 jeweils für Kopieren der Figur, unmittelbarer Abruf nach 3 Minuten, Abruf nach 30 Minuten. Die benötigte Zeit für die Aufgabe wurde nicht für alle erhoben.	Intervallskala (Strauss, E., Sherman, E. M. S. und Spreen, O. (2006). <i>A compendium of neuropsychological tests.</i> New York: Oxford University Press.

Neuropsychologie

Test	Überprüfung von:	Berücksichtigte abhängige Variable	Überblick	Skalenniveau
Letter Number Sequencing, neuer Untertest aus dem HAWIK bzw. WISC-IV (1997)	Konzentrationsfähigkeit die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit.	1 Variable Letter - Number – Sequencing.	21 trials, in 7 Untergruppen von jeweils drei Vorgaben beginnend mit 1 Buchstabe eine Zahl bis zu 4 Buchstaben und 4 Zahlen. Wiedergabe der richtigen Reihenfolge ergibt einen Punkt.	Intervallskala (Lepach, A. C., Petermann, F. und Schmidt, S. (2008). Comparisons of the BASIC-Memory and Learning Test and the WISC-IV under Developmental Aspects. <i>Zeitschrift für Psychologie</i> , 216 (3), 180-186.)
Zahlen Symbol Test Aus HAWIE-R (1955)	Aufmerksamkeit, Fluide Intelligenz allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, gutes Maß für Konzentrationsvermögen	1 Variable Punktwert für richtig bearbeitete Items	In der Zeit von 90 Sek. müssen zu 93 einstelligen Zahlen neun vorgegebene Symbole zugeordnet werden.	Intervallskala (Tewes, U. (1991). <i>HAWIE-R Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991: Handbuch und Testanweisung</i> . Bern: Huber.
Wortflüssigkeitstest, Letter Fluency und Semantic Fluency (Horn, Benton, 1983)	Frontalhirnleistungen, Verbale executive Funktionen, Messung der kognitiven Flexibilität, Wortfindungs- und Assoziationsvermögen	2 Variablen Letter – Fluency, Richtige insgesamt. Letter – Fluency, Falsche insgesamt.	Die Gesamtzahl der genannten Worte minus der Fehler entspricht dem Testwert. Höhere Werte bedeuten ein besseres Testergebnis.	Intervallskala (Horn, W. (1983). <i>Leistungsprüfsystem: LPS</i> . (2. Aufl.). Göttingen. Hogrefe. Intervallskalenniveaus nur bezogen auf den Untertest U6 „Wortflüssigkeit“ aus dem LPS von Horn (1983)
WMS-R Logische Geschichte I und II (Wechsler Gedächtnistest in der revidierten Fassung, Härting <i>et al.</i> 2000) WMS-R, Deutsche Version der Wechsler Memory Scale Untertests des WMS-R I	Verbales Gedächtnis Verbale Lern- und Gedächtnisleistungen	1 Variable Erreichte Punkte für beide Geschichten insgesamt.	Insgesamt 3 Variablen: Logische Geschichte, Punkte bei erster Geschichte; Punkte bei zweiter Geschichte. Summenwert der Punkte der beiden Geschichten.	Intervallskala (Härting, C. Markowitsch, H.-J. Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. und Kessler, J. (2000). <i>Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung</i> . Göttingen: Hogrefe.)

In der folgenden Tabelle wird die Testreihenfolge der neuropsychologischen Untersuchungen zu den beiden Messzeitpunkten aufgezeigt.

Tabelle II - 2: Verwendete Instrumente, Reihenfolge und Version zu den zwei Messzeitpunkten

Instrumente	Messzeitpunkt T0	Messzeitpunkt T1
Trail Making Test (TMT – A)	Version 1	Version 2
Trail Making Test (TMT – B)	Version 1	Version 2
Rey-Complexe-Figur Test	Es gibt nur eine Testversion	
Buchstaben-Zahlen-Test	Es gibt nur eine Testversion	
Zahlen Symbol Test	Es gibt nur eine Testversion	
Wortflüssigkeit	Version 1	Version 2
Logische Geschichte	Es gibt nur eine Testversion	

Anhang III:

Instruktionen für die psychologische und neuropsychologische Testung

STAI (State trait Anxiety Inventory)

- der Begriff Angst sollte vom Testleiter vermieden werden, stattdessen neutrale Bezeichnung „Fragebogen zur Selbstbeschreibung“.
- zuerst State-, dann Trait-Skala vorlegen
- vor Bearbeitung des State-Teils noch einmal betonen, dass man beschreiben soll, wie man sich **jetzt**, d.h. in diesem Moment fühlt;
- nach Bearbeitung der Skala darauf hinweisen, dass sich die Anleitung zu den beiden Skalen unterscheiden und dass der Proband nun beschreiben soll, wie er sich **im allgemeinen** fühlt

BDI (Beck Depressions-Inventar)

Keine besondere Anleitung nötig für die Versuchsleiter

WST (Wortschatztest)

Keine besondere Anleitung nötig für die Versuchsleiter

Trail Making Test A & B (Pfadfindertest A und B)

ACHTUNG: die richtige Version

- A) „Bei diesem Test geht es darum, die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge so schnell es geht zu verbinden.
Günstig ist es, wenn Sie Ihre Hand dabei nach oben halten, damit Sie alle Zahlen gut sehen können.“ (Demonstration)
- B) „Jetzt sollen Sie abwechselnd Zahlen und Buchstaben verbinden, auch in aufsteigender Reihenfolge, und auch so schnell Sie können.“

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test, copy trial

„Ich zeige Ihnen jetzt eine Figur. Bitte versuchen Sie, diese Figur einmal möglichst genau abzuzeichnen. Hier haben Sie auch ein Radiergummi. Ich stoppe die Zeit, aber es kommt nicht auf die Geschwindigkeit an, sondern auf die Genauigkeit!“

ACHTUNG: der Patient darf die Vorlage nicht um mehr als 25 Grad drehen, wenn er es doch tut, darauf hinweisen, dass es zum Test gehört, dass die Vorlage gerade liegt
Zeit stoppen; wenn nach 2,5 Minuten ersichtlich ist, dass der Patient noch nicht bald fertig ist, ihn etwas beeilen lassen („Bitte versuchen Sie jetzt sich auch etwas zu beeilen.“)

Hat der Proband die Vorlage kopiert, Vorlage und Kopie unmittelbar aus dem Sichtfeld des Patienten nehmen.

Rey-Osterrieth Complexe Figur Test, recall

„Jetzt bitte ich Sie, die Figur, die Sie eben abgezeichnet haben, noch mal zu zeichnen, aber diese Mal aus dem Gedächtnis. Zeichnen Sie sie so genau sie können, wieder kommt es nicht auf Geschwindigkeit, sondern auf Genauigkeit an.“

Papier, Bleistift und Radiergummi hinlegen, darauf achten, dass der Bleistift gespitzt ist. Zeit stoppen!

Zahlen- Symbol-Test

„Sie sehen, dass hier jeder Zahl ein bestimmtes Zeichen zugeordnet ist. Es geht jetzt darum, hier diese Kästchen der Reihe nach auszufüllen, indem Sie jeder Zahl das entsprechende Symbol zuordnen. Zunächst einmal nur bis zu diesem dicken Strich, das ist das Beispiel. Anschließend dann möglichst schnell möglichst viele Kästchen ausfüllen, innerhalb einer begrenzten Zeit, solange bis ich „Stopp“ sage.“

Beim Ausfüllen der Beispiel-Kästchen kontrollieren, ob diese richtig ausgefüllt sind, ansonsten darauf hinweisen und korrigieren lassen, bevor der eigentliche Test beginnt.

Wortflüssigkeit

ACHTUNG: die richtige Version!

„Bei dieser Aufgabe sollten Sie innerhalb einer Minute möglichst viele verschiedene Wörter nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen, den ich Ihnen sage. Im Prinzip können Sie alle möglichen Wörter nennen, es gibt aber ein paar Regeln zu beachten:

- Es sollten deutschsprachige Wörter sein, eingedeutschte Fremdwörter gehen auch, aber eben keine fremdsprachigen Wörter.
- Sie dürfen keine Namen nennen, z.B. Stefan und auch keine geografischen Namen, wie z.B. Schweiz, Stuttgart oder Saar, also keine Städte, Länder oder Flüsse.
- Sie sollten keine Wörter mehrfach nennen, auch keine Wörter in der Einzahl und Mehrzahl wiederholen, z.B. Strumpf und Strümpfe oder Wörter in verschiedenen Verbformen wiederholen, wie z.B. sehen und sah.
- Wenn der Wortstamm des Wortes am Anfang ist, sollte das nicht der gleiche sein, also z.B. Sportplatz, Sporthose und Sportschuhe zählen als nur ein Wort.

Bitte versuchen Sie, innerhalb von einer Minute möglichst viele verschiedene Wörter zu nennen mit dem Anfangsbuchstaben, den ich Ihnen gleich sage. Haben Sie noch Fragen?“

Wenn der Patient verneint, sagt der Versuchsleiter: „Der erste Anfangsbuchstabe ist S und los.“ Der Versuchsleiter stoppt die Zeit und schreibt alle genannten Worte mit.

Dauer pro Buchstabe 1 Minute.

Logische Geschichte:

Als nächstes lese ich Ihnen eine kurze Geschichte vor. Sie versuchen, sich diese Geschichte möglichst genau einzuprägen und anschließend möglichst genau wieder zu erzählen.

Anhang IV:

Instruktionen für die magnetresonanzspektroskopische Testung

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor. Prof. Dr. W. Maier**

Aufklärungsbogen

**für die Studie: „Gehirn Plastizität, Kognitive Funktionen und die Beziehung zum
Behandlungserfolg bei Patienten mit einer Alkohol- oder
Nikotinabhängigkeitserkrankung“**

Liebe Kontrollprobandin, lieber Kontrollproband!

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an unserer Studie als *Kontrollproband*. Wir entwöhnen Patienten, die an einer Nikotin- oder Alkoholabhängigkeit erkrankt sind. Trotz der aktuell bestehenden therapeutischen Möglichkeiten gibt es immer noch große Erkenntnisdefizite. Um die Ursachen und Mechanismen dieser beiden Erkrankungen weiter zu erforschen, führen wir Vergleichsuntersuchungen mit gesunden Probanden durch. **Deshalb ist es besonders wichtig, dass Sie nicht rauchen und auch nur gelegentlich Alkohol trinken.**

Wir bitten Sie an zwei Untersuchungen im Abstand von sechs Monaten teilzunehmen. Zum ersten Termin gehören eine neuropsychologische Untersuchung, bei der Sie zusammen mit einem Psychologen anhand eines Fragebogens Fragen beantworten müssen. Es folgen Tests zu Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis. Außerdem führen wir eine bildgebende Untersuchung des Gehirns durch. Hierbei wollen wir mit der Magnet-Resonanz-Spektroskopie - auch „Kernspintomographie“ genannt – die Konzentrationen einzelner *Eiweiße* in einzelnen Bereichen des Gehirns bestimmen. Diese Untersuchung ist völlig schmerzfrei und ohne jede Strahlenbelastung, da diese Technik mit Magnetfeldern arbeitet. Nach heutigem Wissensstand, basierend auf mehrjährigen Erfahrungen mit der MRT-Technologie, sind keine Nebeneffekte zu erwarten.

Die Anwendung von Magnetfeldern schließt die Untersuchung von Personen aus, die elektrische Geräte (z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper tragen.

Der Untersuchungsgang ist einfach. Sie werden auf einer Liege in die zylinderförmige Öffnung des Tomographen hineingefahren. Zusätzlich wird ein Rahmen (die Magnetspule) um Ihren Kopf gelegt. Während der Messung werden Sie ein mehr oder minder starkes Klopfen hören, welches von den elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrührt. Um Schäden am Gehör zu vermeiden, werden Sie vor der Messung einen Gehörschutz erhalten. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich befindet sich im Tomographen ein Alarmknopf (Druckball). Auf Ihren Wunsch hin können Sie jederzeit aus dem MR-Tomographen hinausgefahren werden. Abgesehen von möglichen

Unbequemlichkeiten beim Liegen sollten Sie während der Untersuchung keine Beschwerden haben.

Am zweiten Termin, ein halbes Jahr später, wiederholen wir ausschließlich die Tests zu Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis. Wir bitten Sie, auch zu diesem zweiten Termin auf jeden Fall zu erscheinen.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen persönlichen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben und streng vertraulich behandelt. Für die wissenschaftliche Auswertung werden Ihre persönlichen Angaben anonymisiert, d. h. ohne Ihren Namen und das Geburtsdatum ausgewertet.

Für die Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Entlohnung von 60 Euro. Wir zahlen Ihnen 40 Euro für den ersten Termin (ca. 3-4 Stunden neuropsychologische Testung, 1 Stunde MRT) und weitere 20 Euro für den zweiten Termin (ca. 1,5 Stunden). Hierzu benötigen wir Ihre Bankverbindung.

Die wichtigsten Aspekte am Schluss noch einmal in Stichwörtern:

- Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.
- Diese Studie dient nicht der medizinischen Diagnostik. Die Ergebnisse der Studie können uns jedoch helfen, die Diagnostik und Therapie der Nikotin- und Alkoholabhängigkeit zu verbessern.
- Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. den Abbruch einer laufenden Messung verlangen.
- Durch ein Ablehnen oder einen Abbruch der Studie haben Sie keinerlei Nachteile zu erwarten.
- Ihre personenbezogenen Daten werden gespeichert und verarbeitet. Zum weitgehenden Schutz dieser Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern.
- Studienbedingte Gesundheitsschäden sind nicht zu erwarten.

Abschließend möchten wir Ihnen nochmals für die Teilnahme an dieser Studie danken. Sie leisten damit einen Beitrag zur Verbesserung der Erkennung und Behandlung der *Nikotin- und Alkoholabhängigkeit* und helfen anderen zukünftigen Patienten.

Patientendaten/Aufkleber

Kernspintomographie

(Magnet-Resonanz-Tomographie, MRT)

Zu untersuchende Körperregion:

HIRN

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern,

Ihre Ärztin/Ihr Arzt hat Ihnen eine Kernspintomographie vorgeschlagen, um damit eine Erkrankung genauer diagnostizieren oder sogar ausschließen zu können. Vor der Untersuchung werden Sie über den Ablauf, die möglichen Risiken und Folgen, sowie die bestehenden Alternativen der geplanten Maßnahme informiert, damit Sie sich entscheiden können. Dieses Aufklärungsblatt soll helfen, das persönliche Gespräch mit dem Arzt vorzubereiten und die wichtigsten Punkte zu dokumentieren.

Was ist eine Kernspintomographie?

Die Kernspintomographie (MRT) dient zur bildlichen Darstellung des Körpers ohne Röntgenstrahlen. Mit Hilfe eines Magnetfeldes werden Radiowellen erzeugt, auf bestimmte Körperbereiche geschickt und die entstehenden Echosignale gemessen. Ein Computer erstellt daraus Querschnittsbilder der untersuchten Körperregion. So können - ohne Röntgenstrahlen - krankhafte Veränderungen exakt nachgewiesen werden. Die MRT kann so eine Gewebeentnahme oder Operation ersparen und sie erlaubt eine Verlaufskontrolle nach einer Operation oder Strahlenbehandlung.

Wie erfolgt die Untersuchung?

Der Ablauf einer MRT hängt u.a. vom Gerätetyp und dem jeweiligen Untersuchungsziel ab. In der Regel werden Sie im Liegen langsam in eine ca. 70 -100 cm große Öffnung des röhrenförmigen Magneten (Kernspintomographen) hineinbewegt (s. Abb.). Sollten Sie zu Platzangst neigen, kann vorab ein Beruhigungsmittel verabreicht werden.

Laute Klopfgeräusche während der Untersuchung rühren von den elektromagnetischen Schaltungen her und sind völlig normal. Bei Bedarf können Sie Ohrstöpsel oder Kopfhörer erhalten.

Während der Untersuchung müssen Sie vollkommen ruhig bleiben und gleichmäßig atmen (besonders bei Untersuchungen im Brustbereich). Die geringste Bewegung verursacht Bildstörungen und beeinflusst die Möglichkeit die Bilder genau zu beurteilen.

In manchen Fällen ist es notwendig, spezielle Kontrastmittel zu verabreichen, um bestimmte Strukturen besser beurteilen zu können.

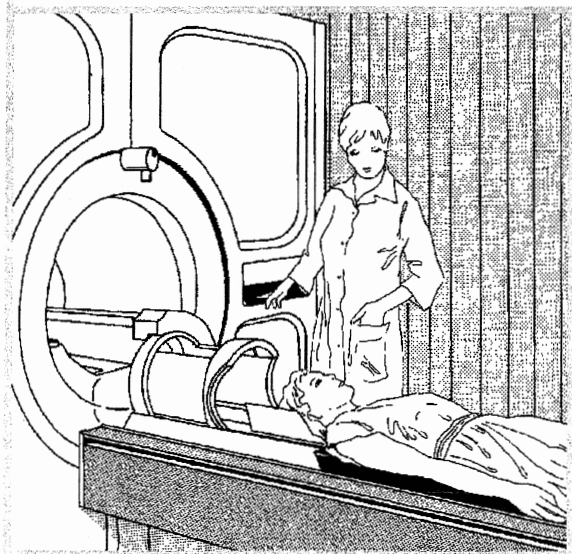
Die durchschnittliche Untersuchungszeit liegt bei etwa 20-40 Minuten. In dieser Zeit werden mehrere Dutzend Bilder aufgenommen.

Alternativ oder ergänzend zur Kernspintomographie können auch Untersuchungen mit Röntgenstrahlen (z.B. Röntgenuntersuchung, Angiographie), Ultraschall (Sonographie), Radioaktivität (Szintigramm), die Computertomographie (eine spezielle Röntgenuntersuchung) oder eine Spiegelung (Endoskopie) in Frage kommen. Auf Ihren Wunsch informiert Sie Ihr Arzt gerne näher über die Alternativen.

mit Komplikationen zu rechnen?

Die Kernspintomographie gilt heute allgemein als risikoarmes Routineverfahren. Dennoch können in **Einzelfällen** Komplikationen auftreten, die eine weitere Behandlung erforderlich machen. Zu nennen sind:

- Hautreizungen, durch metallhaltige Farbstoffe in Make-up oder Tätowierungen;
- leichte bis mäßige Kopfschmerzen klingen meist von selbst wieder ab;



Kernspintomographie

- **extrem selten:** Ohrgeräusche (Tinnitus), die in der Regel nach der Untersuchung wieder verschwinden, extrem selten aber auch bleiben können;
- **sehr selten:** im geschlossenen Kernspintomographen kann erstmals eine noch unerkannte Furcht vor engen Räumen (Klaustrophobie) offenkundig werden und fortan immer wieder auftreten;
- **extrem selten:** Haut-, Weichteil- oder Nerven-schäden (z.B. Spritzenabszess, Absterben von Gewebe, Nerven- und Venenreizung) infolge von Einspritzungen, die medikamentös oder operativ behandelt werden müssen und u.U. langandauernde oder dauerhafte Beschwerden (Narben, Schmerzen, Taubheitsgefühl) zur Folge haben können;
- **sehr seltene, leichte allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)** auf Beruhigungs-/Kontrastmittel (z.B. Brechreiz, Juckreiz, Hautausschlag) klingen meist von selbst wieder ab und bedürfen in der Regel keiner Behandlung;
- **extrem seltene, schwere allergische Reaktionen** auf Beruhigungs-/Kontrastmittel mit Schleimhautschwellung im Kehlkopf, Herz-/Kreislaufversagen, Atemstörungen und Krämpfen erfordern eine intensivmedizinische Behandlung und können u.U. lebensbedrohlich sein oder infolge mangelnder Organdurchblutung zu bleibenden Schäden (Nierenversagen, Hirnschädigung, Krampfanfällen) führen.

Melden Sie **plötzliches Unwohlsein** während/nach der Untersuchung oder in den Tagen danach (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen) bitte sofort dem Arzt!

Worauf ist zu achten?

Beachten Sie die Anordnungen des Arztes genau, v.a. in Bezug auf die Einnahme von Medikamenten.

Vor der Untersuchung:

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu **Verletzungen** und **Bildartefakten** führen! Legen Sie deshalb alle metallenen oder magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ab (sie werden in einem eigenen Schränkchen für Sie aufbewahrt):

- Uhr, Brille, Schlüssel, (Piercing-)Schmuck, Haarnadeln/-spangen, Kugelschreiber und andere Metallteile;
- Geldbeutel, lose Geldmünzen, Brieftasche incl. Kreditkarten (Magnetstreifen werden gelöscht!);
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) dürfen nicht getragen werden;
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen;
- Hörhilfe, Akupunkturnadeln.

Nach der Untersuchung:

Falls Sie eine **Beruhigungsspritze** erhalten haben, lassen Sie sich bitte abholen. Aufgrund der vorübergehenden **Einschränkung der Straßenverkehrstauglichkeit** dürfen Sie in den nächsten 24 Stunden kein Fahrzeug steuern und sollten nicht an gefährlichen Maschinen arbeiten.

Fragen zum Aufklärungsgespräch:

Im Aufklärungsgespräch sollten Sie nach allem fragen, was Ihnen wichtig oder noch unklar erscheint. Hier haben Sie die Möglichkeit, Ihre Fragen zu notieren, damit Sie diese beim Gespräch nicht vergessen:

Was der Arzt wissen sollte...

Bitte geben Sie auf die unten aufgeführten Fragen genau und ausführlich Auskunft, damit mögliche Gefahrenquellen rechtzeitig erkannt werden können:

1. Tragen Sie einen **Herzschrittmacher** oder eine **künstliche Herzklappe**? nein ja
 2. Befinden sich **Metallteile im Körper** (z.B. Gefäßclips, Gelenkprothese, Metallstifte, Zahnsperre, Granatsplitter, Spirale, Akupunktur-Nadel, Insulinpumpe, Intraport, etc.)? nein ja
- Wenn ja, bitte angeben: _____

Achtung: Die MRT darf bei allen Personen, die irgendeine Art von **Metall im Körper** haben (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe, Metallprothesen, chirurgische Clips, Spirale, Metallsplitter, etc.) **nicht in jedem Fall durchgeführt** werden. **Informieren Sie bitte unbedingt den Arzt, wenn Sie zu dieser Risikogruppe gehören!**

3. Wurden Sie/Ihr Kind schon einmal **am Herzen oder am Kopf operiert**? nein ja
4. Besteht eine **Allergie** (z.B. Asthma, Heuschnupfen) oder eine **Überempfindlichkeit**, z.B. gegen Medikamente (insbesondere Jod oder Penicillin) Pflaster, Latex, Nahrungsmittel, (MRT-)/Kontrastmittel, örtliche Betäubungsmittel, etc.)? nein ja
5. **Frauen im gebärfähigen Alter:** Könnten Sie schwanger sein? nein ja

