

Exekutive Funktionen bei Korsakow – Syndrom und Alkoholabhängigkeit: Working Memory, Response Inhibition, Decision – Making und Object Alternation

Von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften der Carl von Ossietzky
Universität Oldenburg zur Erlangung des Grades und Titels einer

Dr. phil.

angenommene Dissertation

von Frau Barbara Brokate
geboren am 8. Februar 1959 in Frankfurt am Main

Gutachter: Prof. Dr. phil. Helmut Hildebrandt

Zweitgutachterin: Frau Prof. Dr. Canan Basar-Eroglu

Tag der Disputation: 16. April 2009

1. Überblick	9
1.1. Kurze Zusammenfassung des Themas.....	9
2. Einleitung	10
2.1. Allgemeines zur Alkoholabhängigkeit: Bedeutung des Themas.....	12
2.2. Differentialdiagnose: Alkoholabhängigkeit, Alkoholmissbrauch, Korsakow Amnesie, Alkoholdemenz.....	12
2.3. Ziel der Arbeit: Frontale Funktionen bei Alkoholabhängigkeit und Korsakow Amnesie.....	15
3. Neuroanatomische Grundlagen des Präfrontalen Cortex	18
3.1. Einteilung des Frontallappens.....	18
3.2. Neuroanatomische Vorstellungen zu exekutiven Funktionsstörungen.....	22
4. Definitionen und Theorien exekutiver Funktionen	28
4.1. Was sind exekutive Funktionen?	28
4.2. Psychologische Theorien exekutiver Funktionen	29

4.2.1. TOTE Einheit von Miller, Galanter & Pribram	29
4.2.2. Working Memory (Modell von Baddeley).....	30
4.2.3. Supervisory Attentional System (Norman & Shallice)	30
4.2.4. Informationsverarbeitungsmodelle	31
4.2.5. Somatic Marker Theorie von Damasio.....	33
4.3. Neuroanatomische Theorien exekutiver Funktionen.....	35
4.4. Theorien zur Substanzabhängigkeit und exekutiven Funktionen.....	35
4.4.1. Bechara	35
4.4.2. Volkow.....	39
4.4.3. Robinson & Berridge.....	40
4.4.4. Giancola & Moss.....	40

5. Ergebnisse neuropsychologischer Untersuchungen exekutiver Funktionen für Korsakow Amnestiker 43

5.1. Allgemeine Überlegungen, Gedächtnisfunktionen bei Korsakow Amnesie	43
5.2. Frontale Dysfunktionen bei Korsakow Syndrom	45
5.2.1. Inhibition	46
5.2.2. Working Memory, Planning, Monitoring, Coding..	46
5.2.3. Entscheidungsfindung.....	47

6. Ergebnisse neuropsychologischer Untersuchungen exekutiver Funktionen für chronisch Alkoholabhängige 49

6.1.	Allgemeine Überlegungen.....	49
6.2.	Historische Entwicklung zur Untersuchung kognitiver Funktionen bei Alkoholabhängigen.....	50
6.3.	Ergebnisse bildgebender Verfahren bei Alkoholabhängigen.....	55
6.4.	Frontale Dysfunktionen bei Alkoholabhängigkeit (Neuropsychologische Studien).....	56
	6.4.1. Inhibition	58
	6.4.2. Working Memory, Planning, Monitoring, Coding...	59
	6.4.3. Entscheidungsfindung.....	61

7. Operationalisierung und Messung exekutiver Funktionen..... 64

7.1.	Allgemeine Anmerkungen zur Operationalisierung und Messung exekutiver Funktionen.....	64
	7.1.1. Messung von Inhibitionskomponenten.....	65
	7.1.2. Messung von Working Memory und zugehöriger Komponenten.....	67
	7.1.3. Operationalisierung von Entscheidungsfindung.....	69
7.2.	Kritik an der bisherigen Messung exekutiver Funktionen..	71

8. Eigene Untersuchungen zu exekutiven Funktionen von Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern 74

8.1.	Generelle Ziele, Methodische Überlegungen.....	74
8.1.1.	Theorie zur Frage der exekutiven Funktionen bei Korsakow.....	78
8.1.1.1.	Hypothesen für die Untersuchung.....	79
8.1.2.	Theorie zur Frage der exekutiven Funktionen bei Alkoholabhängigen.....	80
8.1.1.2.	Hypothesen für die Untersuchung.....	81
8.1.3.	Operationalisierung der Fragestellungen.....	81
8.1.4.	Stichproben.....	81
8.1.5.	Auswahl der Messverfahren.....	82
8.1.6.	Auswertung: Subtraktionsmethode.....	83

9. Untersuchung 1: Frontale Funktionen bei Korsakow Syndrom und Alkoholabhängigkeit: Kontinuität oder Diskontinuität? 85

9.1.	Einleitung.....	85
9.2.	Methoden.....	88
9.3.	Ergebnisse.....	92
9.4.	Diskussion.....	95

10. Untersuchung 2: Working Memory, Inhibition und Interferenz bei Korsakow Syndrom und Alkoholabhängigkeit	99
10.1. Einleitung.....	99
10.2. Methoden.....	102
10.3. Ergebnisse.....	105
10.4. Diskussion.....	110
11. Untersuchung 3: Entscheidungsfindung und Inhibition bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom	115
11.1. Einleitung.....	115
11.2. Methoden.....	116
11.3. Ergebnisse.....	121
11.4. Diskussion.....	125
12. Object Alternation bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom	132
12.1. Einleitung.....	132
12.2. Methoden.....	134
12.3. Ergebnisse.....	138
12.4. Diskussion.....	141

13. Zusammenfassende Diskussion	145
13.1. Ziel der Studienreihe.....	145
13.2. Ergebnisse für Korsakow Amnestiker.....	150
13.3. Ergebnisse für Alkoholabhängige.....	158
13.4. Interpretation der Ergebnisse anhand theoretischer Vorstellungen.....	165
13.4.1 Theorie von Bechara (2003).....	165
13.4.2 Theorie von Robinson & Berridge (2003).....	168
13.4.3 Eigene Theorievorstellungen.....	169
13.5. Weitere Themen zur Alkoholabhängigkeit.....	174
13.5.1 Ätiologische Vorstellungen zur Frage des exekutiven Defizits bei Alkoholabhängigen.....	174
13.6. Ausblick.....	177
13.7. Grenzen der eigenen Studien.....	179
13.8. Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	180
13.9. Zusammenfassung in englischer Sprache.....	182
14. Literatur	184
15. Verzeichnis der Abkürzungen	206
16. Anhang	208
16.1. Veröffentlichungen	
16.2. Lebenslauf	
16.3. Erklärung	

1. Überblick

1.1. Kurze Zusammenfassung des Themas

Exekutive Funktionsstörungen werden bei Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern auf frontale Funktionsausfälle zurückgeführt. Bei Korsakow Amnestikern lässt sich vorwiegend eine anterograde und retrograde Amnesie finden, die durch Läsionen der thalamischen Kerne und der Mammilarkörper verursacht worden ist. Neuere Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren finden korrespondierend zu den exekutiven Funktionseinschränkungen Neuronen- oder Marklagerverlust im frontalen Cortex und zwar sowohl bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom als auch bei Korsakow Amnestikern. Nach Sichtung der Literatur und Diskussion der Forschungsergebnisse für beide Symptomgruppen entwickelten wir eine Studienreihe mit insgesamt vier Untersuchungen, bei denen jeweils Alkoholabhängige mit und ohne amnestisches Syndrom in Bezug auf exekutive Funktionen mit Kontrollpersonen verglichen wurden. Dabei haben wir die Stichproben anhand soziodemografischer und alkoholspezifischer Faktoren, sowie präorbider und aktueller Intelligenz gleich verteilt. Exekutive Funktionen wurden mithilfe der Subtraktionsmethode möglichst exakt zu messen gesucht, wobei bei den verwendeten psychologischen Untersuchungsverfahren meist bildgebende Studien zur Lokalisation eines corticalen Areals der Aktivierung vorlagen. Im Endergebnis konnten wir zeigen, dass bei Korsakow Amnestikern aufgrund der fronto- thalamischen reziproken Verbindungen durch die Thalamusläsionen in Folge dorsolaterale und ventromediale präfrontale Areale dysfunktional sind, die zu schweren Beeinträchtigungen in sämtlichen exekutiven Funktionen führten. Die differenzierte Untersuchung exekutiver Funktionen bei Alkoholabhängigen hat ergeben, dass response inhibition, response suppression, object alternation und conditional responding die entscheidenden dysfunktionalen Marker sind, wobei letztlich das Lernen neuer Handlungsalternativen gestört zu sein scheint. Dabei bleibt unklar, ob diese Dysfunktionen bereits präorbide

angelegt sind oder sich im Verlauf der Erkrankung verändert haben. In Anlehnung an die Theorie von Bechara haben wir bei Alkoholabhängigen vorwiegend den inferioren medialen präfrontalen bzw. orbitofrontalen Cortex als sensitiv für alkoholtoxische Effekte identifizieren können. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Befunde zu bestätigen, wobei auch auf die funktionelle Bildgebung verwiesen werden kann.

2. Einleitung

2.1 Allgemeines zur Alkoholabhängigkeit: Bedeutung des Themas

In den westlichen Industrienationen spielen Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol und anderen Drogen eine wichtige Rolle im psychiatrischen Gesundheitssystem, wobei die Zahl der Alkoholabhängigen alleine ca. 4,3 Millionen in der BRD beträgt. (BMG, 2002). Die Kosten für Alkohol bezogene Krankheiten (ohne Kriminalität) belaufen sich auf 20,5 Milliarden Euro pro Jahr. Insgesamt verfügt die BRD über ca. 14.550 Betten für stationäre Langzeitbehandlung abhängigkeiterkrankter Personen. Über 147.000 Selbsthilfegruppen, zum Beispiel „Anonyme Alkoholiker“ werden für Abhängigkeitserkrankte in Deutschland vorgehalten. („Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren“: Hanke & John, 2003). Von daher ist die Alkoholabhängigkeit eine gesellschaftlich, politisch und medizinisch sehr ernst zu nehmende Erkrankung.

Die Frage der Therapie, Verhaltensänderung und Rückfallreduktion ist vorrangiger Gegenstand von Forschungsprojekten. Von daher werden Themen wie Abstinenz vs. Kontrolliertes Trinken, stationäre Langzeittherapie vs. ambulante Kurzzeittherapie intensiv in der Literatur diskutiert (Körkel et al., 2001, Wetterling et al., 1997). Aber auch inhaltliche therapeutische Fragen, z. B.: „Wie erfolgreich ist Verhaltenstherapie mit Aversionstherapie und „cue exposure“?“ oder „Welche Fortschritte erbringen Psychotherapien mit eher

kognitiven Inhalten, mit psychoanalytisch verankerter Gruppen- und Einzeltherapie, sowie sozio- strukturellen Ansätzen?“ werden immer wieder diskutiert und bezogen auf die Rückfallwahrscheinlichkeit und –häufigkeit überprüft (s. Lindenmeyer, 1999; Feuerlein et al., 1997). Auf diesem Hintergrund wird die Frage kognitiver Funktionen von Alkoholabhängigen eher als Randthema in den Bereich der Neuropsychologie psychischer Störungen „verbannt“ und wird erst dann registriert, wenn Alkoholabhängige in einem solchen Maß Gedächtnisstörungen aufweisen, dass sie nicht mehr in der Lage sind, eine übliche Langzeittherapie der Rentenversicherungsträger durchzuführen. Dennoch erscheint es für das Verständnis der Ätiologie und Aufrechterhaltung der Erkrankung von hohem Interesse, genau die kognitive Betrachtungsweise einzunehmen.

Kriterien für Substanzabhängigkeit (DSM IV)

Drei der folgenden Kriterien soll für die Substanzabhängigkeit in einem Zeitraum von 12 Monaten aufgetreten sein:

1. Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
 - a) Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen gewünschten Effekt oder Intoxikationszustand zu erreichen.
 - b) Deutliche reduzierte Wirkung bei fortgesetztem Gebrauch dergleichen Dosis
2. Entzugssymptome, die sich durch eine der folgenden Kriterien äußern:
 - a) charakteristisches Entzugssyndrom
 - b) dieselbe oder eine ähnliche Substanz wird eingenommen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen
3. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen und oder länger als beabsichtigt eingenommen.
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen, sie zu sich zu nehmen oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.
6. Wichtige soziale, berufliche und Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzgebrauches aufgegeben oder eingeschränkt.
7. Fortgesetzter Substanzgebrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde

Kriterien für Persistierende Substanzinduzierte Demenz (DSM IV)

- A. Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich zeigen in sowohl
 1. einer Gedächtnisbeeinträchtigung als auch
 2. mindestens einer der folgenden kognitiven Störungen:
 - a. Aphasie
 - b. Apraxie
 - c. Agnosie
 - d. Störung der Exekutivfunktionen
- B. Die kognitiven Defizite in Kriterium A1 und A2 verursachen jeweils in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.
- C. Die Defizite treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delir auf und Bleiben über die übliche Dauer einer Intoxikation oder eines Entzugs hinaus bestehen.
- D. Es gibt Hinweise aus der Krankengeschichte, körperlichen Untersuchung oder Laborbefunden, dass die Defizite ätiologisch mit den anhaltenden Wirkungen einer Substanzeinnahme zusammenhängen.

Kriterien für Persistierende Substanzinduzierte Amnestische Störung (DSM IV)

- A. Entwicklung einer Gedächtnisbeeinträchtigung im Sinne einer Einschränkung der Fähigkeit, neue Informationen zu lernen oder der Unfähigkeit, früher gelernte Informationen abzurufen.
- B. Die Gedächtnisstörung verursacht in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen und stellt eine bedeutsame Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.
- C. Die Gedächtnisstörung tritt nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs oder einer Demenz auf und hält über die übliche Dauer einer Intoxikation oder eines Entzugs hinaus an.
- D. Es gibt Hinweise aus der Krankengeschichte, körperlichen Untersuchung oder Laborbefunden, dass die Gedächtnisstörung in ätiologischem Zusammenhang mit den andauernden Folgen der Substanzeinnahme steht.

Tabelle 1: Kriterien der Substanzabhängigkeit nach DSM IV

2.2 Differentialdiagnose: Alkoholabhängigkeit, Alkoholmissbrauch, Korsakow Amnesie Alkoholdemenz

Die Alkoholabhängigkeit wird wie andere Substanzabhängigkeiten im DSM IV durch ein charakteristisches Muster kognitiver, verhaltensbezogener und physiologischer Symptome definiert (Sass et al., 2001). Dabei wird von einem

dauerhaften Alkoholkonsum ausgegangen, der mindestens 12 Monate bestanden hat und zu einer deutlichen Toleranzentwicklung geführt hat. Toleranzentwicklung bedeutet, dass die Dosis der Substanz, in dem Fall des Alkohols aufgrund von Gewöhnungseffekten gesteigert werden muss, um die gewünschte Wirkung, wie Rauschzustand oder Besserung von Entzugerscheinungen zu erreichen. Entzugerscheinungen sind ebenfalls ein Kriterium der Alkoholabhängigkeit und lassen sich in körperliche und psychische trennen. Durch Absinken der Blut- und Gewebekonzentration von Alkohol kommt es zu physiologischen Erscheinungen, die häufig Zittern, Übelkeit etc. bis hin zum Alkoholdelir oder Alkoholkrampfanfall nach sich ziehen können und im DSM IV als weitere Kategorie geführt werden. Psychische Entzugerscheinungen können Depressionen, Ängste, u. a. sein, die in der Regel wesentlich anhaltender sind und schwerer zu behandeln sind als körperliche Entzugerscheinungen, die nach wenigen Tagen abklingen. Neben diesen entscheidenden Symptomen der Alkoholabhängigkeit wird als weiteres Kriterium das sogenannte „craving“ erwähnt, also der unwiderstehliche Drang zur Einnahme der Substanz, so dass Alkohol wesentlich häufiger und anhaltender eingenommen wird, als dies bewusst gewünscht wird. Im Gegensatz dazu steht der Alkoholmissbrauch, der bereits in Einzelfällen zu sozialen und zwischenmenschlichen Problemen geführt haben mag, jedoch nicht zu einer Toleranzentwicklung und dauerhafter körperlicher und psychischer Abhängigkeit vom Alkohol (siehe Tabelle 1: Kriterien der Substanzabhängigkeit).

Neben der Alkoholabhängigkeit und dem Alkoholmissbrauch wird in der Literatur zwischen Alkoholdemenz und Korsakow Syndrom oder amnestischem Syndrom unterschieden (Oslin et al., 1998). Im Gegensatz zum ICD werden diese beiden Störungsformen (wie auch andere) einer grundsätzlich anderen Kategorie im DSM IV zugeordnet, nämlich den Demenzen und kognitiven Störungen nach medizinischem Krankheitsfaktor, nicht den Alkoholbedingten Störungen. Die Alkoholdemenz bezieht sich nach DSM IV darauf, dass multiple kognitive Einschränkungen, z. B. Aphasie, Apraxie, dysexekutives Syndrom im Zusammenhang mit der langjährigen Abhängigkeitsentwicklung aufgetreten sind und im Allgemeinen einen persistierenden degenerativen Verlauf nehmen.

Obwohl oft kontrovers diskutiert wird, ob Alkoholgebrauch wirklich die Ursache der Demenz ist, zeigen Brun et al., (2001) und Kril et al., (1997), dass der Verlust der frontalen synaptischen Verbindungen und der Verlust der weißen Masse die Ursache der Demenz sein kann. Andere Autoren sehen die globale Atrophie des Gehirns von Alkoholabhängigen als eine Ursache für kognitive Störungen an, deren Folge ein degenerativer Verlauf kognitiver Fähigkeiten ist (Parsons et al., 1998). Obwohl Oslin et al., (1999) klare Kriterien für eine „alcohol related dementia“ erstellt haben, fehlte damals noch die empirische Fundierung und Beschreibung der neuropsychologischen Charakteristika. In einer neueren Untersuchung zeigten Schmidt et al., (2005), dass die alkoholinduzierte Demenz einer vaskulären Demenz am ähnlichsten ist. Im Vergleich zu einer weiteren Gruppe von Alzheimer Patienten und Kontrollpersonen gab es keinerlei signifikante Unterschiede bezogen auf die Gedächtnisleistung, die exekutiven Funktionen, handlungspraktische Funktionen und sprachliche Fähigkeiten bei vaskulär dementen und alkoholabhängig dementen Patienten. Demgegenüber zeigten insbesondere die Alzheimer Patienten mehr sprachliche Defizite, jedoch erhaltene motorische Fähigkeiten. Damit handelt es sich eher um eine subkortikale Beeinträchtigung, ohne ein spezifisches Gedächtnisdefizit. Dennoch bleibt fraglich, ob der massive Alkoholgebrauch wirklich die Ursache der dementiellen Entwicklung ist. Hulse et al., (2005) gehen eher davon aus, dass es eigentlich keine „wahre“ Alkoholdemenz gibt, sondern regelmäßige Alkoholzufuhr ein Faktor von vielen bei einer vaskulär bedingten Demenz sein kann.

Von besonderem neuropsychologischen Interesse ist das amnestische Syndrom oder Korsakow Syndrom, das sich in Verbindung mit einem Mangel an Thiamin bei Alkoholabhängigen entwickeln kann und zu einer anterograden und retrograden Amnesie führt. Im DSM IV wird es definiert als Persistierende substanzinduzierte amnestische Störung (Sass et al., 2001). Einige Alkoholabhängige trinken eine große Menge an Alkohol pro Tag und nehmen wochenlang keine andere Nahrung zu sich, von daher entwickelt sich ein chronischer Vitamin B1 – Mangel, der spezielle Gehirnregionen zerstört (Homewood et al., 1999). Dabei sind Läsionen der Mammilarkörper, des

dorsomedialen Thalamuskernes (Victor et al., 1989; Kopelman, 1995) und nach neueren Untersuchungen besonders des anterioren Thalamuskerns beobachtbar (Mair et al., 1979; Warrington & Weiskrantz, 1982; Mayes et al., 1988; Harding et al., 2000), die die schwere anterograde und retrograde Amnesie erklären, die kaum reversibel zu sein scheint. Die Fähigkeit zum logischen Denken und zur Abstraktion ist meist erhalten bei Korsakow Patienten, auch konnte kein degenerativer Verlauf der noch vorhandenen Gedächtnisleistungen und anderer kognitiver Funktionen gefunden werden (Fujiwara et al., 2007). Relativ eindeutig scheint aber zu sein, dass die Tiefe der Thalamusläsion, somit die Schwere der anterograden Gedächtnisstörung und die kaum zu erreichende Reversibilität des Defizits mit der dauerhaften Einnahme von Alkohol in Verbindung steht. Patienten mit einer Wernicke- Enzephalopathie ohne Alkoholabhängigkeit, jedoch mit einer langen Phase von Minderernährung, scheinen von den schweren Gedächtnissymptomen eher wieder zu genesen als Alkoholabhängige (Kopelman, 1995; Fellgiebel et al., 2004).

2.3 Ziel der Arbeit: Frontale Funktionen bei Alkoholabhängigkeit und Korsakow Amnesie

Die zentrale Frage, die uns von daher beschäftigt hat, ist, welche kognitiven Effekte sich aufgrund der langjährigen chronischen Einnahme von Alkohol finden lassen. Dabei gilt auch heute noch die Einschätzung von Oscar- Berman (1997), die bemerkte, dass noch keine eindeutige Beziehung zwischen der Lebenszeitalkoholmenge, der Atrophie und kortikalen Veränderungen im Gehirn sowie kognitiver Variablen gefunden worden ist. Die meisten kognitiven Defizite von Alkoholabhängigen wurden bei nichtverbalen Aufgaben und exekutiven Funktionen durch verschiedene Autoren berichtet, wobei unterschiedliche Theorien dazu entwickelt worden sind (s. Knight & Longmore, 1994; Grant, 1996).

Eine Hypothese von Parsons et al., (1998) postuliert, dass Alkohol eine übergreifende und diffuse Atrophie des Gehirns verursacht, die zu einer

generellen Verminderung in allen kognitiven Funktionen führt. Somit werden alle Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, logisches Denken, exekutive Funktionen im Verlauf der Abhängigkeitserkrankung in Korrelation zur Länge der Erkrankung dauerhaft reduziert (Ryback, 1971). Eine weitere globale Hypothese erklärt kognitive Dysfunktionen als eine Funktion der vorzeitigen Alterung. Der toxische Effekt des Alkohols soll zu einem Prozess des Alterns führen, so dass Personen Gehirnfunktionen zeigen, die eigentlich erst 10 bis 20 Jahre später beobachtbar sind. (Cermak, et al., 1982; Cermak et al. 1989). Brandt et al. (1983) und Oscar- Berman et al., (1990) konnten diese Theorie nicht bestätigt finden. Vielmehr fanden sie vorwiegend Defizite von Alkoholabhängigen in nonverbalen Aufgaben, die sensitiv für die rechte Hemisphäre sein sollen. Die Theorie der rechtshemisphärischen Sensibilität für alkoholtoxische Effekte war lange Zeit sehr beliebt (Ellis & Oscar-Berman, 1989). Allerdings betonten Cermak et al. (1989) und Tarter et al. (1973), dass die Beeinträchtigung der Alkoholabhängigen in nicht verbalen Aufgaben einen Mangel an Übung darstellt und sie damit keiner spezifischen rechtsfrontalen Pathologie entspricht. Eine andere Theorie wiederum postuliert, dass genetische, pränatale oder postnatale minimale cerebrale Dysfunktionen oder ein Hyperaktivitätssyndrom zu Alkoholabhängigkeit in späterem Alter führen sollen. Ein Forschungszweig beschäftigt sich von daher intensiv mit dem Thema der pränatalen kortikalen Schädigung von Embryos durch alkoholabhängige Eltern und dem Entwicklungsverlauf der so recht früh gestörten Kinder (Kodituwakku et al., 1995). Diagnostisch werden diese Dysfunktionen unter der Kategorie „fetal alcohol syndrome“ zusammengefasst (s. a. Knight & Longmore, 1994).

Aufgrund vieler Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, entwickelte sich die zur Zeit aussichtsreichste Theorie, nach der speziell der frontale Cortex sensitiv für Alkohol toxische Effekte zu sein scheint (Review s. Moselhy et al., 2001). Verschiedene bildgebende Verfahren ergaben Diskonnektionen zwischen subcorticalen und frontalen Arealen bei Alkoholabhängigen. PET und SPECT Studien fanden eine generelle Durchblutungsstörung des ventromedialen präfrontalen Cortex bei Alkoholabhängigen im Entzug. (Volkow et al., 1994, 1997; Gansler et al., 2000;

Dao- Castellano et al., 1998; Adams et al., 1998; Taber et al., 2000; Pfefferbaum et al., 2001). Auch auf der Ebene neuropsychologischer Verfahren zeigten sich Alkoholabhängige in exekutiven Verfahren beeinträchtigt, wobei die Entwicklung sensitiver Diagnostikinstrumente in neuester Zeit dazu beigetragen haben dürfte, das Ergebnis der bildgebenden Studien zu vervollständigen (z. B. Noel et al., 2001b).

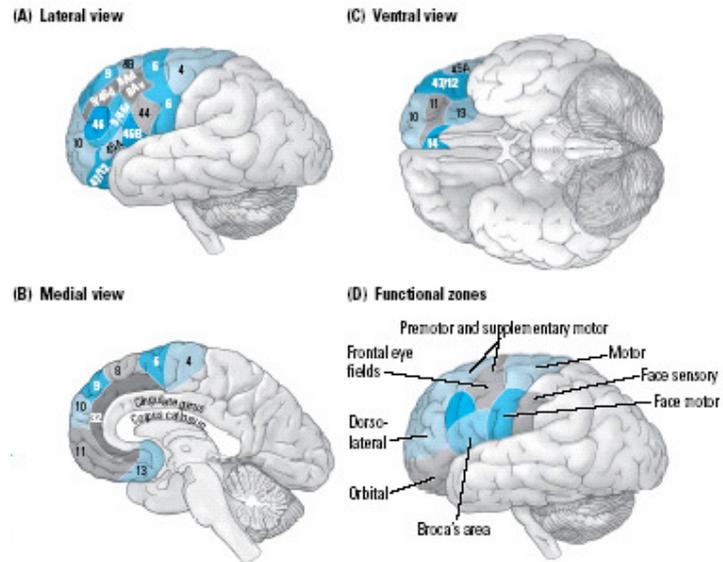
Von daher haben wir uns die Aufgabe gestellt, exekutive Funktionen bei Korsakow Syndrom und Alkoholabhängigkeit ohne Amnesie aus experimenteller und neuropsychologischer Sicht zu untersuchen, die in der Regel auf präfrontale Funktionen zurückgeführt werden. Auf der einen Seite zeigen sich exekutive Dysfunktionen als hohes Risiko, eine Alkoholabhängigkeit im Verlauf des Lebens zu entwickeln (Deckel et al. 1995), andererseits beobachten wir exekutive Funktionsstörungen im Verlauf der Abhängigkeitserkrankung. Auch bei Korsakow Amnestikern ist die Rolle exekutiver Funktionen wenig geklärt, so dass hier Untersuchungsbedarf besteht, dem wir mit dieser Arbeit nachgekommen sind. Zuerst soll versucht werden, eine möglichst genaue Definition von exekutiven Funktionen zu entwickeln und mögliche Verbindungen von diesen zu präfrontalen Arealen zu finden. Weiter werden wir bisherige Studien zu exekutiven Funktionen bei Korsakow Amnestikern und Alkoholabhängigen präsentieren und unsere eigenen Untersuchungen vorstellen. Dabei haben wir in allen Untersuchungen Korsakow Amnestiker und Alkoholabhängige untersucht, die eine längere Entgiftungsphase hinter sich hatten und somit akute Alkoholeffekte ausgeschlossen werden konnten. Letztlich ging es um die Langzeitwirkung einer Abhängigkeitserkrankung ohne und mit amnestischer Störung auf den präfrontalen Cortex bzw. exekutive Funktionsleistungen. Die Resultate unserer experimentellen Studien werden im letzten Abschnitt in Zusammenhang mit theoretischen Überlegungen diskutiert werden.

3. Neuroanatomische Grundlagen des Präfrontalen Cortex

3.1. Einteilung des Frontallappens

Exekutive Funktionen sind nach den meisten Theorien im präfrontalen Cortex verankert. Obwohl es sicher einige unterschiedliche Überzeugungen zu diesem Thema in den Neurowissenschaften gibt, so zeigt sich eine Übereinstimmung darin, dass der präfrontale Cortex eine entscheidende Rolle in höhergeordneten Kontrollprozessen hat, die eine top-down Regulation von Verhalten und Kognition erfordern. Nicht zuletzt deswegen bezieht sich die einfachste Definition exekutiver Funktionen von Stuss & Levine (2002) auf einen neuroanatomischen Hintergrund. Stuss & Levine (2002) definieren exekutive Funktionen als das, was sich durch bildgebende Verfahren im präfrontalen Cortex abbilden lässt oder anders ausgedrückt, findet sich eine Aktivierung im präfrontalen Cortex, so enthält die kognitive Funktion, die die Person gerade unternimmt, eine exekutive Komponente. Die Begriffe „frontal“ und „exekutiv“ werden aber auch von anderen Autoren oft synonym verwendet. Von daher macht es Sinn, auf die neuroanatomischen Gegebenheiten des Präfrontalen Cortex zu schauen.

Abbildung 1: Der frontale Cortex nach Kolb & Whishaw (2003):



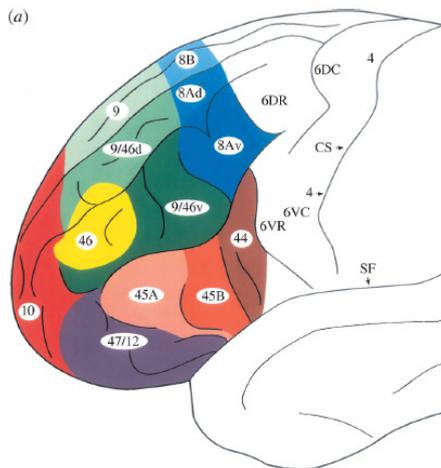
Der Frontallappen als Ganzes ist beim Menschen im Vergleich zu anderen Säugetieren am differenziertesten entwickelt, so dass sämtliche höheren kognitiven, motorischen, sprachlichen und emotionalen Funktionen, die den Menschen vom Tier unterscheiden, in Funktionen des Frontallappens und entsprechender Verknüpfungen verankert scheinen.

Betrachten wir die topisch- anatomischen Gegebenheiten des Frontallappens (lobus frontalis), so wird dieser grob in drei Regionen unterteilt, die motorische, die prämotorische und die präfrontale Region. Die motorischen und prämotorischen Felder sind so miteinander verknüpft, dass sie als Bewegungskontrollsystem verstanden werden können. Die laterale prämotorische Region wird beim Menschen als Broca Areal (Brodmann Areal 44) bezeichnet und enthält relevante sprachassoziierte Leistungen. Das präfrontale System ist einerseits mit anderen frontalen Arealen verknüpft und weist vor allem über fronto- subcortikale Schleifen wichtige reziproke Verbindungen mit den limbischen Regionen auf.

Der präfrontale Cortex (PFC) wiederum wird weiter in drei verschiedene Regionen unterteilt, wobei die Art der Unterteilungen je nach Autor unterschiedlich gesehen wird (z. B. von Brodmann, bzw. Petrides & Pandya, zit. n. Brand & Markowitsch, 2004, Petrides, 2005). Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) wird üblicherweise durch die Areale 9 und 46 (nach Brodmann, s. Kolb & Whishaw, 2003) gebildet, der inferiore, bzw. ventrale präfrontale Cortex enthält die Areale 10, 11, 12, 13, 14, wobei durch die unmittelbare Nähe zu den Augenfeldern, die Areale 10, 11, (12) als orbitofrontaler Cortex definiert werden. Der ventrale laterale präfrontale Cortex (VLPFC) enthält nach Auffassung einiger Autoren und deren bildgebender Studien ebenfalls die Areale 44, 45 und 47 (z. B. Fletcher & Henson, 2001). Der mediale präfrontale Cortex enthält die Areale 25 und 32 und wird manchmal dem anterioren Cingulum zugeordnet, obwohl er dorsomediale Projektionen beinhaltet.

Die fundamentale neuroanatomische Separation liegt allerdings zwischen dem dorsolateralen PFC und dem ventralen PFC vor, wie Stuss & Levine (2002), sowie Petrides (2005) beschreiben, wobei die Trennung durch die Evolutionstheorie und die corticale Architektur gestützt wird. Der DLPFC ist architektonischer Teil des Neokortex, der sich aus dem Hippocampus entwickelt hat und ist besonders bei Problemlöseprozessen und visuell räumlichen Vorstellungen beteiligt. Die meisten Studien haben sich mit Fragen der Dysfunktionen des DLPFC bei Primaten, Normalpersonen und Patientengruppen beschäftigt (z. B. Goldman-Rakic, 1987, Oscar-Berman et al., 1982). Der ventrale PFC ist Teil des Paläokortex und entwicklungs geschichtlich an den caudalen orbitofrontalen olfaktorischen Kortex gebunden (s. Duus, 1995). Er ist vielfach bei emotionalen Prozessen, so auch Belohnungslernen involviert und steht in Beziehung zu limbischen Subsystemen. Vor allem wurden Prozesse der Inhibition, des stimulus-reward Lernens, der Verhaltensregulation und Entscheidungsfindung untersucht. Eine weitere Sonderstellung nimmt nach Stuss & Levine (2002) der frontale Pol ein, der vor allem für das Selbstbewusstsein, „Theory of mind“ und „autonoetisches“ Bewusstsein verantwortlich sein soll.

Abbildung 2: Der laterale frontale Cortex mit Brodmann Arealen nach Petrides (2005)



Der frontale Cortex zeigt weiter eine Reihe frontaler Schleifen, vor allem zu thalamischen Arealen, die insbesondere bei psychischen und kognitiven Störungsformen von Personen erheblichen Einfluss haben können (Schnider, 1997).

Der mediale Schaltkreis geht von den Mammilarkörpern aus und projiziert über den mammilar- thalamischen Trakt zu dem anterioren Thalamuskern. Von dort bildet er über den Gyrus cinguli eine reziproke Verbindung zum ventromedialen präfrontalen Cortex. Die basolaterale limbische Schleife zeigt, dass der mediodorsale Thalamuskern über die Amygdala und einige Teile des Basalen Vorderhirns mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex reziprok verbunden ist. Der dorsolaterale Schaltkreis verläuft über ventrale anteriore und mediale Thalamuskern über Globus pallidus und Caudatum zum dorsolateralen präfrontalen Cortex. Zwei weitere Schleifen beziehen sich auf motorische bzw. okulomotorische Funktionen. Die motorische Schleife projiziert von den ventrolateralen, ventral anterioren und centromedianen Thalamuskernen zum somatosensorischen Cortex, dem prämotorischen Cortex zu Assoziationsgebieten

des motorischen frontalen Cortex. Der Ausgang der okulomotorischen Schleife ist das frontale Augenfeld, das weiter zum posterioren parietalen Cortex projiziert und dann über Caudatum durch den anterior ventralen und dorsomedialen Thalamuskernen umgeschaltet wird.

Von daher muss nicht unbedingt eine Schädigung des Frontalhirns bei kognitiven Funktionsausfällen vorliegen, ebenso ist möglich, dass Teile der frontalen Schleifen, insbesondere auch des Thalamus Läsionen aufweisen können oder anderweitig beeinträchtigt sein können. Weiter ist eine hemisphärische Lateralisierung zu berücksichtigen, da rechtsfrontale Läsionen zu anderen Ausfällen als linksfrontale führen. Daneben gibt es vielfältige corticale Verbindungen z. B. zum Temporallappen und zu weiteren Hirnarealen. Auch die spezifischen Neurotransmittersysteme des frontalen Cortex sind für das Funktionieren bedeutsam, wobei hier im Einzelnen nicht darauf eingegangen werden soll.

3.2 Neuroanatomische Vorstellungen zu exekutiven Funktionsstörungen

Grundsätzlich lassen sich bei Studien zu Folgen präfrontaler Beeinträchtigung methodisch solche unterscheiden, die anhand von spezifischen Läsionen im präfrontalen Cortex Funktionsausfälle untersucht haben, solchen, die mit bildgebenden Verfahren Aktivierungen in unterschiedlichen präfrontalen Arealen erhalten haben und solchen, die beides verknüpfen, sowie jeweils differenzierte neuropsychologische Methoden mit in die Bildgebung einbeziehen. Weiter werden präfrontale Funktionen bei psychischen Veränderungen untersucht, die allerdings weniger schwer und prägnant sind und von daher schwerer theoretisch zu begreifen sind.

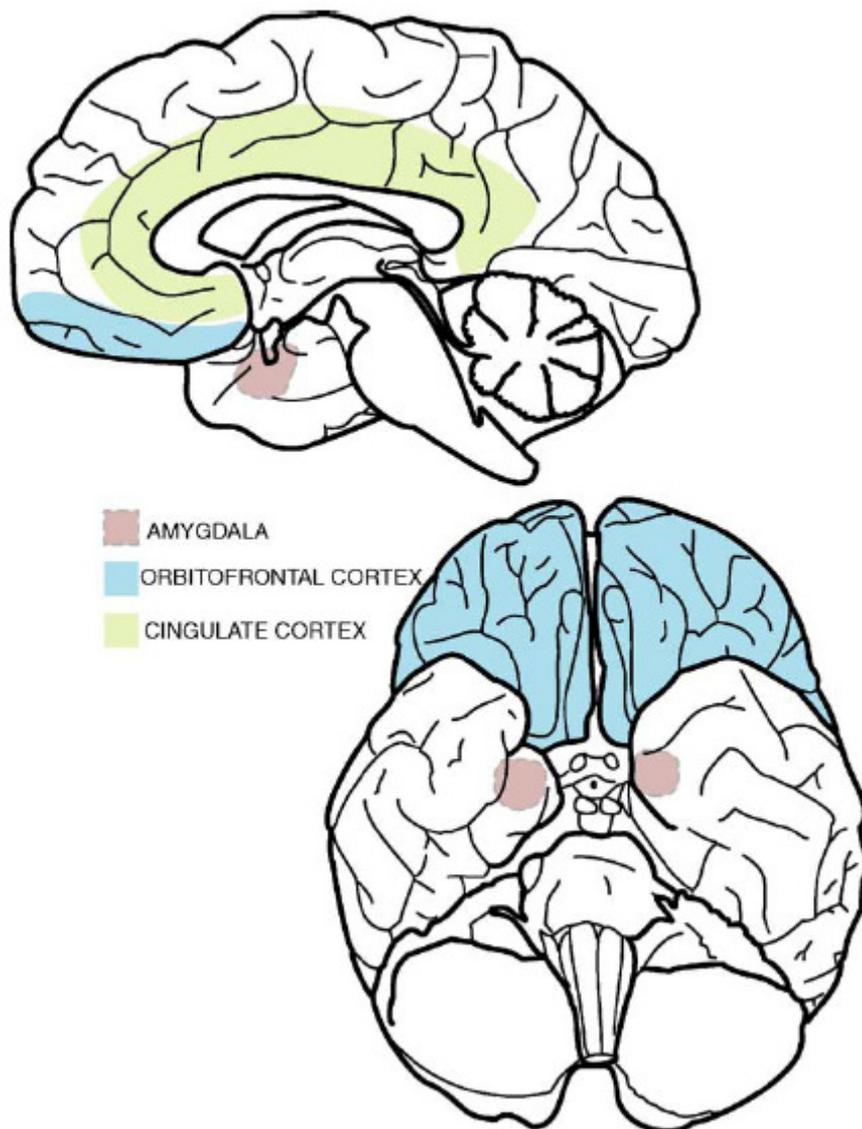


Abbildung 3: Der Orbitofrontale Cortex und benachbarte Areale nach Kringelbach & Rolls (2004)

Personen mit präfrontalen Läsionen sind häufig untersucht worden, wobei kennzeichnend ist, dass sie im Alltag wenig auffallen, die Sprache und das Sprechen unproblematisch ist und in gängigen psychologischen Testverfahren oft keine nennenswerten Unterschiede zu Normalpersonen auftreten. Gazzaniga et al., (2002) haben beschrieben, dass phänomenologisch folgende Problematik zu beobachten ist: Personen mit präfrontalen Läsionen zeigen vor allem Probleme

beim zielorientierten Handeln, sie wissen nicht, wozu bestimmte Handlungen in der Vergangenheit gedient haben. Dabei können sie auch für neue Handlungen, die geplant und strukturiert werden sollen, Intention und eigentliche Handlung nicht integrieren. So führen sie teilweise Gewohnheitshandlungen ohne Absicht aus und können diese nicht hemmen. Zeitweise besteht wenig Spontaneität und Flexibilität, was in Aufgaben zur Wortflüssigkeit und visuellen Flüssigkeit deutlich wird. Weiter sind spezifische Gedächtnisstörungen zu beobachten. Bei Studien mit frontal läsierten Primaten hat sich gezeigt, dass assoziatives Lernen und Erinnern durchaus möglich ist, jedoch die zeitliche Ordnung im Gedächtnisablauf (Recency Gedächtnis) nicht vorhanden ist, sowie der Kontext und die Quelle der Information (Kontextgedächtnis) nicht erinnert, bzw. verwechselt werden. Dies alles sehen Gazzaniga et al. (2002) im Zusammenhang mit Arbeitsgedächtnisstörungen, bzw. mit der Unfähigkeit des frontalen Cortex bei Verzögerungsbedingungen die Information aufrechtzuerhalten. Entsprechende Studien mit PET und MRI (Braver et al., 1997; Jonides et al., 1998, D'Esposito et al., 1999) haben gezeigt, dass Neuronen des präfrontalen Cortex im „delay“ reagieren, wenn Informationen für einen späteren Response aufrechterhalten werden sollen. Braver et al., (1997) konnten zusätzlich zeigen, dass die Aktivität im dorsolateralen Cortex mit der Gedächtnisbelastung in einer n-back Aufgabe korreliert.

Insgesamt lassen sich die Funktionen im präfrontalen Cortex kaum isoliert von der Bewegungssteuerung des prämotorischen und supplementär motorischen Cortex betrachten, wobei die frontalen Augenfelder bei der Frage des Sehen, Fixierens und der Augenbewegungen ebenfalls eine elementare Rolle spielen. Passingham (1993) sieht den prämotorischen Cortex als das Areal an, welches die Auswahl der Handlungen auf externe Cues trifft, während der supplementär motorische Cortex eine interne Bewegungsauswahl steuert, wenn kein äußerer Cue verfügbar ist. Läsionen in frontalen Arealen können von daher immer auch Reaktionsverlangsamungen auf externe Reize und generelle Bewegungsstörungen, z. B. bei feinmotorischen Fingerbewegungen, bedeuten.

Eine weitere in der Literatur beliebte Kategorisierung frontaler Funktionsausfälle bezieht sich auf eine Einteilung in drei verschiedene Frontalhirnsyndrome je nach Schädigung einzelner Areale, wobei die Unterteilungen eher global sind und im Einzelfall durchaus eine Reihe anderer eher unspezifischer Symptome auftreten können. Beim dorsolateralen Frontalhirnsyndrom werden vor allem Störungen im Bereich der Flexibilität, des Planens, Regelerkennens, Problemlösens und damit verbundenen Aufmerksamkeitsstörungen beschrieben. Auch Probleme im Abrufen von Informationen aus dem Gedächtnis und eine Tendenz zu Perseverationen rechnet man dem dorsolateralen Frontalhirnsyndrom zu.

Das Orbitofrontalhirnsyndrom ist wesentlich weniger gut untersucht und geht von Persönlichkeitsveränderungen aus, die sich in Form von Impulsivität, Enthemmung, Distanzlosigkeit äußern. Rechtsfrontale präfrontale Schädigungen werden eher manifomen Verhaltensänderungen zugeordnet, während linksfrontale Schädigungen eher in einem depressiven, antriebsgeminderten und destruktiven Persönlichkeitsbild münden sollen (Schnider, 1997). Allerdings ist diese Einteilung im Einzelfall nicht immer haltbar. Das Syndrom des anterioren cingulären Cortex führt vorwiegend zu Aufmerksamkeitsproblemen aufgrund von mangelndem Antrieb, hoher Apathie und Desinteresse.

Fuster (1998, 2001), Passingham (1993) und Pribram (1987) haben zur Frage der kognitiven Funktionen des präfrontalen Cortex zytoarchitektonische und neuroanatomische Gegebenheiten bei Primaten und Menschen in den Vordergrund der Betrachtung gerückt. Dabei lassen sich nach diesen Autoren vor allem zwei präfrontale Systeme voneinander trennen: 1. Das dorsolaterale präfrontale System mit den Brodmann Arealen 8, 9, 46 usw. und 2. Das ventromediale präfrontale System mit den Brodmann Arealen 10, 25, 32. Pribram (1987) konnte in Versuchen mit Affen zeigen, dass der orbitale Cortex deutlich in Zusammenhang mit dem limbischen System steht und die Hauptleistung in emotionaler Inhibition und Verhaltensinhibition besteht, so dass Delayed Alternation Aufgaben ausgeführt werden können. Kommt es zu Läsionen oder Resektionen des orbitalen Cortex, so werden aggressive Verhaltensstörungen und Essstörungen bei Tieren beobachtet, sowie eine allgemeine Interferenzanfälligkeit und Disinhibition. Freedman et al., (1998) Oscar- Berman et al., (1982) und Gold

et al., (1996) konnten die Dysfunktion der Delayed Alternation Aufgabe bei Personen mit ventromedialen Läsionen verdeutlichen, wobei diese Funktion auch im Zusammenhang mit mangelnder Verhaltensinhibition (wie bei den Primaten) zu stehen scheint. Das dorsolaterale präfrontale System wiederum ist durch die Fähigkeit zu verzögerten Antworten (delay responses) gekennzeichnet.

Oscar Berman et al., (1982) und Freedman et al., (1998) haben beide Aufgaben mit verschiedenen Syndromgruppen durchgeführt und fanden eine beeinträchtigte Leistung im delayed response bei Personen mit bifrontalen Läsionen, mit Parkinson Krankheit, Alzheimer Demenz und Korsakow Amnesie. Die delayed alternation Leistung war nicht bei Parkinson gestört, jedoch bei der Chorea Huntington, was auf ein Defizit im ventromedialen Cortex hinweist.

Nach Fuster (1998) stehen Funktionen des präfrontalen Cortex immer im Zusammenhang mit subcorticalen Funktionen und haben mit willentlichen Aktionen zu tun, die über eine abgerufene Routineaktion hinausgehen. Dabei ist die zeitliche Organisation von erheblicher Bedeutung. Der Präfrontale Cortex hat die Aufgabe, die zeitliche Verhaltensorganisation vorzunehmen, die mit Hilfe der 3 Funktionen „working memory“, „preparatory set“ und „inhibitory control“ durchgeführt wird. Die Working memory Funktion ist mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex assoziiert, die inhibitorische Kontrolle mit dem orbitomedialen präfrontalen Cortex bei Primaten verbunden. und das preparatory set kann als motorische Aufmerksamkeit verstanden werden. Es betrifft einen Teil des dorsolateralen präfrontalen Cortex, des prämotorischen Cortex und der Basalganglien.

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung frontaler Dysfunktionen besteht in der Berücksichtigung der rechts- bzw. linksseitigen Lateralisierung. Allerdings ist die Hemisphärenspezifität im parietalen Cortex und im temporalen Cortex klarer als im frontalen Bereich. Linksfrontale Funktionen hängen immer enger mit der Sprache und sprach- assoziierten Bewegungen zusammen, während der rechte Frontallappen eher mit visuellen, nicht verbalen Funktionen zu tun hat, z. B. mimischen Ausdrücken. Die Resultate der Studien für diese Theorie sind allerdings nicht so konsistent, dass sie für jeden Fall gelten würden. Auch

Personen mit rechtsfrontalen Läsionen zeigen gleichermaßen Ausfälle in verbaler Wortflüssigkeit und in der Reproduktionshäufigkeit visuell räumlicher Muster. Gazzaniga et al., (2002) betonen, dass bilaterale Läsionen im präfrontalen Cortex immer erheblich mehr kognitive Folgen haben, als unilaterale Läsionen.

Zusammenfassend betrachtet sind die Forschungsergebnisse zur Frage frontaler Funktionen uneindeutig bezogen auf die Vorstellung, welchem präfrontalen Areal bestimmte neuropsychologische Funktionen beim Menschen zuzuordnen sind. Zudem sind gerade frontale Areale durch viele reziproke subkortikale Verbindungen gekennzeichnet, so dass Funktionsausfälle nicht unbedingt immer eindeutig lokalisiert werden können. Von daher besteht noch erheblicher Untersuchungsbedarf im Bereich der Lokalisierung von präfrontalen Defiziten. Viel schwieriger wird die Zuordnung noch bei psychischen Erkrankungen, bei denen es sich um funktionelle und nicht um Läsionen bestimmter präfrontaler Areale handeln könnte. Im Folgenden sollen die Theorien, die sich mit der psychologisch fundierten Einordnung von exekutiven Funktionen befassen, vorgestellt werden.

4. Definition und Theorien exekutiver Funktionen

4.1. Was sind exekutive Funktionen?

Unter exekutiven Funktionen werden im Allgemeinen höhere mentale Fähigkeiten verstanden, die das Planen von Handlungen, die Kontrolle des Verhaltens und die flexible Umgebungssteuerung bedeuten. Insgesamt handelt es sich um eine Vielzahl von Begriffen, die komplexe kognitive Prozesse umfassen und kaum eindeutig definiert werden können. Nicht von ungefähr bezeichnen Müller et al., (2004) Exekutivfunktionen im Sinne eines „Regenbogen Begriffs“ und heben die Unmöglichkeit einer klaren wissenschaftlich eindeutigen Definition und Operationalisierung hervor. In einem Review betont Elliott (2003), dass exekutive Funktionen als sogenanntes Herzstück, Koordination, Kontrolle und zielorientiertes Verhalten beinhalten, wodurch insbesondere Subsysteme mit routinierten kognitiven Abläufen flexibel eingesetzt werden können. Übersetzt bzw. operationalisiert in eine experimentelle Sprache handelt es sich um Funktionen wie Urteilsbildung, Planung, Entscheidungsfindung, Verhaltensinhibition, flexibler Strategienwechsel und Verhaltensorganisation. Die Definitionsversuche zeigen, dass wir kein eindimensionales Konstrukt beschreiben können, sondern ein mehrdimensionales Konstrukt, das nach den Vorstellungen mehrerer Autoren am besten in Einzelkomponenten wie Working Memory, Inhibition, Entscheidungsfindung und Monitoring zu zerlegen ist und so durch einzelne experimentelle Aufgaben operationalisiert werden sollte (Rabbitt, 1997; Donohoe et al., 2003). Barkley (2003) hingegen sieht in der Definition exekutiver Funktionen ein erhebliches Problem, in dem er betont, dass das Konstrukt selbst undefiniert bleibt und lediglich mit verschiedenen, je nach Autoren variierenden Aufgaben und Komponenten verknüpft wird oder ganz einfach mit Funktionen des präfrontalen Cortex gleichgesetzt wird.

4.2. Psychologische Theorien exekutiver Funktionen

4.2.1. TOTE Einheit von Miller, Galanter & Pribram

Die Entwicklung von ausgefeilten theoretischen Konzepten zu exekutiven Funktionen reicht über fünfzig Jahre zurück. Royall et al., (2002) beschreiben ausführlich die theoretischen Vorläufer zur Entwicklung exekutiver Funktionen. So erfanden Miller et al., (1960) die TOTE (Test- Operate - Test - Exit) Prozedur der Kognition. In einer neuen Situation werden Elemente dieser erst einer Prüfung unterzogen (test), dann wird eine Handlung vollzogen (operate), dann wieder eine Überprüfung unternommen (test) und zuletzt die Handlungsaktivität verlassen (exit). Sofern das Ergebnis nicht zufrieden stellend verläuft, wird erneut eine Handlung vollzogen und überprüft. Diese Theorie gilt als eine der ersten strukturierten Vorstellungen zu exekutiven Funktionen. Eine Namen machte sich weiter Luria, der in seinem Buch „The Working Brain“ (1973) bereits über spezifische klinische Symptome bei Ausfall der Verhaltensprogrammierung und –regulierung berichtete, die mit Aktivierungen des präfrontalen Cortex in Zusammenhang stehen könnten.

4.2.2. Working Memory (Modell von Baddeley)

Eine weitere Sichtweise exekutiver Funktionen stellt die „Working Memory“ Funktion als eine zentrale Bedingung für flexibles Verhalten in den Vordergrund, wobei eine Speicherkomponente und eine exekutive Komponente unterschieden werden kann. Baddeley (1986) entwickelte das bis heute bekannteste Working Memory Modell, bei dem zwei sogenannte „slave systems“ zur Speicherung der Information im „visuospatial sketchpad“ (für visuell räumliche Information) und „phonological loop“ (für verbale Information) zur Verfügung stehen. Die sogenannte „central executive“ hat die Funktion, willentliche Handlungen zu kontrollieren und ist für das gleichzeitige Bearbeiten von zwei verschiedenen

Aufgaben verantwortlich: „dual task management“. Das Konzept von Baddeley hat viele Forschungsrichtungen und Diskussionen angeregt. Nicht zuletzt wurde erwähnt, dass Working memory und zentrale Exekutive zwei getrennte Elemente sind und nicht beides unter ein Modell zusammengefasst werden kann. In jedem Fall soll es um die aktive Manipulation von kurzfristig gespeicherter Information gehen, wobei beide Komponenten auch als „maintenance“ und „manipulation“ bezeichnet werden können. Das Konzept von Baddeley wurde durch tierexperimentelle Studien und später beim Menschen im Zusammenhang mit delayed response Aufgaben überprüft. Pribram (1987) und Oscar- Berman (1982) postulierten eine dorsolaterale präfrontale Aktivierung bei diesen Aufgaben, die Goldman-Rakic et al. (1987) mit Primaten und D’Esposito et al. (1999) bei Menschen bestätigen konnten. Dabei scheint der linke dorsolaterale PFC eher bei verbalem Working Memory, der rechte DLPFC bei visuell räumlichen Working Memory Aufgaben aktiviert zu sein.

4.2.3. Supervisory Attentional System (Norman & Shallice)

Norman & Shallice (1980) schlugen etwa gleichzeitig mit Baddeleys Working Memory Modell ein „Supervisory Attentional System“ vor, das aktiviert wird, wenn neue unbekannte Situationen auftauchen und neue Aktivitätspläne generiert werden müssen. In Situationen, die bekannt sind, wird ein Routine Plan, der „Contention Scheduling“ aktiviert. Das Supervisory Attentional System hat so die Aufgabe, Planungen und Entscheidungen in neuen unbekanntem Situationen zu treffen und bewusst einzugreifen, während parallel bereits unbewusst das Contention Scheduling aktiv ist. Das Supervisory Attentional System von Norman & Shallice und die Centrale Exekutive von Baddeley zeigen einige Parallelen. Das Halten und Verarbeiten von Information, die gut bekannt ist, erfordert Routine Prüfungen, die über untergeordnete Mechanismen wie das contention scheduling und die short term storage ablaufen können. Wenn jedoch Flexibilität und „dual task management“ gefordert ist, sowie Reaktionen in neuer Art und Weise

gehemmt werden müssen, werden „Supervisory Attentional System“ und „Central Executive“ aktiv.

4.2.4. Informationsverarbeitungsmodelle (z. B. Smith & Jonides)

Stuss & Benson (1986) stellen ebenfalls die Handlungskontrolle in den Vordergrund ihrer konzeptionellen Überlegungen. Nach ihrem Informationsverarbeitungsmodell unterliegen dem Verhalten organisierte und integrative Systeme, die die Basis für das Verhalten bilden und ähnlich dem Routine Plan von Norman & Shallice (1980) agieren. Auf einer höheren hierarchischen Ebene sind dann exekutive Funktionen angeordnet, die die Kontrolle über die Zielantizipation, die Zielauswahl, den Handlungsentwurf haben und die Handlungsausführung überwachen. Diese drei Modelle haben gemeinsam, dass exekutive Funktionen als ein- oder zweidimensionales Modell betrachtet werden, während die folgenden Modelle eher mehrere Prozesse, die allerdings zusammen interagieren, als exekutive Funktionen sehen, die unterschiedlich theoretisch und vor allem experimentell verankert werden. Rabbitt (1997) unterscheidet drei verschiedene Komponenten, die sich gut operationalisieren lassen, nämlich „working memory“, „inhibition“ und „attentional set shifting“.

Nach Untersuchungen der Jonides Arbeitsgruppe werden exekutive Funktionen in fünf unterschiedliche Bereiche differenziert: „attention and inhibition“, „task management“, „planning“, „monitoring“ and „coding“ (Smith et al., 1999; Sylvester et al., 2003). „Attention and inhibition“ bedeutet, dass die Aufmerksamkeit auf relevante Informationen fokussiert wird und irrelevante Information dabei gehemmt werden müssen. Auf beide Funktionen wird immer zurückgegriffen, wenn sich zwei Prozesse im Konflikt befinden. Dysfunktionen von Inhibitionsprozessen können zu perseverativem Verhalten führen oder überhaupt zu völlig unangemessenen Reaktionen. „Task Management“ ist gefordert, wenn zwischen zwei oder mehreren komplexen Aufgaben die Aufmerksamkeit und Kontrolle des Verhaltens von einer zur anderen Aufgaben gewechselt werden muss. Beide Funktionen: „attention – inhibition“ und „task-

management“ sind die beiden elementaren exekutiven Funktionen, die oftmals aufeinander bezogen sind, während „planning“, „monitoring“ und „coding“ direkt mit Speichermechanismen des Working Memory verbunden sind (Smith & Jonides, 1999). Beim Planen (bzw. „planning“) werden Unteraufgaben sequentiell so angeordnet, dass eine Zielerreichung möglich ist. „Monitoring“ bedeutet, dass bei jedem Zwischenschritt der Handlung eine Kontrolle und Zwischenspeicherung („updating“ und „checking“) durchgeführt wird, während beim „coding“ Zeit und Ort der Repräsentation im Working memory angelegt werden. Neuroanatomisch haben Smith & Jonides (1999) für die Inhibitionsleistung, die vor allem einen Handlungskonflikt beinhaltet, Aktivierungen im links lateralen präfrontalen Cortex gefunden, während bei einfachen Inhibitionen (z. B. im Stroop Test) immer wieder das anteriore Cingulum als kritische Region betrachtet wird. Beim task management, sofern mindestens zwei Aufgaben koordiniert werden müssen, findet sich eine Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex und teilweise anderer, bei der Inhibition beteiligter frontaler Aktivierungen.

Barkley (2003) kritisiert vor allem reine Informationsverarbeitungsmodelle und mahnt eine biologische und evolutionäre Verankerung von Theorien an. Im Laufe der Evolution ist es vor allem zu zunehmender Entwicklung von Selbstkontrolle und Selbstregulation von Verhalten gekommen. Aus der empirischen Arbeit mit Patienten, die an einem Hyperaktivitätssyndrom leiden, sieht er als zentrales Element exekutiver Funktionen die Inhibitionsleistung an, die eine Unterdrückung präpotenter Reaktionen bedeutet und von daher Voraussetzung für selbstgeleitetes Verhalten ist. Allerdings kombiniert Barkley (2003) seine Theorien weiter mit einer Entscheidungsfindungskomponente von Bechara et al. (2001), mit Vorstellungen einer zugehörigen Flexibilitätsfunktion, sowie verbalen und visuell räumlichen Working Memory Komponenten, die wiederum der Theorie von Baddeley (1986) ähnlich sind.

4.2.5. Somatic Marker Theorie von Damasio

Damasio (1994) formulierte seine „somatic marker hypotheses“ vorwiegend im Zusammenhang mit der Untersuchung zweier Patienten (EVR und Phineas Gage), die mit einer erheblichen frontalen Läsion ausgestattet waren, jedoch in kognitiven Testverfahren zum logischen Denken, zu Intelligenzfunktionen und Sprachfunktionen keine Defizite zeigten. Nicht zuletzt wurde ein Orbitales Frontalhirnsyndrom (nach heutiger Einschätzung) diagnostiziert, das vor allem zu Defiziten im vorausschauenden Denken, Planen und zu sozialen Fehlverhaltensweisen führte. Nach der Theorie von Damasio et al., (1991, 1994) sind soziale Verantwortung, Urteilsbildung, Entscheidungsfindung, Planungsfähigkeit und emotionale Integrität im Frontallappen verankert. Positive und Negative Stimuli aus der Umgebung erzeugen eine somatische Antwort, die in orbito- und ventromedialen präfrontalen Strukturen gespeichert werden und bei später auftretenden ähnlichen Situationen abgerufen werden. Im Einzelnen werden „primary inducers“ von „secondary inducers“ unterschieden. Primary inducers sind Stimuli, die positiv oder negativ bewertet werden und eine kurzfristige physiologische Veränderung, meist im Bereich der Amygdala auslösen. Sekundäre inducer werden durch Gedanken und Erinnerungen gebildet, die sich auf die primären inducer und Gefühle, basierend auf der Aktivierung der Amygdala, beziehen und in verschiedenen Situationen entscheidend für eine Reaktion sind. Eine Summe von primären und sekundären inducern wird in einem sogenannten „somatic state“ zusammengefasst, der bei Bedarf abgerufen wird. Der ventromediale Cortex stellt ein kritisches Element im System dar, das für die Aktivierung von emotionalem und handlungspraktischem Erleben verantwortlich ist. Der wichtigste „frontal gesteuerte“ Prozess ist die Entscheidungsfindung („decision making“), bei der ein Response über die somatic states abgerufen wird (Bechara et al., 2000). Informationen aus den „somatic states“ werden im insulären Kortex (SII/ SI) repräsentiert, die Auswahl eines Responses aus diesem Substrat wird durch das Striatum (unbewusst) und den lateralen orbitofrontalen Cortex plus anteriorem Cingulum (bewusst) gesteuert. (Abbildung 4; Bechara et

al., 2002b) Nach einer Entscheidung für eine Reaktion und deren Ausführung werden durch Rückmeldung die „somatic states“ verändert bzw. aktualisiert. Nach Bechara et al., (1998) lässt sich dieser Entscheidungsprozeß klar physiologisch und experimentell von der Working Memory Leistung trennen, für die der dorsolaterale/ hoch mesiale präfrontale Cortex verantwortlich ist und experimentell mit Aufgaben, die Verzögerungsbedingungen beinhalten (delay) in Zusammenhang steht.

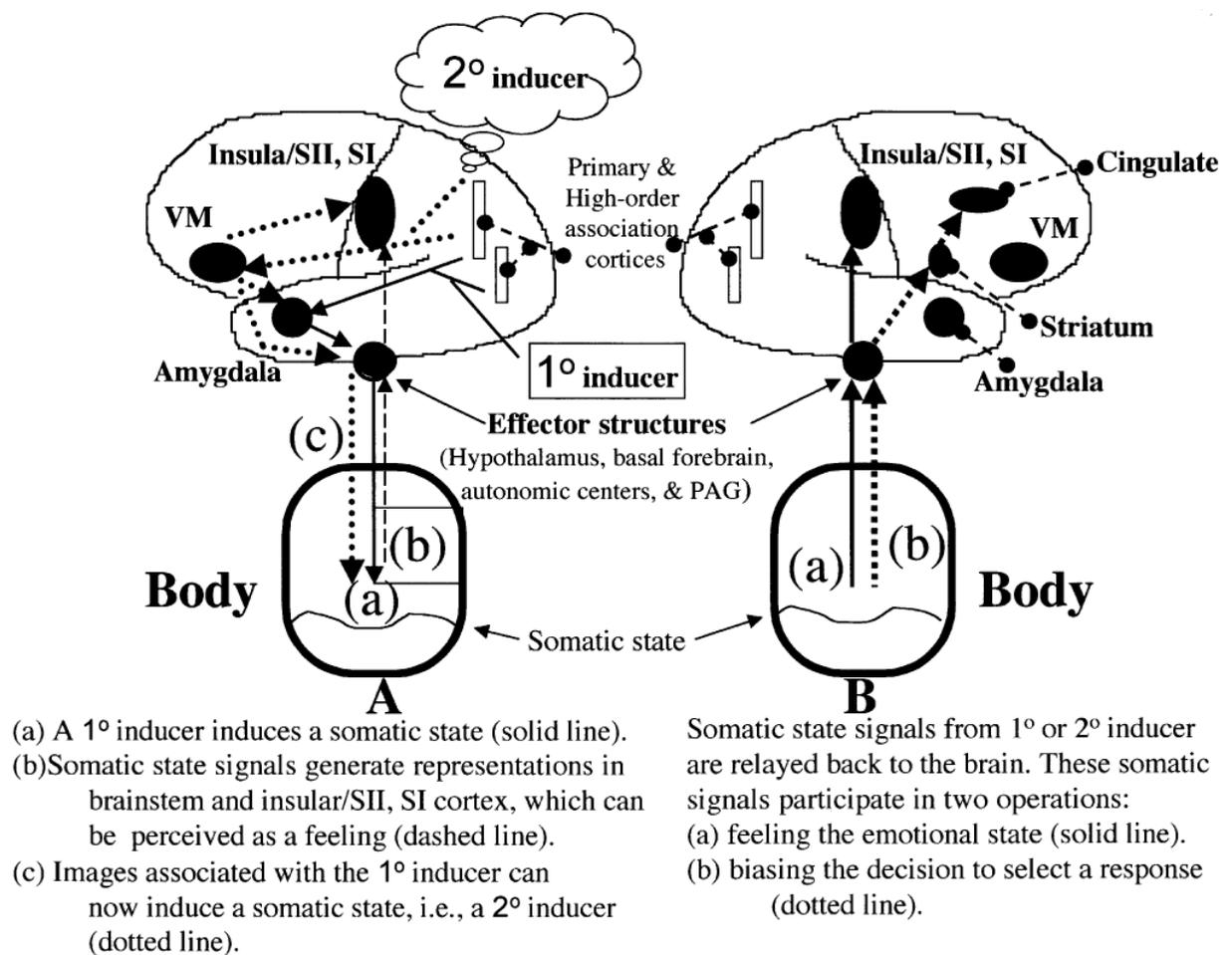


Abbildung 4: Theorie der „Somatic states“ aus Bechara et al. (2002b)

4.3. Neuroanatomische Theorien exekutiver Funktionen

Stuss & Levine (2002) trennen aufgrund fundamentaler neuroanatomischer Unterscheidung Funktionen des dorsolateralen präfrontalen Cortex von denen des ventralen präfrontalen Cortex, wobei die des dorsolateralen PFC bisher wesentlich besser durch neuropsychologische Prozesse erfasst worden sein sollen (s.a.o.). Während die Konzeptbildung, das Halten und Monitoring von Information und das Problemlösen im eigentlichen Sinne auf Funktionen des dorsolateralen präfrontalen Cortex zurückgeführt wird, können Funktionen des ventralen präfrontalen Cortex weniger gut durch standardisierte neuropsychologische Tests erfasst werden, da hier immer emotionale Prozesse, Inhibition irrelevanter Stimuli und Belohnungslernen eine Rolle spielen, die schwerer zu quantifizieren sind. Davon getrennt sind Funktionen des frontalen Pols zu betrachten, die so etwas wie Bewusstsein des Selbst und hohe Abstraktionsfähigkeit beinhalten.

4.4. Theorien zur Substanzabhängigkeit und exekutiven Funktionen

4.4.1. Bechara (s. Abbildung 4,5)

Die Theorie der somatischen Marker von Damasio (s. o.), sowie Studien von Patienten mit ventromedialen und orbitofrontalen präfrontalen Störungen bilden die Ausgangsbasis für die Arbeiten der Bechara Arbeitsgruppe (Bechara et al., 1998, 2000, 2001, 2002a, 2002b, 2003, 2004, 2005), die vor allem die Theorie von Damasio auf Entscheidungssituationen übertragen haben und mithilfe der selbstentwickelten IOWA Gambling Aufgabe weiter untersucht haben. Bechara et al., (2000) konnten zeigen, dass Personen mit ventromedialen Läsionen in der IOWA Gambling Aufgabe risikohafte Entscheidungen treffen, kurzfristig hohe Gewinne bevorzugen und langfristig hohe Verluste in Kauf nehmen. Somit haben sie offenbar den emotionalen Bezug zwischen Ereignis und Konsequenz nicht gelernt und sind tendenziell nicht in der Lage, auf kurzfristige Belohnungen zu

verzichten, um langfristige Ziele zu erreichen („myopia for the future“). Gleichzeitig lassen sie die antizipatorische Erhöhung der Hautleitfähigkeit, die sich vor einer Risikoentscheidung bei Gesunden nachweisen lässt, vermissen, so dass Bechara et al., (1998) davon ausgehen, dass das Risiko als solches gar nicht von Personen mit ventromedialen Läsionen wahrgenommen wird. Offenbar ist somit der ventromediale, orbitofrontale Kortex ein kritisches Areal für Entscheidungen in risikobehafteten Situationen.

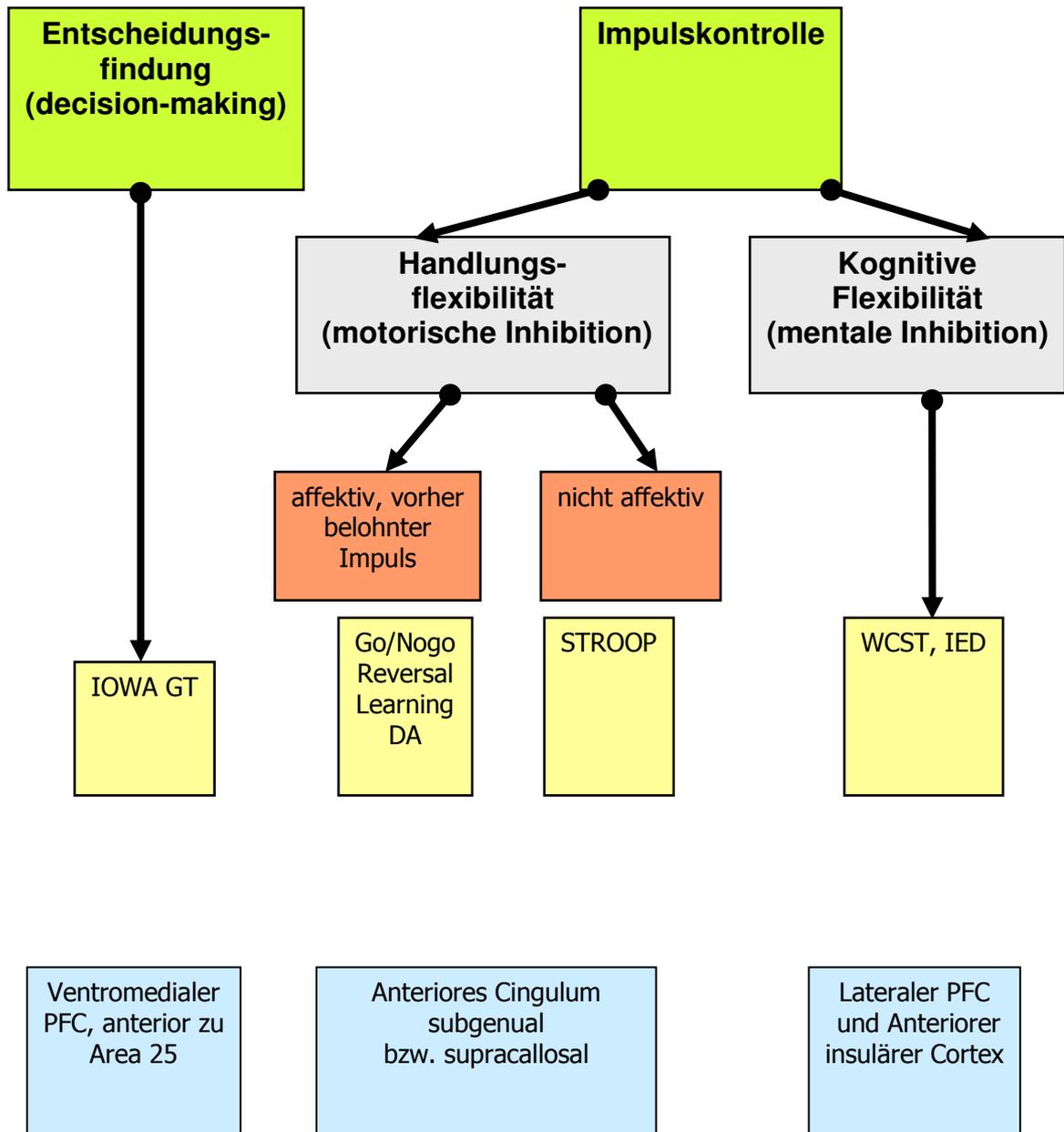


Abbildung 5: Theorie exekutiver Funktionen bei Substanzabhängigen von Bechara (2003)

Empirische Untersuchungen zu dieser Theorie sind unvollständig. Während Bechara et al. (1998, 2000, 2001, 2002a, 2002b, 2004) mit der Gambling Task die Entscheidungsfindungsprozesse bei Substanzabhängigen und ventromedial

läsionierten Personen genau untersuchten, fehlen diese Untersuchungen zu rein alkoholabhängigen Patienten ohne weiterer Substanzabhängigkeit wie Kokain, Barbiturate etc. Ebenso ist die empirische Beweislage für Inhibitionsprozesse und Impulsivität bei Alkoholabhängigen dünn wie im Folgenden gezeigt werden wird. Etwa zwei Drittel der Substanzabhängigen (vor allem Kokain und Alkohol) verhalten sich wie Personen mit ventromedialen Läsionen (Bechara et al., 2002a, 2002b). Sie sind nicht in der Lage, auf kurzfristige Belohnungen zu verzichten, um langfristige Gewinne zu erzielen. Auch die antizipatorische Erhöhung der Hautleitfähigkeit war bei Substanzabhängigen nicht zu bemerken. Ähnlich wie andere Autoren (z. B. Smith & Jonides, 1999; Stuss & Levine, 2002) sehen Bechara et al. (1998) eine neuroanatomische funktionelle Differenzierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex und der entsprechenden exekutiven Funktion dieser Region und des ventromedialen Cortex. Somit sind bei working memory Aufgaben eher Anteile des dorsolateralen PFC aktiviert, während für kritische Entscheidungsfindungsprozesse der orbitofrontale und ventromediale Cortex verantwortlich scheint.

Bechara (2003) erklärt das Suchtverhalten wie folgt: durch Veränderungen im ventromedialen Cortex, insulärem Cortex, Gyrus cinguli und im Bereich der Amygdala werden sogenannte „somatic states“ konstruiert, die langfristige Konsequenzen von Verhalten völlig außer acht lassen („myopia for the future“). Dabei resultiert aus der abnormalen Aktivität der Amygdala eine übermäßig positive Bewertung von drogen- und alkoholbezogenen Stimuli, während die abnormale Aktivität des präfrontalen Cortex u. a. für die Inhibition substanzsuchender Handlungen verantwortlich ist. Neben den Inhibitionsprozessen lassen sich als präfrontale Aktivität Impulsivität und Entscheidungsfindung kognitiv und anatomisch separieren. Für Defizite in der Entscheidungsfindung, die sich in der Regel auf konflikthafte Vorgänge bezieht, sind Dysfunktionen des anterioren Teiles, anterior zum frontalen Pol oder zur Area 25 (Brodmann) des ventromedialen Cortex verantwortlich. Bei verschiedenen Mechanismen der Impulskontrolle sind der laterale orbitale und frontale Cortex, sowie der anteriore insuläre Cortex und für motorische Impulsivität der supracallosale Sektor des anterioren Cingulums aktiv. Frontale

Funktionen, die bei Substanzabhängigen beeinträchtigt sein können, hängen mit der Fähigkeit zusammen, automatisierte Handlungen und mentale Repräsentationen in bestimmten Situationen zu unterdrücken. Kognitive Flexibilität bedeutet für Bechara (2003) eine mentale Kontrolle der dominanten und nicht dominanten Repräsentationen, während die Handlungsflexibilität sich auf differenzierte Reaktionen bei gleichen Stimuli in Abhängigkeit von Kontextvariablen bezieht und somit präpotente Reaktionen unterdrückt werden müssen. Paradigmatisch trennt Bechara zwischen solchen wie GoNogo und Delayed Alternation mit einer „emotionalen“ Steuerung der Reize, von denen mit einer „nicht emotionalen“ Reizkonfiguration wie beim Stroop Test. Kritische Cortex Areale für beide Leistungsbereiche der Handlungsflexibilität sind Teile des anterioren Cingulums. Die internale mentale Kontrolle von Repräsentationen wird mit Paradigmen wie dem WCST und der Intradimensional Extradimensional Shift Aufgabe aus der CANTAB untersucht, wobei gleiche Stimuluskonfigurationen zu kognitiven Perseverationen anregen. Kritische Gehirnregion für die internale mentale Kontrolle soll der laterale präfrontale Cortex mit insulärem Cortex sein. Weitreichende Untersuchungen zur Entscheidungsfindung bei Substanzabhängigen und anderen Erkrankungen sind erfolgt (s. Dunn et al., 2006), jedoch wenige zum Verhalten von Alkoholabhängigen mit der IOWA Gambling Task. Allerdings konnte in immerhin zwei Untersuchungen die Tendenz von Alkoholabhängigen zur hohen Risikobereitschaft bestätigt werden (Fein et al., 2004; Goudriaan et al., 2005). Zur Theorie von Bechara (2003) bezogen auf die spezifische Theorie exekutiver Funktionen und Alkoholabhängigkeit stehen Untersuchungen noch aus.

4.4.2. Volkow

Volkow et al., (2003) beschrieben ein Netzwerk von vier verschiedenen frontalen „loops“, das mit einer Abhängigkeitserkrankung zu tun hat und jeweils funktional mit Gehirnfunktionen in Beziehung stehen soll. Der Schaltkreis, der die kognitive Kontrolle beinhaltet und somit für exekutive Funktionen verantwortlich ist, wird dabei als inhibitorische Kontrolle und Entscheidungsfindung definiert und im

ventromedialen präfrontalen Cortex inklusive Gyrus cinguli verankert. Während des Verlaufs der Abhängigkeit verändern sich synaptische Verbindungen im frontalen Cortex, die dann auf Verhaltensebene in mangelnde Selbstkontrolle und Handlungskontrolle münden. Insofern werden Veränderungen im ventromedialen präfrontalen Cortex unmittelbar mit dem Abhängigkeitsprozess in Beziehung gebracht.

4.4.3. Robinson & Berridge

Robinson & Berridge (2003) haben sich ursprünglich eher mit der Verursachung von Suchtverhalten, Abhängigkeit, Entzugserscheinungen und Aufrechterhaltung der Sucht beschäftigt, haben aber in diesem Zusammenhang eine Modellvorstellung entwickelt, die die Rolle des präfrontalen Cortex und exekutive Funktionen mit einbezieht. Die Autoren gehen davon aus, dass es während einer dauerhaften Einnahme von Drogen und Alkohol zu einer Dysfunktion des fronto striatalen Systems kommt, wobei einerseits neuronale Axone und Dendriten geschädigt werden, andererseits auch Transmitterfunktionen im dopaminergen und gabaergen Bereich (vorwiegend durch Schäden der ventralen tegmentalen Area des ventralen Striatums und des Nucleus accumbens) grundsätzlich verändert werden. Die Drogeneinnahme wird somit besonders attraktiv und gewünscht, obwohl es Entzugserscheinungen gibt. Da ventrales Striatum und präfrontaler Cortex über das anteriore Cingulum reziproke Verbindungen aufweisen, führen die Veränderungen im präfrontalen Cortex zu exekutiven Dysfunktionen wie: mangelnder inhibitorischer Kontrolle, mangelndem Urteilsvermögen in Entscheidungssituationen, emotionaler Regulationsstörung und hoher Impulsivität. Diese Defizite in exekutiven Funktionen wiederum führen zur Aufrechterhaltung des Abhängigkeitsverhaltens.

4.4.4. Giancola & Moss (s. Abbildung 6)

Giancola & Moss (1998a) bemühen sich in ihrem Modell die Ansätze von Norman & Shallice, sowie diese von Robinson & Berridge zu verknüpfen, wobei

sie ebenfalls als Grundlage die Erklärung des Suchtverhaltens durch Änderungen im präfrontalen Cortex (PFC) favorisieren und ihre Theorie als fronto- striatale Theorie der Alkoholabhängigkeit benennen. Das contention scheduling system (CSS) als Routineplankomponente im Modell von Norman & Shallice ist für überlerntes Verhalten verantwortlich und wird in der ventralen Region des Striatums inklusive Nucleus accumbens angesiedelt. Durch dauerhafte Einnahme von Alkohol und Drogen wird das System hauptsächlich für die stereotype Alkohol- und Drogensuche, bzw. deren Einnahme verändert. Direkte Effekte des Alkohols stimulieren das CSS von der ventralen tegmentalen Area über mesolimbische dopaminerge Wege. Das Supervisory Attentional System (SAS) wird im präfrontalen Cortex verankert und wird aktiviert, wenn neues, flexibles Verhalten gefordert wird. Hier werden die eigentlichen exekutiven Funktionen, wie Planen, Problemlösen, Entwicklung von Handlungsalternativen festgelegt. Normalerweise sind CSS, SAS und präfrontale Cortexfunktion im Gleichgewicht, allerdings wird bei Läsionen des PFC das SAS so beeinträchtigt, dass vorwiegend auf Routinefunktionen des CSS zurückgegriffen wird. Auch über die dauerhafte Alkoholeinnahme wird das ventrale tegmentale Areal aktiviert, der präfrontale Cortex in seiner Funktion über dopaminerge Hemmung beeinträchtigt und die Routinewege werden verstärkt. Dazu tragen weiter GABA Interneurone bei, die im PFC direkt die Funktion der dopaminergen Neurone dort hemmen. Insofern wird Suchtverhalten durch neuroanatomische Schleifen aufrechterhalten, wobei der PFC mit letztlich gestörten exekutiven Funktionen einen entscheidenden Beitrag dazu liefert. Bei Giancola & Moss (1998a) fehlt allerdings eine deutliche Spezifizierung verschiedener exekutiver Funktionen mit jeweils unterschiedlicher Verankerung in einzelnen präfrontalen Arealen. Insofern bleibt das Modell relativ global, zumal Giancola et al., (1998b, 2000) dieses auch bei Verhaltensstörungen, antisozialem Verhalten und Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom als kompatibel betrachten.

Auch bei Robinson & Berridge (2003) und Volkow (2003) wird zwar von Beeinträchtigungen in fronto- striatalen Schleifen bei der Frage der Abhängigkeitsentwicklung ausgegangen, jedoch werden weniger genau die spezifischen Strukturen mit differenzierten Veränderungen im dorsolateralen,

ventralen oder orbitofrontalen Cortex betrachtet. Von daher werden wir für unsere weiteren Überlegungen zur Operationalisierung, Messbarkeit und experimentellen Untersuchung von exekutiven Funktionen bei Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern die Modelle von Bechara (2003) und Smith & Jonides (1999) bevorzugt verwenden. Beide Modelle differenzieren deutlich exekutive Funktionen, wobei durch bildgebende Studien die spezifischen Verankerungen im präfrontalen Cortex nachgewiesen sind. Bechara (2003) hat sich zusätzlich um eine theoretische Verankerung exekutiver Funktionen im Bereich der Abhängigkeitserkrankungen bemüht.

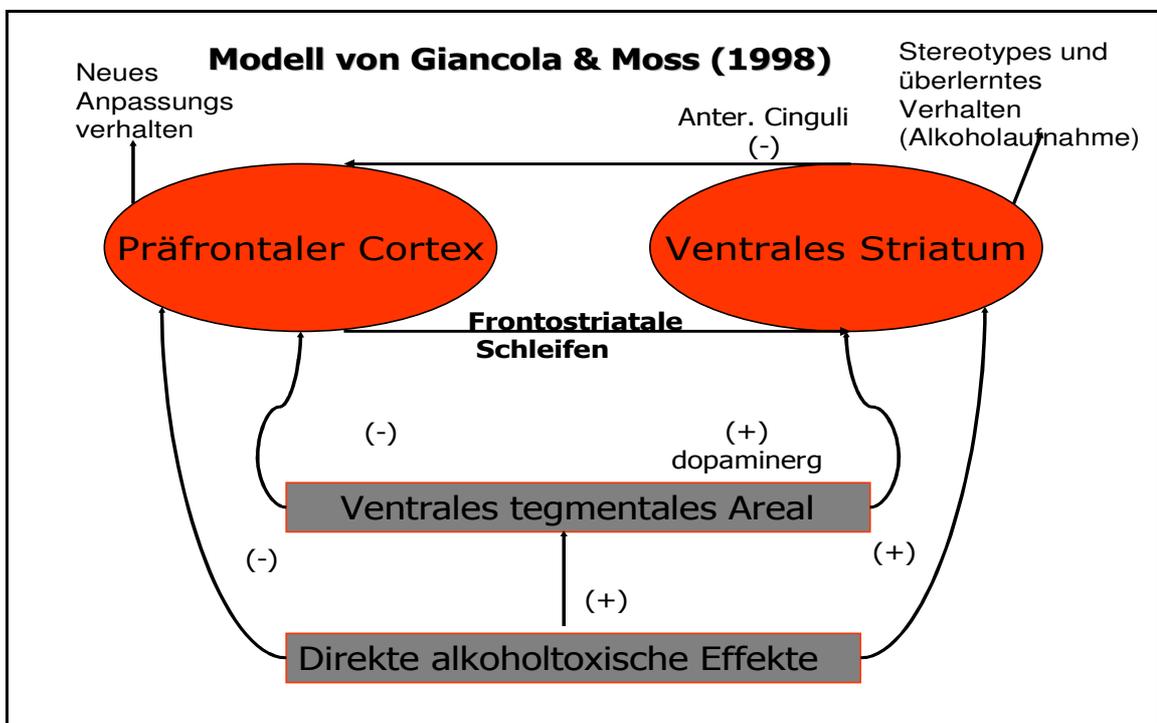


Abbildung 6: Modell von Giancola & Moss zu exekutiven Funktionen und Alkoholabhängigkeit (1998)

5. Ergebnisse neuropsychologischer Untersuchungen exekutiver Funktionen für Korsakow Amnestiker

5.1. Allgemeine Überlegungen, Gedächtnisfunktionen bei Korsakow Amnesie

Frontale Funktionen bei Korsakow Amnestikern können in der Regel ohne einen Hinweis auf die schwere anterograde und retrograde Amnesie kaum behandelt werden (Butters, 1985, s. a. Einleitung).

Gedächtnisstörungen entwickeln sich im Zusammenhang mit Thiaminmangel und Alkoholabhängigkeit durch Läsionen der thalamischen Kerne und deren Verbindungsorte, wobei neuere Untersuchungen besonders Läsionen im anterioren Thalamuskern bestätigen konnten (Kopelman, 1995; Visser et al. 1999; Kopelman et al., 2001; Harding et al., 2000). Dabei korrelierte der Grad an anterograder Amnesie mit dem Volumen im Hippocampus und Thalamus (Visser et al., 1999). In der Regel sind die anterograden Gedächtnisstörungen nicht reversibel, wobei postuliert wird, dass dies an der zusätzlichen alkoholtoxischen Ätiologie liegt, während Amnesien aufgrund von Thiamindefizit ohne Alkoholsymptomatik sich vollständig zurück entwickeln können (Homewood & Bond, 1999).

Nach Markowitsch (1992) werden Gedächtnisprozesse in deklarative, also bewusste Prozesse über Fakten und Ereignisse und nicht- deklarative eingeteilt. Nicht deklaratives Gedächtnis enthält verschiedene nicht bewusste Prozesse, die als prozedurales Lernen, „priming“ und Konditionierung bezeichnet werden.

Die meisten zusammenfassenden Beschreibungen gehen von einer erhaltenen unbewussten Gedächtnisfunktion, bzw. von erhaltenem prozeduralem Lernen und „priming“ bei Korsakow aus (Kopelman 1995, Knight & Longmore, 1994, Rourke & Loberg, 1996). Dazu gehören auch Aufgaben zum motorischen Lernen. Bereits Cohen & Squire (1980) demonstrierten, dass Korsakow Patienten in der Lage waren, bei einer Aufgabe zum Abschreiben einer Spiegelschrift, diese genauso schnell und akkurat durchzuführen wie die Kontrollpersonen. Allerdings

zeigten sich Defizite beim späteren Abruf der Wörter, die abgezeichnet worden waren und damit beim Transfer von Gelerntem. Ähnliche Resultate ergaben neuere Untersuchungen z. B. von Fama et al., (2006) und Swinnen et al., (2005). Fama et al., (2006) konnten mit einer visuell räumlichen impliziten Lernaufgabe ähnlich wie Fahle und Daum (2002) zeigen, dass Korsakow Amnestiker fragmentierte Bilder trotz gewisser visuo- räumlicher Defizite und schwerer expliziter Gedächtnisstörungen implizit in der Lage waren zu lernen. Sie sahen von daher die Ergebnisse zum impliziten Lernen von Cohen & Squire (1980) bestätigt. Dabei scheint ein posteriores Gehirnsystem mit posterior parietalem Cortex und fusiformem Cortex bei diesen Aufgaben aktiviert zu sein, das bei Korsakow Amnesie ohne Läsionen ist (James et al., 2000) und nicht mit einem hippocampal- diencephalen Gedächtnissystem in Zusammenhang steht (Sullivan & Marsh, 2003).

Ausgesprochen viele Studien befassen sich mit der Frage der expliziten Gedächtnisstörung bei Korsakow Amnesie, wobei die Informationsaufnahme, Enkodierung, Speicherung, Konsolidierung und die Reproduktion von Lernmaterial schwer beeinträchtigt sein sollen (Jacobson & Lishman, 1987; Review: Kopelman, 1995).

Frühzeitig gab es eine Debatte darüber, ob die Korsakow Amnesie vorwiegend eine Störung der Enkodierung und Konsolidierung von Informationen oder des Retrievals darstellt. Die Meinungen gingen diesbezüglich erheblich auseinander, wobei eine Untersuchung von Warrington & Weiskrantz (1982) deutlich machte, dass Korsakow Amnestiker von Hinweisreizen und cues so profitieren, dass sie viel mehr an Information aus dem Gedächtnis abrufen können. Weiter wurde ihre Retrieval Theorie gestützt von der Annahme, dass bei Korsakow Amnesie eine hohe Anfälligkeit für interferierende Information vorliegt. In Folge weiteten insbesondere Huppert & Piercy (1976) als auch Winocur & Kinsbourne (1976) die Theorie aus und postulierten, dass das Gedächtnisdefizit mit der Unfähigkeit zusammenhängt, Kontextinformationen, wie zeitliche Ordnung, räumliche Ordnung, Quelle einer Information zu enkodieren und abzurufen.

5.2. Frontale Dysfunktionen bei Korsakow Syndrom

Squire (1982), später Downes et al., (2002) und Postma et al., (2006) bestätigten die spezifischen Gedächtnisdefizite von Korsakow Amnestikern. Sie sind nicht in der Lage, Informationen semantisch zu enkodieren, sie profitieren nicht von einem „release of proactive interference“ und können die zeitliche Reihenfolge von Informationen nicht beurteilen. Erstmals wurde die Frage gestellt, ob diese Defizite nicht auch Hinweise für eine zusätzliche frontale Beeinträchtigung liefern könnten, da sie in dieser Kombination nicht bei anderen Amnesien vorkommen, sondern für Korsakow Amnesien spezifisch sind. Eine weitere Abgrenzung der Korsakow Amnesie von einer hippocampalen Amnesie liefert die Brown Peterson Aufgabe, wie von Leng und Parkin (1989) eindrücklich gezeigt wurde, wobei die Vergessensrate aus dem primären Gedächtnis mit dem Grad der frontalen Beeinträchtigung (WCST) bei Korsakow korrelierte. Auch neuere Untersuchungen aus dem Bereich des Kontextgedächtnisses ergaben, dass Korsakow Amnestiker erhebliche Dysfunktionen im Bereich, zeitliche und räumliche Informationen zu enkodieren, aufweisen (Holdstock et al., 1999, Stanhope et al., 1998, Kessels et al., 2000). Weiter werden Defizite in der Schätzung und Beurteilung von Zeit, Raum, Häufigkeit von Information und Umgebungsbedingungen berichtet (Parkin et al., Hunkin et al., 1994; Mac Andrew et al., 1993; Stanhope et al., 1998; Brand et al., 2003). Während die Arbeitsgruppe um Parkin und Hunkin diese spezifischen Charakteristika der Gedächtnisstörung auf Läsionen im Thalamusbereich zurückführten, haben die meisten anderen Autoren eher eine frontale Atrophie als verursachend betrachtet und damit die Kontextsensitivität als weiteres exekutives Funktionsdefizit bei Korsakow eingeführt (Stanhope et al, 1998).

Korrespondierend zu CT Studien, die frontale Läsionen bei Korsakow Syndrom fanden (Harper, 1998; Schimamura et al., 1988, Jacobson & Lishman, 1987), sowie SPECT- und neuropathologische Untersuchungen, die vor allem im Frontallappen Verluste an weißer Substanz nachgewiesen haben (Meyer et al., 1985; Harper et al., 1990), wurden auch frühzeitig exekutive Funktionsstörungen

postuliert. Allerdings fehlte bei vielen Studien eine konsequente Alters-, Intelligenz- und Bildungskorrektur. Ähnlich wie Stanhope et al., (1998) konnten Janowsky et al., (1989) Personen mit Korsakow Syndrom mit solchen, die frontale Läsionen haben, vergleichen und Parallelen zwischen den Gruppen finden. Beide Stichproben zeigten ein deutliches Defizit in den Kategorien des WCST, was später durch Joyce & Robbins (1991) ebenfalls bestätigt wurde. Weiter waren Dysfunktionen auf der Skala Initiation- Perseveration bei Korsakow und frontalen Patienten zu finden.

Untersuchungen, die explizit exekutive Funktionen bei Korsakow Amnestikern zum Thema haben, sind wenig zahlreich, zeigen aber recht eindeutige Resultate. Danach sind Inhibition, Working Memory und Entscheidungsfindung disproportional beeinträchtigt im Vergleich zu Gesunden (Krabbendam et al., 2000; Oscar-Berman et al., 2004; Brand et al., 2005).

5.2.1 Inhibition

Krabbendam et al., (2000) beschrieben disproportionale Defizite von Korsakow Amnestikern in exekutiven Funktionen, besonders in der Inhibitionsleistung, gemessen mit dem Stroop Test. Oscar- Berman et al. (1982, 2004) berichteten ebenfalls eine gestörte Leistung für Korsakow Amnestiker im delayed response, delayed alternation, im Trail Making Test und im Stroop Test.

5.2.2. Working Memory, Planning, Coding, Monitoring

Im Einzelnen beschrieben Joyce & Robbins (1991) schwere Beeinträchtigungen im Planen und in der Wortflüssigkeit für Korsakow Amnestiker und geringe Defizite für Alkoholabhängige ohne Amnesie. Wiegersma et al., (1991) erhielten eine ungestörte Funktion von aktiven selbstgenerierten Verhaltensalternativen für Korsakow Amnestiker und folgerten, dass das frontale Defizit nicht generell vorkommt, die Replikation der Studie durch Pollux et al., (1995) zeigte jedoch, dass dieses Resultat ein Effekt der schlechten Leistung der Kontrollgruppe war und die Korsakow Amnestiker in ihrer Untersuchung deutliche Defizite im

Working Memory und in der Handlungsplanung hatten. Joyce & Robbins (1991) fanden weiter eine geringe Leistung in Planungs- und Problemlösefunktionen, z. B. beim „Tower of London“, und ebenfalls in visuell räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben aus der CANTAB. Korsakow Amnestiker zeigten mehr Fehler, längere Reaktionszeiten und ineffiziente Lösungen, wobei dieses Defizit im Ausmaß nicht vergleichbar war mit dem frontalen Defizit der Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom, so dass möglicherweise eine zusätzliche frontale Pathologie bei Korsakow anzunehmen ist. Eine neuere Studie von van Asselen et al. (2005) ergab ebenfalls, dass Korsakow Amnestiker im visuell räumlichen Arbeitsgedächtnis erhebliche Defizite im Vergleich zu Gesunden haben. Sie sind weder in der Lage, durch Hinweisreize in der Leistung zu profitieren, noch können sie strategische Informationen zur Leistungssteigerung verwerten.

5.2.3. Entscheidungsfindung

Die Untersuchung von Prozessen während der Entscheidungsfindung bei Korsakow Amnestikern ist aufgrund der konfundierenden Gedächtnisproblematik weniger einfach. Von daher gibt es kaum Untersuchungen zu dieser Frage. Korsakow Amnestiker haben Probleme mit dem vorausschauenden Denken und sind weniger gut in der Lage, ein Risiko als solches in einer Entscheidungssituation zu erfassen und Risiken für den Entscheidungsprozess abzuwägen. Dies konnte Brand et al., (2005) in einer Studie mit einer selbst konstruierten Gambling Aufgabe, der „Game of Dice Task“, zeigen, wobei die Autoren davon ausgingen, dass der Entscheidungsfindungsprozess durch exekutive Funktionen wie Planen, Working Memory, Monitoring und Coding beeinflusst sein müsste. Allerdings ergab die Korrelationsanalyse zwischen exekutiven Tests und der Verarbeitung von Risikoeinschätzungen wenige Zusammenhänge. Lediglich vom WCST korrelierten die Falschen Zuordnungen mit unvoreilhaften Wahlen der Entscheidungsaufgabe, sowie ungünstige visuo konstruktive Tendenzen aus der Rey Osterrieth Figur mit dysfunktionalen Entscheidungen. Vor allem jedoch zeigten sich keine Korrelationen mit

Interferenz, Inhibition und „verbal fluency“. Auch bei der IOWA Gambling Task scheinen exekutive Funktionen eher wenig mit Entscheidungen unter Unsicherheitsbedingungen zusammen zu hängen, was die Theorie der somatischen Marker (Damasio, 1994) erhärtet. Untersuchungen bei Korsakow Amnestikern liegen zur IOWA Gambling Task jedoch nicht vor.

Insgesamt ergeben sich demnach eine Fülle an Hinweisen, dass exekutive Funktionen bei Korsakow Amnesie gestört sein könnten, wobei die Art und die Intensität des Defizits ungeklärt bleiben. Häufig kam es allerdings durch methodische Schwächen der Untersuchungen zu Befunden, die letztlich kritikwürdig sind. So bestehen die Stichproben der Korsakow Amnestiker manchmal nur aus 2 bis 5 Personen und sind von daher oft sehr klein. Weiter fehlt eine Alters-, Intelligenz- und Bildungskorrektur der Experimental und Kontrollgruppen, die signifikante Unterschiede wirklich relevant werden lässt. Ein weiterer Kritikpunkt an den zitierten Studien hängt mit der Verwendung psychologischer Untersuchungsinstrumente zusammen. Vorwiegend handelt es sich bei der Administration um den WCST, der neben exekutiven Funktionen auch hohe Anforderungen an das Gedächtnis stellt. Andere Testverfahren haben die Schwierigkeit, dass sie eine intakte Reaktionsfähigkeit voraussetzen, so dass Korsakow Amnestiker mit Antriebsstörungen oder motorischen Störungen bereits Defizite zeigen, die mit einer exekutiven Funktion wenig zu tun haben. Nicht zuletzt werden in den Untersuchungen klare Definitionen oder Konzepte exekutiver Funktionen gar nicht erwähnt, so dass eine theoretische Aufarbeitung der Befunde anhand einer spezifischen Vorstellung nicht möglich wird.

6. Ergebnisse neuropsychologischer Untersuchungen exekutiver Funktionen für chronisch Alkoholabhängige

6.1. Allgemeine Überlegungen

Betrachtet man exekutive Funktionen bei Alkoholabhängigen, so ist auch die Betrachtung der Befundlage allgemeiner kognitiver Funktionen bei dieser Personengruppe erforderlich. Dabei geht es hier um die Entdeckung von alkoholtoxischen Langzeiteffekten, die in Stichproben mit chronisch Alkoholabhängigen, die lange Zeit entgiftet sind und bei denen körperliche Entzugserscheinungen ausgeschlossen worden sind, analysiert werden können.

Die akute Intoxikation von Alkohol führt schon bei Gesunden zu Störungen der motorischen Regulation, der Aufmerksamkeit und des Gleichgewichts, die unter Abstinenz wieder verschwinden. Neuere Untersuchungen haben hier differenzierte Defizite in Abhängigkeit von der Blutalkoholkonzentration zeigen können (Schweizer et al., 2006). Weiter werden bei Personen, die unter Alkoholeinfluss stehen, deutliche Störungen exekutiver Funktionen berichtet (Lyvers & Maltzman, 1991; Finn et al., 2000; Vogel-Sprott et al., 2001; Weissenborn & Duka, 2003; Casbon et al., 2003), wobei auch ein Zuwachs an aggressiven Verhaltensweisen zu beobachten ist (Giancola et al., 2000).

Unser Hauptthema beschäftigt sich allerdings mit der Frage, wie das Profil exekutiver Funktionen bei chronisch Alkoholabhängigen aussieht, die körperlich entgiftet sind, und somit keiner direkten Alkoholwirkung ausgesetzt sind.

6.2. Historische Entwicklung zur Untersuchung kognitiver Funktionen bei Alkoholabhängigen

Ein kurzer Rückblick zeigt, dass die ersten systematischen Untersuchungen kognitiver Funktionen bei gerade entgifteten chronischen Alkoholikern mit den berühmten Arbeiten von Fitzhugh et al. (1960, 1965) begannen. Zusammengefasst wurden weitere frühe Studien von Kleinknecht & Goldstein (1972), Miller & Orr (1980) und Parsons & Leber (1981). Die meisten Autoren verwendeten als Messinstrumente den Hamburg Wechsler Intelligenztest, die Wechsler Memory Scale und die Halstead Reitan Testbatterie, wobei sich insbesondere Teile der Halstead Reitan Batterie, wie Trail Making Test, Category Test und Tactual Performance als sensitiv bei Alkoholabhängigen erwiesen haben (Loberg, 1980). Die Ergebnisse zeigten oftmals schwere Beeinträchtigungen bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden, wobei das Leistungsniveau mit dem der Schädelhirntraumatiker gleichgesetzt wurde. In diesen Jahren entwickelte sich dann auch die lange favorisierte Kontinuitäts - Theorie von Ryback (1971), die besagt, dass sich in Verbindung mit der Dauer der Alkoholabhängigkeit kognitive Beeinträchtigungen bei Alkoholkranken vermehren (Butters & Brandt 1983). Eine spezifische Untersuchung von frontalen Funktionen wurde nicht vorgenommen, auch war die Theorie dazu eher weniger bekannt oder noch neu. Weiter basierten die Untersuchungen der frühen Jahre auf schweren methodischen Fehlern. Im wesentlichen sind Stichprobencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Bildung und körperliche Verfassung nicht kontrolliert worden, die jedoch besonders bei den Verfahren zu exekutiven Funktionen wie bei der Halstead Reitan Batterie bezogen auf demografische Variablen an sich schon für erhebliche Gruppenunterschiede verantwortlich sein können (Blusewicz et al., 1977; Hesselbrock et al, 1985; Leckliter et al, 1989; Horton & Roberts 2001). Weiter wurden Korsakow Amnestiker oft nicht gesondert diagnostiziert, sondern als gemischte Stichprobe mit Alkoholabhängigen in die Untersuchung einbezogen. Aber auch die Trinkvariablen, z. B. Lebenszeitalkoholmenge, die Zeit nach der Entgiftung, somatischer Zustand etc. wurden in vergleichbaren Gruppen nicht

ausreichend konstant gehalten. Schließlich lag ein weiteres Problem bei der Messung kognitiver Variablen in der mangelnden Sensitivität und Spezifität der Testverfahren, die zum Teil nicht zu eindeutigen Ergebnissen führen konnten. Grant (1987) demonstrierte in einem Schaubild (s. Abbildung 7), welche Variablen einen Einfluss auf die zu erforschende Testleistung bei entgifteten Alkoholabhängigen haben und von daher in Untersuchungen möglichst gut zu kontrollieren sind.

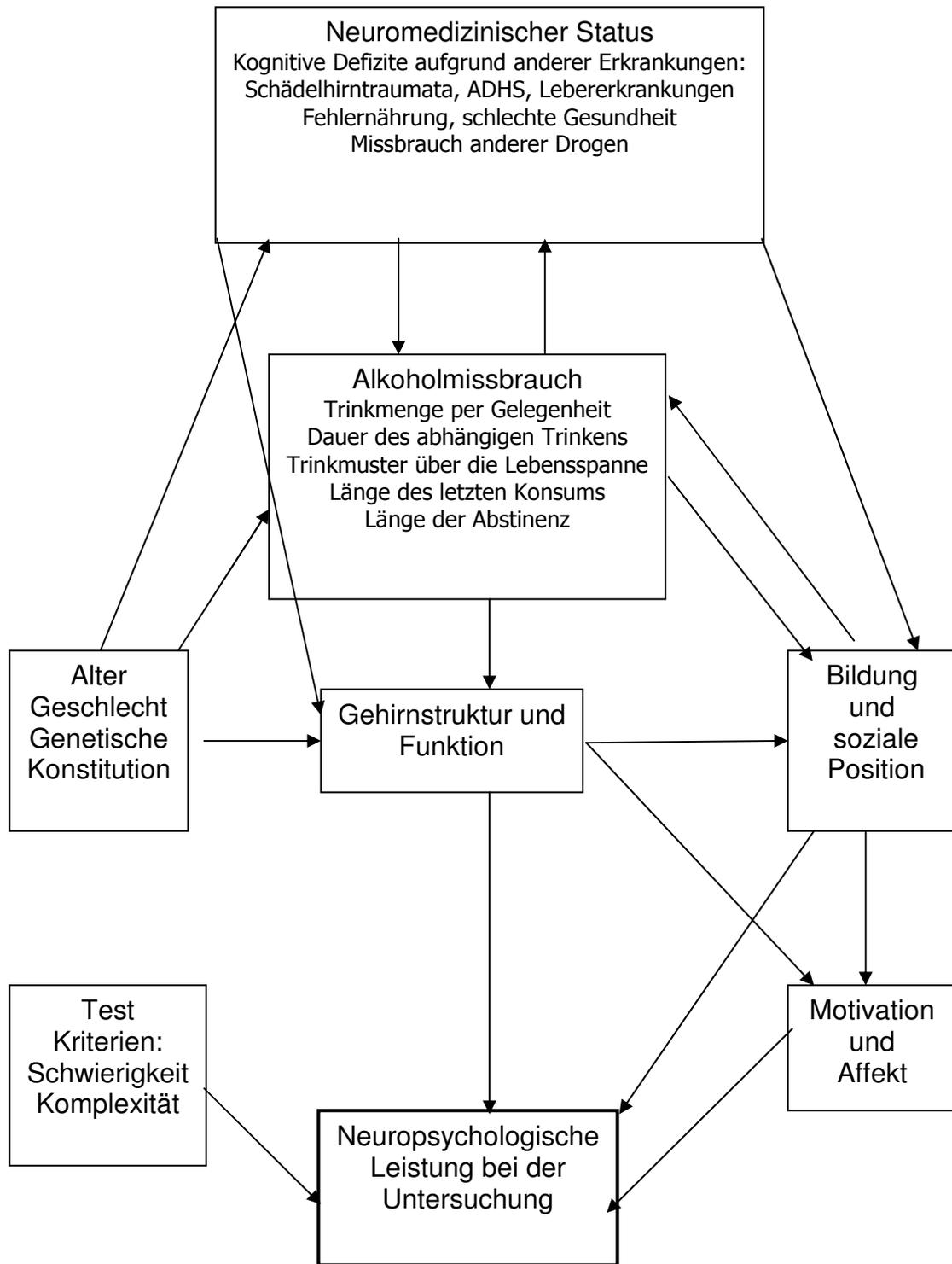


Abbildung 7: Einflussfaktoren auf die erfassbare neuropsychologische Leistung bei Alkoholabhängigen, modifiziert nach Grant (1987)

6.3. Ergebnisse bildgebender Verfahren bei Alkoholabhängigen

In der Weiterentwicklung von methodischen Standards und bildgebenden Verfahren kam immer mehr die Theorie frontaler Störungen bei Alkoholabhängigen in den Vordergrund des Interesses. Weiter zeigte sich bei entgifteten Alkoholabhängigen vor allem eine Dysfunktion des Kleinhirns und cerebellären Cortex, wodurch insbesondere psychomotorische Funktionen, z. B. Gleichgewicht, motorische Kontrolle der Extremitäten und Griffstärke reduziert sind (Harris et al., 1999, Sullivan et al., 2000).

Bildgebende Verfahren, neuropathologische und neurophysiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass der frontale Cortex bei chronisch Alkoholabhängigen am meisten geschädigt ist (s. Review von Moselhy et al., 2001; Fallgatter et al., 1998). Verschiedene Autoren fanden in PET Studien einen verminderten Glucosemetabolismus in medialen frontalen Arealen (Adams et al., 1998, Gilman et al., 1990, Volkow et al., 1994). Besonders beachtet wurde die Studie von Gansler et al. (2000), die im SPECT über eine langfristige links inferior frontale Hypoperfusion auch nach 4 jähriger Alkoholabstinenz berichteten. Neuropathologische Studien, die eine frontale Beteiligung bei Alkoholabhängigen erwähnten, sind vor allem durch die Arbeitsgruppe um Harper & Kril bekannt geworden (Harper et al., 1987, Kril et al., 1997, Harper et al., 1990). Neben einem allgemeinen Gewichtsverlust des Gehirnes, den Ron (1987) als „brain shrinkage“ bezeichnete, fand die Arbeitsgruppe vor allem einen Verlust der weißen Masse im frontalen Cortex bei Alkoholabhängigen, wobei Korsakow Amnestiker im Akutstadium oftmals noch einen zusätzlichen Verlust der grauen Gehirnmasse aufwiesen. Die Arbeitsgruppe um Pfefferbaum und Sullivan konnten diese Befunde durch moderne Techniken wie MRI und DTI bestätigen (Pfefferbaum et al., 2000, 2001, 2005, 2007). Insbesondere wurde in einer Untersuchung gefunden, dass die Höhe der Verluste an weißer Gehirnsubstanz im Corpus Callosum mit exekutiven Dysfunktionen korreliert (Pfefferbaum & Sullivan, 2005). Andere PET, fMRI und SPECT Untersuchungen bei kurzzeitig entgifteten Alkoholabhängigen ergaben vorwiegend Dysfunktionen des

ventromedialen und orbitofrontalen Cortex (Taber et al., 2001, Volkow et al., 1997, Volkow et al., 1994, Tapert et al., 2000, s. a. Tabelle 2).

Tabelle 2: Bildgebende Verfahren und exekutive Funktionen bei Alkoholabhängigen

Neuropsychologisches Verfahren	Funktion und Bildgebungsergebnis	Studie
Halstead Reitan Battery	Geringe orbitofrontale Aktivität	Taber et al., 2000
Word Fluency	Beeinträchtigt; Dysfunktionen im medialen frontalen Cortex (24,32), leicht im DLPFC (9,10,46)	Dao Castellana et al., 1998
Stroop	Beeinträchtigt; Dysfunktionen im medialen frontalen Cortex (24,32), leicht im DLPFC (9,10,46)	Dao Castellana et al., 1998
	Nicht beeinträchtigt; aber Alkoholabhängige aktivieren früher Areale des orbitofrontalen Cortex, Gesunde eher andere frontale Areale	Goldstein et al., 2001
Verbal Working Memory	Erhöhte Aktivität (fMRI) in linksfrontalen (BA 44/45) Arealen und rechts cerebellär bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden, kein Defizit der Alkoholabhängigen im Working Memory	Desmond et al., 2003
Spatial Working Memory	Weniger Response bei Alkoholabhängigen (fMRI) in präfrontalen und rechts parietalen Arealen, Defizite in der Bearbeitung der Aufgabe bei Alkoholabhängigen, abhängig vom Ausmaß der erlebten Entzugssymptomatik	Tapert et al., 2001
	Alkoholabhängige so gut wie Gesunde, sie aktivieren eher rechts ventromediale Areale (45, 47) Gesunde eher dorsolaterale präfrontale Areale (9,10,46)	Pfefferbaum et al., 2001

6.4. Frontale Dysfunktionen bei Alkoholabhängigkeit (Neuropsychologische Studien)

Exekutive Funktionsstörungen, die korrespondierend zu Veränderungen im präfrontalen Cortex bei Alkoholabhängigen auftreten könnten, werden in verschiedenen neuropsychologischen Untersuchungen kontrovers diskutiert.

Theorien zur Einordnung von exekutiven Funktionen gibt es zahlreich (s. Kapitel 4), wobei in der Regel mehrdimensionale Modelle vertreten werden. Wir wollen hier die theoretische Einordnung nach den Vorstellungen von Smith & Jonides (1998, Sylvester et al., 2003) und Bechara (2003) vornehmen (ähnlich wie im Kapitel 5 für die Korsakow Amnestiker). Danach konnten beide Autorengruppen in bildgebenden Studien Aktivierungen in differierenden präfrontalen Arealen bei Aufgaben, die Anforderungen an Working Memory, an Inhibition und an Entscheidungsfindung stellen, finden.

Unter Working Memory wird dabei die kurzfristige Speicherung und das aktive Manipulieren von Informationen verstanden, wobei paradigmatisch die two-back Aufgabe am häufigsten verwendet wird. Bei Working Memory Aufgaben zeigt sich eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (Smith & Jonides, 1998) im Gegensatz zu anderen Aufgaben. Inhibition bedeutet eine Handlungskontrolle in Situationen zu entwickeln, so dass Reaktionen auf aktuell relevante Informationen fokussiert werden und Reaktionen auf irrelevante Informationen gehemmt werden. Dysfunktionen von Inhibitionsprozessen können zu perseverativem Verhalten führen, einer unsinnigen Wiederholung immer dergleichen Handlung oder zu neuen, völlig unangemessenen Reaktionen. Bechara (2003) unterscheidet motorische von mentaler Inhibition, sowie emotionale von weniger emotional getönter Inhibition und ordnet jeder Kategorie unterschiedliche psychologische Testverfahren zu. Ebenso stellt er durch bildgebende Methoden Bezüge zwischen Aktivierungen des ventrolateralen präfrontalen Cortex, des insulären Cortex, des Cingulums und Funktionen der Inhibition her.

Eine Entscheidung wird definiert als Fähigkeit, einen vorteilhaften Response aus einer Reihe an verfügbaren Responses auszuwählen. Bei der Entscheidungsfindung, die generell in jeder alltäglichen Situation bedeutsam ist, werden positive und negative Konsequenzen von Verhaltensrepräsentationen abgewogen und bezüglich des Belohnungs- und Bestrafungscharakters bewertet. In der Neuropsychologie werden Entscheidungen unter Unsicherheit und unter Risiko von einander getrennt (Brand et al., 2006a). Bei Entscheidungen unter Unsicherheit gibt es keine klaren und offensichtlichen Kriterien, die in Wahrscheinlichkeitsüberlegungen repräsentierbar wären, bei Entscheidungen unter Risikobedingungen sind klare Kriterien über das Ergebnis explizit verfügbar. Untersuchungen zur Entscheidungsfindung von Bechara et al., (1998, 2001) zeigen, dass Personen mit Läsionen im ventromedialen präfrontalen Cortex Schwierigkeiten haben, eine Entscheidung als solche in einer Situation repräsentieren und von daher kurzfristige Erfolge mit langfristigen Nachteilen gegenüber langfristig erfolgreichen Strategien bevorzugen.

Bei den Untersuchungen mit Alkoholabhängigen ist anzumerken, dass die meisten Studien kaum Vorüberlegungen zur Art der möglicherweise gestörten spezifischen Funktion anstellen und eher global Untersuchungsreihen zu exekutiven Funktionen anwenden, dies trifft besonders auf ältere Studien zu. Gerade in neueren Studien sind zahlreiche Aspekte exekutiver Funktionen zum Gegenstand geworden und mithilfe weitreichender Verfahren untersucht worden.

6.4.1. Inhibition

Ein paradigmatisches Verfahren für die Inhibitionsleistung ist der Stroop Test, bei dem während der Interferenzbedingung die Brodmann Areale 24 und 32 aktiviert sind. Alkoholabhängige haben offenbar mit der Inhibition einer präpotenten Antwort erhebliche Probleme wie verschiedene, auch neuere Untersuchungen zeigen (Tuck 1991; Hewett et al., 1991; Ihara et al., 2000; Noel et al., 2001b). Dabei waren insbesondere die Reaktionszeiten bei der Interferenzbedingung, - das heißt bei der Nennung von Farben eines geschriebenen Farbwortes differierender Farbe und nicht Vorlesen des Wortes – signifikant verlangsamt im Vergleich zu

gesunden Kontrollprobanden. Andererseits konnte immerhin in zwei Untersuchungen kein Unterschied von Alkoholabhängigen zu Kontrollpersonen bezogen auf den gleichen Reaktionszeitparameter in der Stroop Aufgabe gefunden werden. (Ratti et al., 2002, Krabbendam et al., 2000).

Goldstein et al. (2001) beschrieben ebenfalls keinen Reaktionszeitunterschied in der Interferenzbedingung des Stroop Tests zwischen Gesunden und Alkoholabhängigen, allerdings fanden sie mithilfe von PET eine unterschiedliche Aktivierung frontaler Cortices beider Gruppen. Alkoholabhängige aktivieren bei Interferenz Areale des orbitofrontalen Cortex, Gesunde eher die in anderen Untersuchungen beschriebenen Areale des präfrontalen Cortex und des Cingulums. Goldstein et al., (2001) begründeten dieses Ergebnis mit einer Veränderung des orbitofrontalen Cortex im Zusammenhang mit der Länge der Alkohol- und Kokainabhängigkeit.

Eine Besonderheit des Stroop Paradigmas wird häufig bei Alkoholabhängigen angewendet, es handelt sich um den sogenannten „Addiction-Stroop-Task“, bei dem Alkoholbezogene Stimuli verwendet werden, die bei Alkoholabhängigen attraktiver sind als die nicht affektiven Stimuli (Cox et al., 2006). In der Regel werden Alkoholabhängige und Gesunde mithilfe von zwei Versionen der Stroop Aufgabe untersucht, eine enthält neutrale Wörter (z. B. Apfel), die andere Version enthält alkoholbezogene Stimuli (z. B. Whiskey). Alkoholabhängige reagieren in der Interferenzbedingung signifikant langsamer als die Gesunden bei den alkoholbezogenen Wörtern (Lusher et al., 2004). Dies lässt die Interpretation zu, dass Alkoholabhängige im Gegensatz zu einer erhöhten Familiarität und Gewöhnung bei alkoholbezogenen Wörtern emotional blockiert sein könnten.

Andere Verfahren zur Inhibitionsleistung sind z. B. aus der Halstead Reitan Batterie der Trail Making Test (TMT) und die Hayling Task, bei denen ebenfalls reduzierte Leistungen bei Alkoholabhängigen nachgewiesen wurden (Noel et al., 2001b, Zinn et al., 2004). Insbesondere wurde häufig der Trail Making Test angewendet, der neben der Inhibitionskomponente auch die Flexibilität und Regelanwendung misst. Immerhin sind in einigen Untersuchungen keine Unterschiede von Alkoholabhängigen und Gesunden bezogen auf den TMT gefunden worden. (Eckardt & Matarazzo 1981; Adams et al., 1980, Robinson et

al., 1999; Oscar-Bremen et al., 2004). Dabei wurden in den einzelnen Untersuchungen differierende Variablen aus dem TMT verwendet. So wiesen Alkoholabhängige meist signifikante Reaktionszeitverlangsamungen im Vergleich zu Gesunden bei den Versionen A und B auf, jedoch wurde kaum die spezifische Inhibitionsleistung, z. B. in Form der Fehlerzahl beider Gruppen verglichen.

Ambrose et al. (2001) berichteten in einer Untersuchung von einer Kombination der Anforderungen an die „maintenance“ mit Aspekten der response inhibition und response alternation, wobei Alkoholabhängige Defizite im Vergleich zu Gesunden aufwiesen (Ambrose et al., 2001, Bardenhagen et al., 1998) und somit spezifische mentale und motorische Inhibitionsprobleme hatten.

6.4.2 Working Memory, Planning, Coding, Monitoring

Bei Aufgaben zum Working Memory zeigten sich einheitlich keine Beeinträchtigungen im einfachen kurzfristigen Speichern von Information im Sinne einer Zahlenspanne oder auch im delayed matching to sample oder delayed response bei Alkoholabhängigen (Oscar-Berman et al., 1982, 1985), wobei Bechara & Martin (2004) bei einer gemischten Stichprobe von Alkoholabhängigen und Kokainabhängigen Defizite im delayed non matching to sample fanden. Bei two back Aufgaben mit einer Anforderung an die zentrale Exekutive wurden eher leichte Beeinträchtigungen berichtet, wobei diese in Abhängigkeit von der Schwierigkeit der Aufgabe bzw. der Anforderung an das Working Memory load aufzutreten scheinen (Rapeli et al., 1997; Finn et al., 1999; Bechara & Martin, 2004). Fein et al. (2006) fanden allerdings im PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test, Gronwall, 1977), der eine akustische one back Working memory Aufgabe enthält, aber auch die Kapazität der Informationsverarbeitung erfasst, keine Unterschiede bei Alkoholabhängigen, die im Mittel 6 Jahre abstinent lebten.

Pfefferbaum et al., (2001) und Tapert et al., (2001) konnten ebenfalls in bildgebenden Verfahren zeigen, dass Alkoholabhängige bei einer räumlichen working memory Aufgabe weniger dorsolaterale präfrontale Areale aktivieren, sondern vorwiegend mediale frontale Areale. Beide Autoren folgerten, dass bei

Alkoholabhängigen weniger klare Defizite im working memory zu finden sind, jedoch die Art der aktivierten Areale auf eine alkoholtoxische Veränderung des präfrontalen Cortex hinweist.

Die Komponenten planning, coding, monitoring werden mit dem WCST, dem Category Test aus der Halstead Reitan Batterie, dem Zahlensymboltest vom HAWIE- R und Planungsaufgaben anderer Verfahren in Verbindung gebracht. Nur einige wenige Untersuchungen berichteten von vergleichsweise erhaltenen Fähigkeiten Alkoholabhängiger in diesen Verfahren (Eckardt & Matarazzo, 1981; Robinson et al., 1999). Dem stehen eine große Zahl an Studien vor allem neueren Datums gegenüber, die Defizite beschrieben (Sullivan et al., 2000, Ihara et al., 2000, Munro et al., 2000). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass beim sogenannten „klassischen“ Verfahren zur Messung exekutiver Funktionen, dem WCST, nicht immer die Zahl der Perseverationen bei Alkoholabhängigen entscheidend erhöht waren, sondern häufig die Zahl der Kategorien signifikant geringer als bei Kontrollpersonen war. Dies bedeutet, dass eher das Regelentdecken als das Regelbeibehalten für Alkoholabhängige schwierig ist (Demir et al., 2002, Ratti et al., 2002).

Dabei ergaben Studien neueren Datums auch Defizite von Alkoholabhängigen im Zahlensymboltest (Sullivan et al., 2000, Sullivan et al., 2002, Oscar- Berman et al., 2004, Munro et al., 2000, Davies et al., 2005). Bei diesem Verfahren ist zu berücksichtigen, dass Funktionen der visuellen Suche, des motorischen Tempos und der Planung in der Aufgabe konfundiert sind, so dass unklar bleibt, worauf sich das Defizit der Alkoholabhängigen genau zurückführen lässt.

Aufgaben zur Flexibilität lassen sich meist in Aufgaben zur Wortflüssigkeit oder Designflüssigkeit operationalisieren. Dabei wird in bildgebenden Verfahren von einer Aktivierung anteriorer und posteriorer präfrontaler Areale ausgegangen (s.o. z. B. Vilkki et al., 1994, 2002), wobei die Ergebnisse für Alkoholabhängige inhomogen sind. Während Krabbendam et al., (2000) und auch Blume et al., (2000) keine Beeinträchtigungen finden, zeigten ältere Untersuchungen von Cutting (1978), Joyce & Robbins (1991), Hewett et al., (1991) und Morgenstern et al., (1991) signifikante Defizite bei Alkoholabhängigen gegenüber Gesunden. Dabei scheint die verbale Flüssigkeit eher weniger deutlich beeinträchtigt zu sein,

während die figurale oder „design fluency“ eher betroffen ist (Zinn et al., 2004), was im Sinne der visuellen Problematik von Alkoholabhängigen interpretiert werden kann (Wegner et al., 2001). Im Set shifting, so z. B. im Six elements Test aus der BADS (Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, Wilson et al., 1996) ergaben sich deutliche Beeinträchtigungen von Alkoholabhängigen gegenüber Gesunden (Ihara et al., 2000, Moriyama, et al., 2002).

6.4.3. Entscheidungsfindung

Bechara et al. (2002a, 2002b), zeigten in mehreren Untersuchungen, dass Personen mit substanzbezogenen Störungen in über 60 % der Fälle bei Durchführung der Gambling Task risikohafte Entscheidungen mit kurzfristig hohen Gewinnen und langfristig hohen Verlusten vorziehen und interpretierten dies als Beweis für eine Störung im ventromedialen Cortex und einen Ausfall somatischer Marker in Entscheidungssituationen, da Personen mit ventromedialen präfrontalen Läsionen sich ähnlich verhalten. Durch Untersuchungen der Hautleitfähigkeit während des Entscheidungsprozesses konnten sie feststellen, dass Personen mit kombinierter Kokain-, Methylamphetamin- und Alkoholabhängigkeit vor einer riskanten Entscheidung nicht wie erwartet, somatisch mit einer Erhöhung der Hautleitfähigkeit reagieren, sondern eher keine Reaktion zeigen (Bechara et al., 2001, 2002a, 2002b, 2004). Somit nehmen sie offenbar den emotionalen Bezug zwischen Ereignis und Konsequenz nicht wahr und sind tendenziell nicht in der Lage, auf kurzfristige Belohnungen zu verzichten, um langfristige Ziele zu erreichen. Brand et al., (2007b) konnten zeigen, dass für die Ausführung der IOWA Gambling Aufgabe in zwei unterschiedlichen Sequenzen andere exekutive Komponenten wesentlich sind. Zunächst handelt es sich in den ersten 40 Durchgängen der Aufgabe um „decisions under ambiguity“, was bedeutet, dass zu Beginn der Aufgabe, die Regeln nicht erkennbar sind und die Entscheidungen unter kompletter Unsicherheit eher implizit und unbewusst getroffen werden. Nach etwa 40 Durchgängen handelt es sich um „decisions under risk“, d. h. das Risiko der Aufgabe sollte jetzt entdeckt worden sein und die Person kann sich bewusst für

eine Alternative entscheiden, die entweder kurzfristig hohe Belohnung mit langfristiger negativer Konsequenz bringt oder kurzfristig niedrige Belohnung mit langfristiger positiver Konsequenz. Dabei korreliert nach Brand et al., (2007b) nur die letztere Entscheidungsmodalität mit Variablen des WCST, also einer generellen Planungskompetenz. Weitreichende Untersuchungen zur Entscheidungsfindung bei Substanzabhängigen, wie z. B. Kokainabhängigen, Cannabisabhängigen, MDMA Abhängigen (Ecstasy) (Petry, 2001, Bolla et al., 2003, Whitlow et al., 2004, Quednow et al., 2007) und anderen Erkrankungen sind erfolgt, (Review bei Dunn et al., 2006), jedoch wenige zum Verhalten von Alkoholabhängigen mit der IOWA Gambling Task, bzw. anderen Gambling Aufgaben. Dies liegt wahrscheinlich daran, wie Gonzalez et al. (2007) bemerken, dass sowohl in den USA als auch in Großbritannien vorwiegend Polytoxikomane Abhängigkeitskranke bekannt sind und kaum rein Alkoholabhängige vorkommen. Dennoch sind einige Untersuchungen inzwischen erschienen, die meist mehrere Gruppen von Substanzabhängigen und anderen Erkrankungen einbeziehen. Goudriaan et al. (2005) und Fein et al. (2004) berichteten von klaren Bevorzugen risikohafter Entscheidungen Alkoholabhängiger, wobei Goudriaan et al. (2005) Alkoholabhängige eher nebenbei untersuchten, da der Hauptfokus auf die Untersuchung von pathologischen Spielern lag. Gonzalez et al. (2007) rekonstruierten die Stichprobe der Untersuchung von Bechara & Martin (2004) hinsichtlich der bevorzugten abhängigkeiterzeugenden Substanz und konnten so die Leistung der vorwiegend (aber nicht ausschließlich) Alkoholabhängigen mit denen der vorwiegend Methylamphetaminabhängigen und Kontrollpersonen vergleichen. Zwar gab es keinen signifikanten Unterschied im Verhältnis der Ziehung positiv bewerteter und negativ bewerteter Kartenstapel zwischen den drei Gruppen in einer Varianzanalyse, allerdings zeigten die Einzelvergleiche, dass insbesondere nach 40 Durchgängen der Wechsel zu den vorteilhaften Stapeln bei Alkoholabhängigen und Substanzabhängigen nicht erfolgte. Insofern sind Risikoentscheidungen mit einer Bevorzugung sofortiger hoher Belohnungen bei Alkoholabhängigen verbunden. Kim et al., (2006) untersuchten insgesamt 4 Stichproben, zwei waren Alkoholabhängige, zwei waren Kontrollpersonen. Weiter kam in den Stichproben entweder eine

Zwangserkrankung vor oder auch nicht. Das Ergebnis, erhalten durch Administration der IOWA GT, ergab einen Haupteffekt für die Gruppe der nicht zwangserkrankten Normalpersonen, die allen anderen drei Gruppen überlegen waren, wobei diese anderen drei Gruppen sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Somit zeigten beide Gruppen von Alkoholabhängigen, sowohl mit als auch ohne Zwangserkrankung eine risikohafte Entscheidungsfindung. Dom et al., (2006) untersuchten bei Alkoholabhängigen die Frage der zusätzlichen Persönlichkeitsstörung und den Effekt auf die Entscheidungsfindung mit der IOWA GT. Dabei wurden drei Gruppen von Alkoholabhängigen untersucht. Eine Gruppe hatte keine zusätzliche Persönlichkeitsstörung, eine Gruppe enthielt Alkoholabhängige mit einer paranoiden, schizoiden, schizotypen, ängstlich vermeidenden oder abhängigen Persönlichkeitsstörung (Cluster A oder C nach DSM IV; Sass et al., 2001) und eine weitere Gruppe hatte neben der Abhängigkeitserkrankung eine Cluster B Persönlichkeitsstörung mit antisozialem, emotional- instabilem, histrionischem, impulsivem oder narzisstischem Charakter. Auch hier zeigten alle Abhängigkeitsgruppen signifikant schlechtere Ergebnisse in der Entscheidungsfindung als die Kontrollgruppe. Dabei war die Gruppe der Alkoholabhängigen mit Cluster B Persönlichkeitsstörung im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant beeinträchtigt, was zum einen an einem Drogenmissbrauch liegen könnte, aber auch an der zusätzlichen Pathologie in Form einer impulsiven, emotional- instabilen und wenig belastbaren Persönlichkeitssymptomatik.

Im Gegensatz dazu konnten Fein et al. (2006a) keine signifikanten Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen in der Gambling Task finden, was sie insgesamt unerklärt ließen, da Voruntersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe ein konträres Ergebnis lieferten und die Alkoholabhängigen in der Aufmerksamkeit sogar besser als die Kontrollpersonen waren. Fasst man die Ergebnisse der noch recht jungen Forschungsgeschichte mit Alkoholabhängigen und der GT zusammen, so ist letztlich die Befundlage für Alkoholabhängige ohne weiteren Missbrauch von anderen Substanzen uneinheitlich und die Zusammenhänge zu weiteren kognitiven Variablen sind unklar. Dabei ist ein entscheidender konfundierender Faktor, dass die Stichprobencharakteristika der

einzelnen Untersuchungen deutlich variieren. Von daher stehen valide Untersuchungen von Alkoholabhängigen mit der Gambling Task noch aus.

7. Operationalisierung und Messung exekutiver Funktionen

7.1 Allgemeine Anmerkungen zur Operationalisierung und Messung exekutiver Funktionen

Im Kapitel 4 zur theoretischen Verankerung exekutiver Funktionen wurden mehrere Definitionen mit unterschiedlichem Schwerpunkt vorgestellt (z. B. neuroanatomische, substanzspezifische, informationsverarbeitende etc.). Relativ übereinstimmend werden exekutive Funktionen von den meisten Autoren als Konstrukt aufgefasst, das aus mehreren separierbaren Faktoren besteht, die einzeln zu operationalisieren und zu messen sind. Aus welchen einzelnen Faktoren exekutive Funktionen bestehen, bleibt jedoch uneinheitlich. Wir haben uns letztlich dafür entschieden, die Theorien von Bechara (2003) und Smith & Jonides (1999) weiter zu favorisieren, weil dort eine nach unterschiedlichen neuroanatomischen Gesichtspunkten und mit bildgebenden Studien untermauerte Einteilung des PFC als Grundlage für die Betrachtung exekutiver Funktionen vorliegt, bzw. bei Bechara (2003) ein Bezug zur Substanzabhängigkeit getroffen worden ist.

Im Wesentlichen werden bei Bechara (2003) und Smith & Jonides (1999) Working Memory -Funktionen von solchen der Entscheidungsfindung und Inhibition getrennt, da diese unterschiedliche Aktivierungen mithilfe von bildgebenden Verfahren gezeigt haben. Einerseits wurden eher Areale des dorsolateralen PFC bei Working Memory und Planung aktiviert, andererseits bei Inhibition und Entscheidungsfindung eher ventromediale, orbitofrontale PFC Areale. Insofern soll hier zwischen Inhibition (attention- inhibition), Working Memory (planning, coding, monitoring), sowie Entscheidungsfindung (task management) getrennt werden und die Operationalisierung dieser Variablen anhand gebräuchlicher Testverfahren vorgestellt werden.

Bisher wurde noch kein Standardverfahren gefunden, das reliabel und valide exekutive Funktionen messen könnte (Royall et al., 2002, Royall et al., 2003). Gleichzeitig wird immer wieder angemahnt, dass gängige Verfahren ungenügende Validität und Reliabilität besitzen, wobei in der Literatur häufig die geringe Retest- Reliabilität und vor allem geringe Konstrukt - Validität von Verfahren beschrieben worden ist, die bereits lange eingeführt sind und häufig verwendet werden, wie z.B. beim WCST (Rabbitt, 1997; Miyake et al., 2000; Godefroy, 2003).

Im Gegensatz zu den üblichen spezifischen Herangehensweisen mithilfe von Testverfahren wurde kürzlich ein neueres Verfahren zur Messung eines komplexen „dysexekutiven Syndroms“ vorgestellt. Kompositionen von Subtests sind in der BADS (Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome) zusammen gefasst, die dieses Syndrom messen sollen (Wilson et al., 1996; Evans, et al., 1997). Norris et al. (2000) berichteten, dass der BADS einige ökologische Validität besitzt und damit vorhersagen kann, ob eine Person in der Lage ist, in der eigenen Umgebung Probleme zu lösen und Handlungsplänen zu folgen. Jelacic et al., (2001) zweifelten daran, ob der BADS über genügend Retest – Reliabilität verfügt und sprachen sich gegen eine Verwendung des gesamten Verfahrens für differenzierte Untersuchungen aus. Ein Untertest, der „Modified Six Elements Test“, entwickelt aus dem Six Elements Test von Shallice & Burgess (1991), scheint sensitiv und effektiv zur Messung von set shifting und Inhibition (Ihara et al., 2000).

7.1.1. Messung von Inhibitionskomponenten

Ein paradigmatisches Beispiel für die Messung der Inhibitionskomponente von exekutiven Funktionen ist der Stroop Test, bei dem durch Smith et al., (1999) klare Aktivierungen im medialen präfrontalen Cortex nachgewiesen werden konnten. Stuss et al., (2001) bestätigten ebenfalls durch bildgebende Verfahren bei der Applikation der Interferenz Komponente der Stroop Aufgabe die Aktivierung des medial frontalen Cortex und des Gyrus Cinguli.

Noel et al., (2001b) konnte mithilfe der Alpha Span Aufgabe die Fähigkeit zur Inhibition präpotenter Handlungsalternativen messen. Dabei sollte der Abruf von zuvor gelernten Wörtern in unterschiedlicher Form erfolgen, einmal in einer vorher gelernten Reihenfolge, dann in einer alphabetischen Reihenfolge, wobei der zweite Abruf deutlich erschwert ist. Bei der Alpha Span Aufgabe lassen sich bei der schweren Bedingung per Bildgebung Aktivierungen im rechten (Brodmann Area 10/46) und linken (BA 9/6) mediofrontalen Gyrus nachweisen (Collette et al., 1999). Eine weitere Aufgabe zur Messung von Inhibitionskomponenten ist die Hayling Task, bei der vorgegebene Sätze einmal durch sinnvolle Wörter, ein zweites Mal durch unsinnige Wörter beendet werden sollen. Die Personen neigen dazu, längere Zeit für die Suche nach einem unsinnigen Wort zu benötigen, was offenbar deutlich inhibiert wird. In mehreren bildgebenden Verfahren fand sich eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex, des inferioren und des medial- orbitofrontalen Cortex (Nathaniel - James & Frith, 2002; Collette et al., 2001; Nathaniel – James et al. 1997). Aufgaben, die ebenfalls eine Hemmung präpotenter Handlungstendenzen erfordern, stammen aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, (Zimmermann & Fimm, 1992) und werden als Inkompatibilität, bzw. Reaktionswechsel benannt. Bei der Inkompatibilität werden jeweils Pfeile mit Richtung nach links bzw. rechts vorgegeben, die sich entweder auf der rechten oder der linken Seite befinden. Entscheidend für einen Tastendruck mit einer linken oder rechten Taste ist die Richtung des Pfeils, nicht die Seite, auf der der Pfeil auftritt. Aufgrund der Inhibitionskomponente hat sich diese Aufgabe ebenfalls als sensitiv für den präfrontalen Cortex erwiesen. Bei einer visuellen inkompatiblen Reaktion wird nach Merriam et al., (2001) neben den frontalen Augenfeldern und parietalen Arealen insbesondere der dorsolaterale und ventromediale frontale Cortex aktiviert. Bei der Reaktionswechsellaufgabe stehen ebenfalls zwei Tasten zur Verfügung, auf dem Bildschirm sind jeweils gleichzeitig ein Buchstabe und eine Zahl zu erkennen. In der Inhibitionsbedingung soll jeweils wechselnd zunächst die Seite auf der der Buchstabe erscheint, dann die Seite, auf der die Zahl erscheint, gedrückt werden.

In einer Untersuchung von Freedman et al. (1998) lässt sich ebenfalls eine ventromediale präfrontale Aktivierung bei einer Aufgabe dieser Art zeigen.

Weitere standardisierte Verfahren sind aus der Halstead Reitan Battery der Category Test und der Trail Making Test, wobei die exekutive Komponente durch den schwierigen Teil des Trail Making, bzw. der Subtraktion des einfachen Subtests vom schwierigen Subtest mit Shift Komponente gemessen wird. Aber auch der Zahlensymboltest und der Mosaiktest aus dem Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene galten lange Zeit als Messinstrument für exekutive Funktionen und wurden insbesondere häufig in der Diagnostik von Alkoholabhängigen angewendet (Knight & Longmore, 1994).

Sehr erfolgreich scheinen experimentell entwickelte Untersuchungsverfahren zu sein, die Inhibition im visuellen Bereich in Augenschein nehmen, so z. B. Sustained Attention to Respond Test (SART), Antisaccaden – Test, (Eling et al., 2002).

7.1.2. Working Memory, Planning, Coding, Monitoring

Studien von Oscar-Berman et al., (1982, 1984, 1994) und Goldman-Rakic (1995) verwendeten zur differenzierten Diagnostik des präfrontalen Cortex aus der sogenannten vergleichenden tierexperimentellen neuropsychologischen Forschung Aufgaben mit „delay conditions“ also Verzögerungsbedingungen. Die tierexperimentellen Untersuchungen zeigten klare Aktivierungsmuster im präfrontalen Cortex unter Applizierung der Delay Aufgabe, so dass diese Aufgaben auch für Untersuchungen beim Menschen sehr wichtig wurden. Bei der Aufgabe „delayed response“ soll ein target nach der Präsentation eines Distraktors identifiziert werden, dabei wird vor allem eine working memory Funktion zu erfassen gesucht. Oscar- Berman et al., (1982) und Freedman et al., (1998) untersuchten verschiedene Stichproben mit dieser Aufgabe und fanden eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex und des parietalen Cortex während des „delays“. Im Gegensatz dazu wird bei der „delayed alternation“, einem verzögerten Wechsel zwischen zwei Handlungsalternativen der ventromediale Cortex aktiviert (Gold et al., 1996). Beim „delayed matching to

sample“ und „delayed non matching to sample“ werden neben temporalen corticalen Arealen vor allem der mediale und laterale orbitofrontale Cortex aktiviert, dieses ließ sich ebenfalls in tierexperimentellen Studien ermitteln (Elliott & Dolan, 1999).

Ein gebräuchliches, viel verwendetes Testinstrument ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Milner, 1963, auch in der Modified Version (mWCST) von Nelson, 1976; zur historischen Entwicklung des Verfahrens siehe Eling et al., 2008), der die Aspekte „planning“, „attention- inhibition“ und „rule detection“ messen soll. Als besonders spezifisch werden dabei die Perseverationsfehler angesehen. In einer bildgebenden Studie und einer Studie mit fokalen Läsionen zeigte sich, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex beim Problemlösen im WCST aktiviert ist (Monchi et al., 2001; Stuss et al., 2001). Allerdings fand Laws (1999), dass die Leistung nicht unabhängig von der Intelligenz ist. Weiterhin berichteten Feldstein et al., (1999) über unterschiedliche Ergebnisse im WCST, je nachdem ob eine Standardversion oder eine PC Version durchgeführt worden ist. Insofern beurteilten sie das Verfahren als wenig spezifisch. Kritik erfährt das Verfahren auch von Donohoe et al., (2003) weil unklar bleibt, welche Aspekte exekutiver Funktionen genau gemessen werden. Obwohl der WCST sicher ein viel verwendeter und immer wieder als „frontaler Test“ in der Literatur erwähnt wird, gibt es auch Untersuchungen wie z. B. von Anderson et al., (1991), die keine signifikanten Unterschiede im WCST bei einer Gruppe von Personen mit und ohne frontale Läsionen fanden.

Von daher scheint der Turm von Hanoi (Claus, 1883) oder heute als „Tower of London“ ein valideres Instrument zu sein (Dagher et al., 1999). Beim Problemlösen, Planen und „monitoring“ dieser Aufgabe in der CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) werden Areale des dorsolateralen präfrontalen Cortex und einige parietale Areale, nicht jedoch Areale des temporalen Cortex, gemessen durch PET, aktiviert (Owen et al., 1995). Die CANTAB erhält weiter eine sogenannte Testbatterie exekutiver Funktionen, bestehend aus „Stockings of Cambridge (SOC)“, der „Spatial Working Memory (SWM)“ und der „Intradimensional/ Extradimensional Shift (IED)“ Aufgabe.

Während Stockings of Cambridge und Shift Aufgabe nur bei frontal läsierten Patienten Beeinträchtigungen zeigen, werden bei der Spatial Working Memory Aufgabe sowohl frontale, speziell der rechts- ventrolaterale und dorsolaterale frontale Cortex, als auch temporale Areale aktiviert. (Owen et al., 1995, 1996a, 1996b, Robbins et al., 1997).

Weitere Verfahren zur Messung exekutiver Funktionen werden unter dem Begriff „fluency tasks“ zusammengefasst. „Fluency tasks“ oder Flüssigkeitsaufgaben beinhalten die schnelle und flexible Reproduktion von Wörtern oder Mustern, wobei spezielle Regeln beachtet werden müssen, so dass irrelevante Stimuli inhibiert werden müssen. (Vilkki et al. 1994). Häufig verwendet werden kategoriale oder phonologische Wortflüssigkeitsaufgaben mit oder ohne Wechsel der Kategorie oder des Anfangsbuchstabens. Personen mit präfrontalen Läsionen zeigen generell Dysfunktionen in allen Flüssigkeitsaufgaben, nur bei rechtsfrontalen Läsionen kommt es zu Defiziten in der „design fluency“ (Baldo et al., 2001). Weiter wurde versucht anteriore und posteriore frontale Areale mithilfe von Wortflüssigkeit zu differenzieren. Vilkki et al., (2002) konnten zeigen, dass die lexikalische Wortflüssigkeit stärker die anterioren links präfrontalen Areale benötigt, während bei „design fluency“ Aufgaben anteriore und posteriore rechts frontale Areale aktiviert sind. Die Entdeckung spezifischer frontaler Areale für duale Flüssigkeitsaufgaben war nicht erfolgreich, so dass man davon ausgehen kann, dass lediglich die Aufgabenschwierigkeit durch duale Aufgaben erhöht ist (Vilkki et al., 2002). Obwohl häufig die Wortflüssigkeit als Mass für frontale Funktionen verwendet wurde, gibt es auch bildgebende Untersuchungen, die auf eine zusätzliche temporale Aktivierung bei Lösung der Aufgabe hinweisen (Gaillard et al., 2000; Lurito et al., 2000).

7.1.3. Entscheidungsfindung

Bechara et al., (1994) entwickelten im Zusammenhang mit der Theorie der somatischen Marker (s.o.) die IOWA Gambling Aufgabe (IOWA Gambling Task = IGT), die sensitiv für Läsionen des ventromedialen präfrontalen Cortex sein soll und Entscheidungs- und Risikoverhalten messen soll. Die Aufgabe liegt in einer

computerisierten Form seit 2000 vor (Bechara et al., 2000). Sie besteht aus einem Geldaccount, der möglichst vermehrt und nicht verringert werden soll. Weiter soll in 100 Ziehungen anhand von vier verschiedenen Kartenstapeln jeweils eine Karte gezogen werden. Zwei der Kartenstapel sind langfristig vorteilhaft, d. h. bei jeder Ziehung wird einiges an Geld gewonnen und in späteren Ziehungen nur wenig verloren. Bei zwei weiteren Kartenstapeln wird zunächst viel an Geld gewonnen, aber in späteren Ziehungen mehr verloren als gewonnen, so dass die Gesamtbilanz langfristig negativ ausfällt. Diese Regeln sind zunächst nicht explizit verfügbar, können aber implizit abgerufen werden. Das bedeutet aber, dass die Personen Verluste und Gewinne früherer Durchgänge behalten müssen, bzw. im Sinne der Theorie der somatischen Marker innerlich speichern und abrufen müssen. (Damasio, 1994). Die IGT wurde zur Messung von Beeinträchtigungen der Entscheidungsfindung entwickelt und erwies sich in vielen Untersuchungen als sensitiv für den orbitofrontalen/ ventromedialen PFC, wobei insbesondere Personen mit Läsionen in diesen Bereichen ein Fehlverhalten zeigten. Sie bevorzugten die unvorteilhaften Kartenstapel und orientierten sich offenbar nur an kurzfristig hohen Gewinnen (Bechara et al., 2000). Ebenso wurde eine Reihe psychiatrischer und neurologischer Krankheitsbilder mit Hilfe der IOWA GT untersucht und insbesondere bei Substanzabhängigen eine Dysfunktion im Entscheidungsprozess gefunden (Bechara et al., 2001, 2002a, 2002b; Brand et al., 2006a). Der Entscheidungsprozess als solcher lässt sich differenzieren in sogenannte „decisions under ambiguity“ and „decisions under risk“ (Brand et al., 2006a, 2007b, 2007a), wobei die IOWA GT vorwiegend Entscheidungen unter Unsicherheitsbedingungen fordert, während erst in den letzten Durchgängen der Aufgabe eigentliche Risikoentscheidungen zu fällen sind, da die Risiken bekannt und abzuwägen sind. Eine neue Aufgabe, die „Game of Dice“ Task (GDT, Brand et al., 2005) arbeitet mit explizit bekannten Regeln und Risiken. Die Personen müssen bezüglich verschiedener Alternativen mit unterschiedlichen Risiken wählen und sollen ebenso wie bei der IGT ein vorgestelltes Geldvolumen erhöhen. Insofern werden keine Entscheidungen getroffen, die völlig unsicher sind und mögliche somatische Marker anregen, sondern eher Risikoentscheidungen, für die der präfrontale Cortex das neuroanatomische

Korrelat abbildet. Im Gegensatz zu Ergebnissen aus der IGT, bei der vorwiegend der ventromediale Cortex Aktivierungen zeigt, konnten bei Untersuchungen mit der GDT Korrelationen mit set shifting und Kategorisierung, also mit exekutiven Funktionen gefunden werden, die auch dorsolaterale präfrontale Anteile mit einbeziehen (Brand et al., 2006a). Allerdings wurde in den letzten Durchgängen (ab Trial 60) der IGT ebenfalls eine Korrelation zu Kategorien des WCST gefunden. Im Gegensatz zur IGT fand sich bei der GDT offenbar kein Alterseffekt (Brand et al., 2007b). Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass bei Entscheidungen unter Unsicherheit Prozesse des orbitofrontalen Cortex aktiv sind.

Selbstverständlich liegen wesentlich mehr kognitive Tests zu Exekutivfunktionen vor, die jedoch im Wesentlichen an die hier aufgeführten Paradigmen anknüpfen. So weisen Testkataloge inzwischen eine Reihe von Planungstests etc. auf, die ebenfalls recht komplexe Handlungskontrollfunktionen messen sollen, ebenso gibt es kombinierte Tests zur „fluency“ und zum Planen, Problemlösen und Entscheidungsfinden. Wir haben uns hier aber bewusst auf elementare und spezifische Funktionen beschränkt, zu denen umfassende neuroanatomische bildgebende Untersuchungen vorliegen.

7.2. Kritik an der bisherigen Messung exekutiver Funktionen

Abgesehen von der fraglichen Konstruktvalidität exekutiver Testverfahren, werden meist mit einer Aufgabe gleichzeitig mehrere Komponenten unterschiedlichster Funktionen gemessen. Bereits Donders (1868) hat dem Messproblem kognitiver Funktionen in der sogenannten Chronometrie Rechnung getragen und sich mit den mentalen Vorgänge beschäftigt, die bei einer Aufgabe zwischen der Wahrnehmung eines Reizes und der Reaktion darauf, erfolgen. Er hatte die Idee, dass man unterschiedliche Reiz- Reaktionsexperimente vergleichen könne und einem einfachen Reiz- Reaktions- Experiment eine komplexe Version mit nur einem zusätzlichen Prozess zuordnen könnte. Die Reaktionszeit wäre somit beim zweiten Experiment deutlich verlängert, so dass der Unterschied

zwischen den Reaktionszeiten beider Experimente als die kritische Zeit für den relevanten mentalen Prozess von Donders (1868) interpretiert wurde.

Subtraktionsmethode (Donders)

Der Aufbau eines Experimentes sah folgendermaßen aus:

Auf dem Bildschirm erscheint ein „U“ oder ein „E“. Es gibt eine rechte und eine linke Taste zur Reaktion. Gemessen werden sollen die Komponenten

- a. Entdeckung des Reizes,
- b. Identifikation des Reizes als Buchstabe „U“ oder „E“,
- c. Entscheidung, ob auf rechten oder linken Knopf gedrückt werden muss (Handlungsauswahl),
- d. Zeit, die für das Drücken benötigt wird (motorische Zeit).

Dazu werden 3 Aufgaben konstruiert:

1. Einfache Reaktionsaufgabe: Die Personen sollen immer auf die rechte Taste drücken, egal welcher Buchstabe erscheint.
2. Wahlreaktionszeitaufgabe: Bei der Darbietung von „U“ soll rechts gedrückt werden, bei „E“ soll die linke Taste gedrückt werden.
3. Go/ NoGo Aufgabe: Die Personen sollen nur auf das „U“ reagieren, mit der rechten Taste.

Aus den drei Aufgaben ergeben sich per Addition und Subtraktion von Komponenten drei Gleichungen, wonach für die Identifikation und Handlungsauswahl, also die kognitiven Komponenten, die Reaktionszeit berechnet werden kann.

Hintergrund von Donders (1868) Überlegungen waren zwei Theorien mentaler Abläufe, die Stufentheorie oder „stage theory“ besagt, dass die Verarbeitung mentaler Prozesse streng seriell abläuft und mentale Prozesse sich insofern theoretisch in Einzelschritte zerlegen lassen. Die Annahme der „pure insertion“ geht davon aus, dass die einzelnen Prozesse von einander unabhängig sind und von daher Hinzufügen und Eliminieren eines Verarbeitungsschrittes keinen Einfluss auf die anderen hat. Gerade die zweite Theorie geriet deutlich in die Kritik, da es keinen experimentellen Beweis für diese Annahme gibt. Aber auch die Frage der sich hintereinander aufaddierenden Reaktionszeiten wurde aufgrund von inter- und intraindividuellen Unterschieden, sowie inkonsistenten Untersuchungen kritisiert und vor allem aufgrund der Arbeiten von Külpe (1910) bis in die sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts nicht mehr durchgeführt. Die stage Theorie jedoch wurde gerade Ende der sechziger Jahre von Sternberg (1969) wieder aufgenommen und sogar bis heute in vielen Experimenten übernommen. Insbesondere bildgebende Verfahren arbeiten mit der Idee der Subtraktion, indem

die Hirnaktivität in bestimmten Arealen bei einfachen Reaktionsaufgaben von der Hirnaktivität bei komplexen Aufgaben mit einem zusätzlichen Prozess abgezogen wird. So kann z. B. bei two back Aufgaben im Working Memory auf die kritischen Hirnareale geschlossen werden.

Von daher beruhen einige bildgebende Untersuchungen zu exekutiven Funktionen, auf einer Subtraktionstheorie, andere wiederum nicht. Neuropsychologische Untersuchungen haben in der Regel die Subtraktionstheorie nicht berücksichtigt, wobei gerade dieses in Anlehnung zur Praxis bei der Bildgebung die Konstruktvalidität erhöhen könnte. Unsere Vorstellung, die im nächsten Kapitel weiter konkretisiert wird, ist jedoch, dass mithilfe einer Subtraktion der einfachen Komponente einer Aufgabe von einer anderen schwereren Aufgabe, der wirklich spezifische exekutive Anteil ermittelt werden kann.

8. Eigene Untersuchungen zu exekutiven Funktionen von Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern

8.1. Generelle Ziele, Methodische Überlegungen

Die Befundlage exekutiver Funktionen bei Korsakow Amnestikern und chronisch Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom ist, wie die Erörterungen aus den Vorkapiteln zeigen, nicht eindeutig. Generelles Ziel unserer Studien war demnach, die Frage nach Art und Ausmaß exekutiver Funktionen Alkoholabhängiger mit und ohne Korsakow Syndrom empirisch anzugehen und möglichst genau zu beantworten.

Wenn wir von den bildgebenden Studien ausgehen, so verdichten sich Annahmen, dass durch die Dauer der erhöhten Alkoholzufuhr Änderungen im frontalen Cortex stattfinden, die vorwiegend die weiße Gehirnmasse und axonale Verbindungen betreffen (Pfefferbaum & Sullivan, 2005). Aber auch das dopaminerge Belohnungssystem, verbunden mit dem mesolimbischen Cortex, wird durch die Abhängigkeitsentwicklung von Substanzen verändert, wie verschiedene Untersuchungen zeigen konnten (Braus et al., 2001, Volkow, 2003, Robinson & Berridge, 2003). Von daher liegt eine Dysfunktion in exekutiven Funktionen nahe (Moselhy et al., 2001). Weitere bildgebende Studien zeigten, dass Alkoholabhängige bei Untersuchungsverfahren, die sensitiv für den frontalen Cortex sind, frontale Areale, die Gesunde noch nicht oder gar nicht für die spezifische Aufgabe verwenden, aktivieren (Goldstein et al., 2001, Desmond, et al., 2003, de Rosa et al., 2004, Scheurich, 2005) und von daher ebenfalls Defizite bei exekutiven Funktionen zu erwarten sind.

Die bisherigen Befunde zum Thema exekutive Funktionen und Alkoholabhängigkeit aus neuropsychologischer Sicht sind allerdings inkongruent. Dabei soll hier von Untersuchungen langzeitentgifteter Alkoholabhängiger ausgegangen werden, so dass entsprechende Effekte als alkoholtoxische Langzeiteffekte zu interpretieren sind. Einige Autoren ermittelten in empirischen Arbeiten eine Vielzahl an exekutiven Störungen, gemessen anhand der Halstead

Reitan Battery, mithilfe von fluency Aufgaben, durch WCST, Working Memory Aufgaben, Zahlensymboltest und Mosaiktest aus dem HAWIE-R. Andere wiederum fanden geringe oder gar keine Defizite in diesen Verfahren im Vergleich zu Normalpersonen (s. Kapitel 5 und 6).

Eine Begründung für diese widersprüchlichen Befunde könnte in methodischen Schwächen der Untersuchungsdesigns liegen. Dazu hat Grant (1987, siehe Abbildung 7) bereits frühzeitig die Abhängigkeit der Testleistung bei Alkoholabhängigen von verschiedenen Faktoren erwähnt. Bei den Stichproben der Alkoholabhängigen ist zum einen der neuromedizinische Status von entscheidender Bedeutung, zum anderen können demografische Variablen und soziale Faktoren einen Einfluss auf das Testergebnis neuropsychologischer Funktionen haben. Frühe Untersuchungen haben bezogen auf den neuromedizinischen Status kaum die Frage der zusätzlichen leichten Schädelhirntraumata in der Vergangenheit, bzw. die Vergabe aktueller Medikation berücksichtigt. Oftmals wurde zusätzlicher Drogengebrauch nicht abgefragt oder Personen wurden nicht ausgeschlossen, wenn sie außer Alkohol andere Suchstoffe in der Vergangenheit eingenommen hatten. Die Länge der Abhängigkeitsentwicklung, die Menge an konsumiertem Alkohol, sowie die Zahl der Tage nach Entgiftung sollten unbedingt in die Untersuchung einbezogen werden, wobei insbesondere die Frage der Abhängigkeitsentwicklung schwer zu erheben ist. Personen haben zugehörig zu ihrer Abhängigkeitserkrankung eine Verleugnungstendenz bezogen auf Beginn und Ausmaß der Abhängigkeit, sowie der Menge konsumierter alkoholischer Getränke. Von daher sind Daten zum Trinkverhalten oft nur ungenau zu ermitteln. Alkoholabhängige haben zudem meist längere abstinente Lebensperioden, die z. T. durch Langzeittherapien gekennzeichnet und gesichert sind, andere Perioden sind oft weniger gut erinnerbar, könnten aber zur Remission kognitiver Störungen geführt haben. Nach längerer Alkoholabstinenz besteht ein hohes Potential an Remission von zerstörten Gehirnstrukturen (Mann et al., 1999, Gansler et al., 2000), so dass Alkoholabhängige, die lange Abstinenzphasen in ihrer Alkoholkarriere hatten, unauffälligere kognitive Funktionen aufweisen könnten, als Alkoholabhängige ohne Abstinenzphasen. Dies kann natürlich auch Auswirkungen auf das Ausmass

exekutiver Funktionsstörungen haben. Unter anderem könnte dies aber auch ein Grund dafür sein, dass Korrelationen zwischen Variablen der Abhängigkeitserkrankung wie z. B. Lebenszeitalkoholmenge, Länge der Erkrankung, Alkoholdosis per Trinkepisode und kognitiven Variablen nicht einheitlich gefunden worden sind.

Weiter erscheint es als eminent wichtig, dass demografische Variablen wie Alter, Bildung und generelle Intelligenz kontrolliert werden, wenn es um die spezifische Messung von kognitiven Funktionen geht. Sofern keine Intelligenzmessung vorgenommen wird, kann die Stichprobe einerseits durch Korsakow Patienten konfundiert sein, aber auch durch demente Alkoholabhängige, geistig Behinderte oder Personen mit Schädelverletzungen. Ähnlich notwendig ist eine grundsätzliche Messung von Gedächtnisvariablen, um Korsakow Amnestiker klar von Alkoholabhängigen trennen zu können.

Eine weitere Problematik ergibt sich daraus, wie wir in den Kapiteln zu theoretischen Annahmen und zur Operationalisierung exekutiver Funktionen gezeigt haben, dass die Definition und Messung exekutiver Funktionen in der Literatur unpräzise ist, so dass letztlich nur die Ergebnisse in einzelnen Testverfahren, nicht jedoch die Messung von Einzelfunktionen in Untersuchungen vergleichbar ist.

Ähnlich sieht es mit der Theorienbildung aus, wobei keine spezifische Theorie exekutiver Funktionen bezogen auf die Alkoholabhängigkeit in den meisten Untersuchungen zu finden ist, aufgrund derer Operationalisierungen vorgenommen werden. Gängige Theorien, so z. B. von Robinson & Berridge (2003), Volkow et al., (2003) und Bechara (2003) sind in der Regel noch relativ neu und von daher ohne empirische Prüfung des neuropsychologischen Hintergrundes. Lediglich die Theorie von Ryback (1971) reicht lange zurück und lieferte eine implizite Basis für die meisten Studien mit Alkoholabhängigen. Danach sollen sämtliche kognitive Funktionen mit der Dauer der Abhängigkeitserkrankung defizitär werden, wobei eine zugrundeliegende allgemeine Atrophie aller Gehirnteile in gleichem Maße die Ursache dafür darstellen soll. Meist wurden von daher Kataloge von exekutiven Einzeltests (und

anderen Funktionstests) in Reihe angewendet, um Alkoholabhängige und Gesunde zu vergleichen. Diese Tests variieren jedoch häufig in der Aufgabenschwierigkeit und in der Anforderung an basale Aufmerksamkeits- und Reaktionsfunktionen. Mit anderen Worten, es bleibt fraglich, ob nicht Defizite im Reaktionsvermögen, z. B. der Alertness, oder auch bei Planungstests in visuellen Funktionen o. a. dazu geführt haben, dass die Leistung der Alkoholabhängigen von der der Normalpersonen verschieden geworden ist. Somit hätte man nicht eine exekutive Funktionsstörung, sondern lediglich eine visuelle Prozessierungsstörung oder eine Reaktionszeitverlangsamung gemessen. Die Spezifität der Messung und die Sensitivität der Verfahren stehen von daher in der Kritik.

Bei Korsakow Amnestikern stellt die Frage der Messung exekutiver Funktionen ebenfalls eine Herausforderung dar, weil in der Literatur lediglich auf ein theoretisches Konzept Bezug genommen wird. Gängige Argumentationslinie, z. B. von Parsons (1998) ist, dass die Amnesie der Alkoholabhängigen mit Korsakow Syndrom auf die Läsionen der Mammilarkörper, anterioren und dorsomedialen Thalamuskern zurückzuführen ist, die durch das Ernährungsdefizit und den Mangel an Thiamin bedingt ist, während das präfrontale Defizit sich langsam in Kombination mit der Alkoholabhängigkeit entwickelt hat oder durch prämorbid cerebrale Dysfunktionen entstanden ist. Somit wurde eine zusätzliche frontale Hirnatrophie alkoholtoxischer Genese angenommen, die bei Korsakow exekutive Funktionsdefizite bewirkt. Diese Theorie korrespondiert letztlich mit der Kontinuum – Hypothese von Ryback (1971, s.o.), die auch von einer generellen und diffusen Atrophie alkoholtoxischer Genese ausgeht. Grundlage für diese Theorie ist weiter, dass bei Wernicke Encephalopathie ohne Alkoholabhängigkeit eine Remission der anterograden amnestischen Störung häufig nach einiger Zeit beobachtet werden kann (s. Homewood & Bond, 1999), während diese bei einem Korsakow Syndrom mit Alkoholbeteiligung eher persistiert (s. a. DSM IV- Definition). Kopelman et al., (2001) konnten allerdings zeigen, dass Ergebnisse exekutiver Testverfahren bei Korsakow Amnestikern nicht mit der frontalen Pathologie durch PET korrelieren.

Insofern ist eine theoretische Verankerung der exekutiven Störungen bei Korsakow Syndrom erfolgt, die jedoch nicht hinreichend in Abgrenzung zu anderen Vorstellungen überprüft worden ist.

8.1.1 Theorie zur Frage der exekutiven Funktionen bei Korsakow

Ausgegangen sind wir von der Theorie, dass die Amnesie der Alkoholabhängigen mit Korsakow Syndrom auf Läsionen der Thalamuskern und Mammilarkörper zurückzuführen ist, die durch das Ernährungsdefizit und den Mangel an Thiamin bedingt ist, während das präfrontale Defizit sich langsam in Kombination mit der Alkoholabhängigkeit entwickelt hat. Somit wurde eine zusätzliche frontale Hirnatrophie alkoholtoxischer Genese angenommen, die bei Korsakow exekutive Funktionsdefizite bewirkt. Wir haben uns gefragt, ob nicht andere Erklärungsmöglichkeiten denkbar wären, die den schweren exekutiven Funktionsstörungen bei Korsakow Syndrom eine theoretische Basis geben könnten.

Dazu haben wir neuroanatomische Gesichtspunkte einbezogen, so die Strukturen des Thalamus und des präfrontalen Cortex. Der Thalamus, der bei Korsakow Syndrom erheblich läsiert ist, zeigt weitreichende Verbindungen über reziproke Schleifen zum präfrontalen Cortex (Nieuwenhuys et al., 1991). Die basolaterale limbische Schleife besteht aus Verbindungen vom mediodorsalen Thalamuskern über die Amygdala und einigen Teilen des Basalen Vorderhirns zum dorsolateralen präfrontalen Cortex (Zilles et al., 1998). Der mediale Schaltkreis geht von den Mammilarkörpern aus und projiziert über den mammilar- thalamischen Trakt zu dem anterioren Thalamuskern. Von dort bildet er über den Gyrus cinguli eine reziproke Verbindung zum ventromedialen präfrontalen Cortex. Die Läsionen der thalamischen Kerne könnten via basolateraler und medialer Schleife zu einer funktionellen Störung des dorsolateralen und ventromedialen frontalen Cortex führen, die wiederum exekutive Funktionsstörungen erklären könnten.

Weiter haben wir uns gefragt, ob es bei Korsakow Amnestikern spezifische exekutive Funktionsstörungen gibt, die einem frontalen Areal, bzw. einer

frontalen Schleife zuzuordnen sind. Grundlage hierfür waren verschiedene Arbeiten von Noel et al., (2001c), Beracochea et al., (2005), Harding et al., (2000), Mitchell et al., (2002), die eine Beziehung zwischen anteriorem Thalamuskern und anterograder Gedächtnisstörung fanden. Insofern könnten exekutive Funktionen, die den ventromedialen präfrontalen Cortex betreffen erheblich mehr beeinträchtigt sein, als die des dorsolateralen präfrontalen Cortex.

8.1.1.1 Hypothesen für die Untersuchungen

- Für unsere Untersuchung ergibt sich daraus, dass exekutive Funktionen, bei denen dorsolaterale und ventromediale präfrontale Aktivität nachgewiesen wurden, bei Korsakow Amnestikern beeinträchtigt sein sollten, wobei Unterschiede zwischen der Schwere der exekutiven Beeinträchtigung in Abhängigkeit von betroffenen frontalen Arealen möglich wären. Dabei wäre zu erwarten, dass eher Aufgaben mit Aktivierungen der ventromedialen Anteile des präfrontalen Cortex von Dysfunktionen betroffen sind.
- Die Defizite in exekutiven Funktionen sollten nicht nur im Vergleich zu Gesunden, sondern auch im Vergleich zu Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom auftreten, bei denen keine Zerstörung der frontalen Schleifen zu erwarten ist.
- Weiter sollte es keine Korrelation bei Korsakow Amnestikern zwischen Variablen der Alkoholeinnahme und exekutiven Störungen geben, da die exekutiven Störungen nicht als alkoholtoxische Effekte einer frontalen Atrophie aufzufassen sind.

8.1.2 Theorie zur Frage der exekutiven Funktionen bei Alkoholabhängigen

Bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom folgen wir den Theorien von Bechara (2003) und Robinson et al., (2003, s.o. Kap. Definition und Theorie), die vor allem Veränderungen im ventromedialen präfrontalen Cortex durch die Abhängigkeitserkrankung postulieren. Diese führen vorwiegend zu Störungen in der Inhibition, bzw. zu Impulsivität und zu Problemen in Entscheidungssituationen.

Bechara (2003) erklärte, dass durch das Suchtverhalten aufgrund von Veränderungen im ventromedialen Cortex, Gyrus cinguli und im Bereich der Amygdala „somatic states“ so konstruiert werden, dass langfristige Konsequenzen von Verhalten völlig außer acht gelassen werden („myopia for the future“). Dabei resultiert aus der abnormalen Aktivität der Amygdala eine übermäßig positive Bewertung von drogen- und alkoholbezogenen Stimuli, während die abnormale Aktivität des präfrontalen Cortex u. a. für die Inhibition substanzsuchender Handlungen verantwortlich ist. Neben den Inhibitionsprozessen lassen sich als präfrontale Aktivität Impulsivität und Entscheidungsfindung kognitiv und anatomisch separieren. Frontale Funktionen, die bei Substanzabhängigen beeinträchtigt sein können, hängen mit der Fähigkeit zusammen, automatisierte Handlungen und mentale Repräsentationen in bestimmten Situationen zu unterdrücken. Insofern haben wir sowohl eine mangelnde Inhibition als auch einen defizitären Entscheidungsprozess bei langjährig Alkoholabhängigen zu erwarten. Weitreichende Untersuchungen zur Entscheidungsfindung bei Substanzabhängigen und anderen Erkrankungen sind erfolgt (Bechara et al., 2002a, 2002b, Kim et al., 2006; Dom et al., 2006; Dunn et al., 2006), jedoch wenige zum Verhalten von Alkoholabhängigen. Allerdings konnte in immerhin zwei Untersuchungen die Tendenz von Alkoholabhängigen zur hohen Risikobereitschaft bestätigt werden (Fein et al., 2004; Goudriaan et al., 2005). Zur Theorie von Bechara (2003) bezogen auf die spezifische Theorie exekutiver Funktionen und Alkoholabhängigkeit stehen Untersuchungen noch aus, so dass wir an diesem Punkt ansetzen werden.

8.1.2.1 Hypothesen für die Untersuchung

- Alkoholabhängige zeigen zunächst keine disproportional hohen Defizite in exekutiven Funktionen, da keine Läsionen im Thalamus vorliegen, wie es bei Korsakow Amnestikern der Fall ist. Allerdings erwarten wir aufgrund der bisherigen Untersuchungen, z. B. zu geringem Blutfluss im ventromedialen PFC und neuropsychologischen Untersuchungen zu Entscheidungssituationen, dass sich Alkoholabhängige wie bei Bechara et al., (2002a) im Sinne eines hohen Risikos in Entscheidungssituationen verhalten.
- Die Inhibitionsleistung als weitere exekutive Funktion sollte ebenfalls beeinträchtigt sein, da die Handlungskontrolle bei Alkoholabhängigen reduziert scheint und die Fähigkeit zur Inhibition von Reaktionen ebenfalls mit ventromedialen Cortexregionen zu tun hat.

8.1.3 Operationalisierung der Fragestellungen

Zur Operationalisierung haben wir eine eigene Untersuchungsreihe begonnen, bei der wir uns bemüht haben, die obengenannten Kritikpunkte der Stichprobenkontrolle, sowie der mangelnden Spezifität und Sensitivität der Messung exekutiver Variablen zu vermeiden.

8.1.4 Stichproben

Die klinischen Stichproben stammten aus einer Klinik für Psychiatrie, wobei die alkoholabhängigen Patienten mit und ohne amnestisches Syndrom genügend lange entgiftet waren, um keine Medikation wie Diazepam etc. zur Vorbeugung von Entzugserscheinungen und deliranten Zuständen mehr zu erhalten. Weiter wurde darauf geachtet, dass die Patienten keine Vorgeschichte mit Schädelhirntraumata, schweren Leberzirrhosen etc. vorzuweisen hatten. Die Kontrollgruppen waren alters- und bildungsgematcht und teilweise Patienten einer

neurologischen Klinik, die nicht wegen einer Gehirnerkrankung, sondern aufgrund von Bandscheibenvorfällen etc. behandelt worden waren. Somit befanden sich die zu untersuchenden Personen im gleichen Umfeld. Mit allen Personen wurde eine Untersuchung zur prämorbidem und aktuellen Intelligenz vorgenommen, um solche Effekte in den Stichproben konstant zu halten. Die beiden letzten Untersuchungen zu exekutiven Funktionen bei Alkoholabhängigkeit ohne amnestisches Syndrom wurden mit langzeitentgifteten Alkoholabhängigen durchgeführt, die Patienten einer Langzeittherapiestation waren, sowie mit Kontrollpersonen aus dem normalen Lebensumfeld. Auch bei diesen Stichproben wurde auf dieselben Alters- und Bildungsbedingungen geachtet, sowie eine Gleichverteilung der prämorbidem und aktuellen Intelligenz angestrebt.

8.1.5 Auswahl der Messverfahren

Die Auswahl an spezifischen Verfahren zur Messung exekutiver Variablen erfolgte aufgrund der Existenz von bildgebenden oder funktionellen Untersuchungen, die eine Beziehung zwischen Aufgabe und Aktivierungen eines präfrontalen Areals herstellen konnten. Somit war eine größtmögliche Sensitivität gegeben:

Dorsolateraler Präfrontaler Cortex:

- Arbeitsgedächtnisaufgabe aus der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Zimmermann & Fimm, 1992)
- Working Memory Paradigma mit unterschiedlicher Interferenzkontrolle
- Perseverationen minus Fehler aus dem WCST (Nelson, 1976)
- Phonologische minus kategoriale Wortflüssigkeit
- Intradimensional/ Extradimensional Shift aus der CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)

Ventromedialer und Orbitofrontaler Präfrontaler Cortex:

- Reaktionswechsel aus der TAP (Zimmermann & Fimm, 1992)

- Object Alternation Paradigma
- IOWA Gambling Task (Bechara et al., 2001)

Superior medialer Präfrontaler Cortex:

- Inkompatibilität aus der TAP (Zimmermann & Fimm, 1992)

8.1.6 Auswertung: Subtraktionsmethode

Die Auswertung exekutiver Tests wurde im Sinne der Subtraktionsmethode (Donders, 1868; s. a. Kapitel 7.2.) vorgenommen. Ursprünglich ging es bei dieser Methode um eine Messung von Reaktionszeitkomponenten mehrerer (in der Regel zweier) Aufgaben. Dabei sollen sich diese Aufgaben hypothetisch um genau einen zusätzlichen Prozess unterscheiden, der durch die Subtraktion herausgefiltert werden kann. Diese Methode wurde zwar in der kognitiven Psychologie immer wieder kritisiert, da die Frage ist, ob es einen einfachen hypothetischen Prozess gibt, der zwischen die Reiz – Reaktionskette zu schalten ist, wird aber letztlich heutzutage vor allem in Studien mit bildgebenden Verfahren zur Entdeckung und Isolierung von Aktivierungen in Hirnstrukturen verwendet. Um dem Problem Rechnung zu tragen, dass exekutive Tests immer auch Reaktionszeitmessungen und einfache, nicht exekutive Anteile beinhalten, haben wir Testverfahren mit zwei Varianten gewählt, bei der die einfache Bedingung von der schwierigen Bedingung abgezogen werden konnte. Dabei haben wir die Subtraktionsmethode auch auf andere Komponenten, nicht nur auf Reaktionszeitmessungen ausgeweitet. Beim WCST konnte die Zahl der einfachen Fehler von der Zahl der Perseverationen abgezogen werden, um eine spezifisch exekutive Komponente zu erhalten. In ähnlicher Weise haben wir die Ergebnisse der kategorialen Wortflüssigkeit von der der phonologischen Wortflüssigkeit abgezogen, da speziell die phonologische Wortflüssigkeit mit präfrontalen Arealen assoziiert ist, aber die generelle Wortproduktionsfähigkeit unter Kontrolle zu halten war. Somit war insgesamt sichergestellt, dass der exekutive Anteil der Aufgaben gemessen wurde und jeweils in die Gruppenvergleichsanalyse einging.

Begonnen wurde zunächst mit der ersten Hypothese für die Korsakow Amnestiker, woraus sich eine Untersuchung entwickelte. Danach schlossen sich drei weitere Untersuchungen mit dort ausgearbeiteten Hypothesen für Korsakow Amnestiker und Alkoholabhängige an.

9. Untersuchung 1: Frontale Funktionen bei Korsakow Syndrom und Alkoholabhängigkeit: Kontinuität oder Diskontinuität?¹

9.1. Einleitung

Wie bereits oben beschrieben erscheint die Frage der Gedächtnisfunktionen bei Korsakow Amnestikern aufgrund der klaren Verursachung durch das Thiaminmangelsyndrom und der begleitenden Läsionen im Bereich des Thalamus (s. Harding et al. 2000) durch vielfältige Studien geklärt (zusammenfassend s. Kopelman, 1995). Unklar ist jedoch das Ausmaß und die Funktion frontaler bzw. exekutiver Funktionen bei Korsakow Syndrom, die wir nicht nur in Abgrenzung zu Normalpersonen, sondern auch im Vergleich zu Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom näher untersucht haben (Brokate et al., 2003). Etwas differenzierter fragten wir uns, ob wir überhaupt exekutive Funktionsstörungen beider Gruppen finden würden und ob diese qualitativ und quantitativ vergleichbar oder verschieden voneinander sein würden. Weiter sollte von Bedeutung sein, ob die Defizite spezifischen präfrontalen Arealen des Cortex zuzuordnen sein könnten. Dabei stießen wir auf die Kontinuitätstheorie von Ryback (1971), die seit ihrer Entstehung in der Alkoholismusforschung beliebt ist und letztlich bedeutet, dass Alkoholabhängige mit der Dauer der Abhängigkeit global kognitive Funktionsausfälle erleiden (in neuerer Form bei Parsons, 1998). Insofern wird eine klare Beziehung zwischen dem Abhängigkeitsverlauf und einer kognitiven Degeneration nahe gelegt, die nur durch ganz wenige Untersuchungen belegt wurde (Horner et al., 1999). Allerdings spricht einiges dafür, dass bei Alkoholabhängigen exekutive Funktionsstörungen zu erwarten sind, die mit Dysfunktionen des präfrontalen Cortex zusammenhängen können (Moselhy et al.,

¹ Im Original siehe: Brokate B., Hildebrandt H., Eling P., Fichtner H., Runge K., Timm C. (2003) Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: Continuity or discontinuity? *Neuropsychology* 17: 420–428.

2001), wobei die Befundlage eher nicht eindeutig zu sein scheint und jeweils nur ein Teilbereich von exekutiven Funktionen betroffen ist (Ambrose et al., 2001; Ihara et al., 2000; Noel et al., 2001; Sullivan et al., 2000; Ratti, et al., 2002; Brand et al., 2005) oder auch gar keine Einschränkungen in exekutiven Funktionen gefunden wurden (Krabbendam et al., 2000; Blume et al., 2000).

Gründe für diese erheblich divergierenden Resultate liegen meist an den unterschiedlichen methodischen Voraussetzungen der in die Studie einbezogenen Alkoholabhängigen und des jeweiligen Assessments, auf die bereits im Kapitel 7 und 8 ausführlich eingegangen wurde. Exekutive Funktionen sind immer mit sogenannten Baseline Funktionen, also zugrundeliegenden basalen kognitiven Elementen verbunden. Eine Möglichkeit, den realen Anteil der spezifischen Funktion zu messen, bedeutet sowohl einen Test für die Baseline Funktion als auch möglichst spezifische Tests für Anteile exekutiver Funktionen zu verwenden. Eine andere von uns bevorzugte Methode geht von der Subtraktion einer einfachen globalen Aufgabe von einer komplexen exekutiven Aufgabe aus, wobei dies in Anlehnung an die Theorie von Donders (1868, s. Kapitel 7 und 8) erfolgen soll. Bezogen auf den WCST lassen sich die nicht spezifischen Fehler von den Perseverationen, die als spezifisch für exekutive Funktionsstörungen gelten, subtrahieren (Stuss et al., 2000). Bei der Wortflüssigkeit ist davon auszugehen, dass die phonologische Flüssigkeit eine frontale Komponente, nämlich die strategische Suche beinhaltet, sowie eine nicht frontale Komponente, der lexikalische Zugriff. Insofern lässt sich der lexikalische Zugriff als kategoriale Wortflüssigkeit von der phonologischen Wortflüssigkeit abziehen, um den realen exekutiven Anteil zu extrahieren. Weiter gibt es zwei exekutive Aufgaben, die recht spezifisch exekutive Funktionen messen können und bei denen eine Subtraktionsmöglichkeit gegeben ist. Eine dieser Aufgaben ist das Delayed Alternation Paradigma (DA), bei der ein motorischer und mentaler Wechsel gefordert wird und bei der automatisierte Antworten gehemmt werden müssen (Oscar- Berman et al., 1982; Oscar- Berman et al., 1985). In Tierversuchen wurde gefunden, dass bei Läsionen des ventromedialen präfrontalen Cortex die Delayed Alternation Aufgabe nicht mehr ausgeführt werden kann (Pribram, 1987). Gold et al., (1996) konnten dieses Ergebnis in einer fMRI Studie bei gesunden

Kontrollpersonen bestätigen. Die einfache Wechselbedingung kann von der schweren Inhibitionsbedingung abgezogen werden. Die zweite Aufgabe ist das Delayed Response Paradigma (DR), das im Wesentlichen als Arbeitsgedächtnisparadigma verstanden werden kann. Es erfordert bei einer kurzzeitigen Repräsentation eines Stimulus das Halten dieses Stimulus im Kurzzeitspeicher und in der schwierigen „two back – Bedingung“ eine Reaktion, wenn der gezeigte Stimulus gleich dem vorletzten ist. Dabei ist insbesondere im „delay“, also in der Verzögerung, die Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Primaten (Goldman –Rakic, 1995; Oscar-Berman, 1994) und beim Menschen (Braver et al., 1997; Callicott et al., 1999; Kammer et al., 1997) nachgewiesen. Subtrahiert man die Leistung der „one back Bedingung“ von der der „two back - Bedingung“, so wird speziell der exekutive Aspekt gemessen.

Ziel unserer Untersuchung war dann, eine systematische Untersuchung von Gedächtnis- und exekutiven Funktionen bei Korsakow und Alkoholabhängigkeit vorzunehmen. Dabei wurden Personen, deren Werte bei den Intelligenzverfahren eine Standardabweichung über oder unter dem Mittelwert lagen, aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Maßgebend für die erste Untersuchung waren drei Hypothesen:

1. Nach der Kontinuumtheorie von Ryback (1971) sollten Personen mit Korsakow Syndrom und Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom in Funktionen des Gedächtnisses und exekutiver Art beeinträchtigt sein, wobei die Länge der Alkoholabhängigkeit mit der Schwere der Defizite bei beiden Gruppen korrelieren sollte.
2. Die von uns so genannte „eingeschränkte Kontinuumtheorie“ geht davon aus, dass bei Korsakow Amnestikern aufgrund des Thiaminmangels spezifische Läsionen der anterioren und mediodorsalen Thalamuskern und der Mammilarkörper zu einer disproportionalen Gedächtnisstörung mit fast vollständiger anterograder und retrograder Amnesie im Vergleich zu Alkoholabhängigen und Gesunden führen. Zusätzlich sollte eine frontale Atrophie des Cortexes bei Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern als Folge alkoholtoxischer oder präorbider Effekte eine qualitativ ähnliche Einschränkung exekutiver Funktionen im Vergleich zu Gesunden bedeuten.

3. Die fronto- thalamische Netzwerktheorie nimmt für die Gedächtnisleistung aufgrund neuropathologischer Veränderungen des Thalamus bei Korsakow Syndrom Gedächtnisstörungen an, die wie in der eingeschränkten Kontinuumtheorie disproportional schlechter sind als bei Alkoholabhängigen. Ausgehend von den zwei limbischen Schaltkreisen, mit denen die Thalamuskern verbunden sind, werden präfrontale Funktionsbeeinträchtigungen angenommen. Der mediale Schaltkreis geht von den Mammilarkörpern aus und projiziert über den mammilar- thalamischen Trakt zu dem anterioren Thalamuskern. Von dort bildet er über den Gyrus cinguli eine reziproke Verbindung zum ventromedialen präfrontalen Cortex. Die basolaterale limbische Schleife zeigt, dass der mediodorsale Thalamuskern über die Amygdala und einige Teile des Basalen Vorderhirns mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex verbunden ist. Bei Korsakow Syndrom wird also erwartet, dass aufgrund der Läsionen der Thalamuskern korrespondierend erhebliche Funktionsausfälle im dorsolateralen und ventromedialen präfrontalen Cortex auftreten, die dann zu disproportional schweren exekutiven Dysfunktionen führen. Bei Alkoholabhängigen erwarteten wir von daher keine vergleichbare Gedächtnisstörung und eher keine Störung in exekutiven Funktionen, da der Thalamus keine Läsionen aufweist.

9.2. Methoden

Unsere Stichproben bestanden aus 26 Korsakow- Amnestikern, 25 Alkoholabhängigen ohne Amnesie und 24 Kontrollpersonen, die sich zum Zeitpunkt des Assessments in einer psychiatrischen oder neurologischen Klinik befanden. Die Alkoholabhängigkeit wurde wie in anderen Untersuchungen durch den ICD 10 diagnostiziert, wobei die Alkoholabhängigen die Diagnose F10.2, die Korsakow Patienten die Diagnose F10.6 erhielten. Weiter wurden somatische Kriterien, wie Blickrichtungsnystagmus, Ataxie, Gleichgewicht und Minderernährung gemäß Caine et al., (1997) für die Stichprobe der Korsakow

Amnestiker verwendet, um eine klare eindeutige Diagnose zu bekommen. Parameter des Trinkverhaltens, der Länge der Alkoholabhängigkeit und biografische Details wurden durch ein halbstrukturiertes Interview und die Sichtung der Krankengeschichte ermittelt. Die Kontrollpersonen waren Patienten der Neurologischen Klinik und wurden wegen einer peripheren Facialparese oder eines Bandscheibenvorfalles behandelt, wobei eine weitere Gehirnerkrankung durch eine MRT Untersuchung ausgeschlossen wurde. Die Schmerzbehandlung erfolgte im Wesentlichen durch eine Medikation mit Paracetamol.

Alle drei Gruppen wurden zuerst mithilfe der Subtests 3 und 4 aus dem Leistungsprüfsystem (LPS, Horn, 1983) zur Messung der aktuellen logisch abstrakten Denkfähigkeit, sowie des Mehrfachwahl Wortschatztests (MWT, Lehrl et al, 1991) untersucht, wobei damit der passive Wortschatz ermittelt wurde. Personen mit T- Werten unter 40 und über 60 wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Gedächtnisleistung wurde mithilfe des California Verbal Learning Tests (CVLT, deutsche Fassung nach Ilmberger, 1988) untersucht, weiter wurde der Alterness Test aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung administriert, um die einfache Reaktionsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit unter Warnreizbedingungen zu erhalten. Eine detaillierte Beschreibung der Stichproben ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Beschreibung der Patientengruppen

	Korsakow Syndrom N = 17	Alkoholabhängige N = 23	Kontrollpersonen N = 21
Frauen/ Männer	4 / 13	7 / 16	13 / 8
Alter in Jahren*	54.71 (M) 10.11 (SD)	52.43 (M) 9.40 (SD)	57.43 (M) 8.96 (SD)
Schuljahre*	9.47 (M) 0.51 (SD)	9.35 (M) 0.88 (SD)	9.67 (M) 1.20 (SD)
Jahre der Alkohol- abhängigkeit^o	21.29 (M) 9.44 (SD)	16.22 (M) 8.12 (SD)	
NMR			NMR
Ataxie, Opto- kinetischer Nystagmus, Vestibuläre Störungen	vorhanden	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
MWT Intelligenz (T-Wert)*	52.29 (M) 6.91 (SD)	50.65 (M) 8.34 (SD)	55.90 (M) 10.00 (SD)
LPS Intelligenz (T-Wert)*	46.85 (M) 6.10 (SD)	48.48 (M) 3.60 (SD)	50.47 (M) 5.92 (SD)
TAP Alertness ohne Warnton (Reak- tionszeit in ms)*	368.83 (M) 216.64 (SD)	278.29 (M) 87.09 (SD)	277.71 (M) 80.54 (SD)
TAP Alertness mit Warnton (Reak- tionszeit in ms)*	374.54 (M) 184.01 (SD)	282.79 (M) 107.87 (SD)	273.19 (M) 58.44 (SD)

*Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in einer univariaten Varianzanalyse ($p > 0.05$).

^o Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in einem zweiseitigen t- Test ($p > 0.05$).
Abkürzungen: M: Mittelwert , SD: Standardabweichung

Die Messung der spezifischen exekutiven Funktionen erfolgte mithilfe folgenden Assessments:

Der Untertest Arbeitsgedächtnis aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1992) wurde für die Messung der Delayed Response verwendet. Dabei wurde eine one Back Bedingung und eine two back Bedingung mit insgesamt 100 Durchgängen administriert. Fehler, Auslassungen

und Reaktionszeitmediane wurden bestimmt, wobei jeweils die Parameter der einfachen Aufgaben von denen der schweren Aufgabe subtrahiert wurden.

Die Aspekte der Delayed Alternation wurde durch den Untertest Reaktionswechsel aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1992) zu messen gesucht. Bei der Aufgabe Reaktionswechsel werden links oder rechts auf einem Computerbildschirm gleichzeitig ein Buchstabe und eine Zahl präsentiert. Die Person hat jeweils eine linke und eine rechte Taste zur Verfügung, wobei in einer einfachen Reaktionsbedingung zunächst die Taste auf der Seite gedrückt werden soll, wo sich die Zahl befindet, in der spezifischen Reaktionswechselbedingung geht es darum, abwechselnd auf der Seite die Taste zu drücken, auf der sich die Zahl befindet, dann auf der Seite, auf der sich der Buchstabe befindet und so über insgesamt 100 Durchgänge fortzufahren. Die Aufgabe besteht in einem gleichzeitigen mentalen und motorischen Wechsel, wobei die Hauptanforderung der Aufgabe bedeutet, in der komplexen Bedingung den unwillkürlichen motorischen Handwechsel zu hemmen.

Die kognitive Flexibilität als Funktion der exekutiven Kontrolle von mentalen Repräsentationen wurde mithilfe des WCST (modified Wisconsin Card Sorting Test, Nelson, 1976) operationalisiert, wobei diese Version computerisiert vorgegeben wurde und 48 Durchgänge hat (Lineweaver et al., 1999). Dabei werden die Personen aufgefordert, Karten jeweils nach bestimmten Kategorien zu sortieren, die sie selbst herausfinden sollen. Dabei können sie mit einer selbstgewählten Kategorie beginnen. Nach 6 erfolgreichen Durchgängen wird auf dem Bildschirm eingeblendet: „Die Regel hat sich geändert!“, so dass ein Hinweis auf die neue Regel gegeben wird. Die Zahl der Fehler wird von den Perseverationen subtrahiert und geht in die Analyse ein.

Die phonologische und kategoriale Wortflüssigkeit konnte durch den Untertest 6 des Leistungsprüfsystems, mit der Nennung von Wörtern zu den verschiedenen Buchstaben, sowie durch die Nennung von Tieren in jeweils einer Minute ermittelt werden.

Die statistischen Analysen erfolgten anhand der Abfolge: 1. Gruppendifferenzen in logisch abstrakter Denkfähigkeit und in prä-morbider Intelligenz, sowie

Reaktionsfähigkeit und Gedächtnisleistung wurden mithilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. 2. Die Daten der exekutiven Variablen wurden durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnet, wobei die Baseline Bedingung und die spezifische Bedingung als Within- Faktoren, während für die individuellen Gruppendifferenzen Subtraktionsscores verglichen wurden. Nach den beiden Kontinuum Theorien wird eine Interaktion zwischen Gruppe und Bedingung erwartet, ebenso post hoc Differenzen zwischen einer oder beider Gruppen von Alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die fronto- thalamische Netzwerktheorie sagt lediglich Differenzen zwischen den Korsakowpatienten und den beiden anderen Gruppen vorher. 3. Eine Korrelationsanalyse (nichtparametrische Spearman Rho Koeffizienten) zwischen der alkoholspezifischen Variable Länge der Abhängigkeitserkrankung und den Gedächtnisvariablen und exekutiven Variablen sollte weitere Informationen über die Kontinuum Theorie liefern.

9.3. Ergebnisse

Bedeutsam für die Resultate war zunächst, dass nach der Analyse der Intelligenzvariablen verschiedene Personen aus den Stichproben ausgeschlossen wurden und insgesamt 17 Korsakow Amnestiker, 23 Alkoholabhängige und 21 Kontrollpersonen in die endgültige Analyse eingingen. Diese Personen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich logischer Abstraktion, passivem Wortschatz, Reaktionszeit und Bildung, die Alkoholabhängigen und Korsakow Patienten hatten eine gleich lange Karriere der Abhängigkeit. Die Korsakow Amnestiker zeigten bezüglich der Gedächtnisfunktionen eine erheblich reduzierte signifikant unterschiedliche Leistung im Vergleich zu Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen (siehe Tabelle 4). Die Gruppe der Alkoholabhängigen liess sich von der Gruppe der Korsakow Patienten anhand des Lerndurchgangs 5 vollständig differenzieren, die Alkoholabhängigen erzielten 10 – 16 Wörter, die Korsakow Patienten lernten 3 bis 9 Wörter.

Tabelle 4: Ergebnisse des California Verbal Learning Tests

	Korsakow Syndrom (n=17)		Alkoholabhängige (n=23)		Kontrollpersonen (n=21)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Mittlere Lernmenge in den Durchgängen 1 bis 5 **	5.62	1.67	10.65	1.66	10.61	2.09
Lerndurchgang 5 **	6.35	2.52	12.70	1.72	12.71	2.53
Kurzfristiger freier Abruf nach Präsentation der Interferenzliste (SFR) **	3.88	3.02	10.83	2.74	10.81	3.53
Kurzfristiger gestützter Abruf nach Präsentation der Interferenzliste (SCR) **	6.53	3.24	11.48	2.50	12.33	2.46
SCR – SFR **	2.65	2.18	0.65	1.85	1.52	1.86
Perseverationen, Lerndurchgänge ** ^o	3.06	2.82	7.65	4.66	4.43	4.88
Rekognitionsdiskrimination **	86.63	12.42	96.44	4.74	96.75	3.42

** Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in einer univariaten Varianzanalyse ($p > 0.01$).

Abkürzungen: M: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Zu den exekutiven Funktionen: die Wortflüssigkeit differierte zwischen den Gruppen [$F(2,57) = 1,573, p = .000$] aufgrund der geringen Leistung der Korsakow Amnestiker, die Interaktion von Gruppe und Art der Wortflüssigkeit war nicht signifikant [$F(2,57) = 0.862, p = .428$]. Von daher wurde im Einzelvergleich deutlich, dass eine Gruppe mehr als die anderen beeinträchtigt war. Beim WCST zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen [$F(2,58) = 38.245, p = 000$], wobei die Interaktion der Gruppe mit Art der Fehler nicht signifikant war [$F(2,58) = 0.123, p = .884$]. Der Gruppeneffekt war wieder auf die defizitäre Leistung der Korsakow Amnestiker zurück zu führen, wie die Einzelanalysen zeigten.

Bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten sich klare signifikante Unterschiede und Interaktionseffekte für die Aufgabenbedingung und Gruppe: Reaktionszeit: Gruppe X Bedingung: $F(2,58) = 65.648, p = 000$; Fehler: Gruppe X Bedingung: $F(2,58) = 10.918, p = 000$; Auslassungen: Gruppe X Bedingung: $F(2,58) = 5.887, p = 005$. Korsakow Amnestiker zeigten von daher ein disproportional Defizit in allen drei Variablen der Arbeitsgedächtnisaufgabe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

Bei der Reaktionswechsellaufgabe, die die delayed alternation repräsentieren sollte, ergaben sich ähnliche Muster für die Korsakow Amnestiker: Interaktionseffekte für die Aufgabenbedingung und Gruppe: Reaktionszeit: Gruppe X Bedingung: $F(2,58) = 5.574$, $p = .007$; Fehler: Gruppe X Bedingung: $F(2,58) = 8.177$, $p = .001$; Richtige (hits): Gruppe X Bedingung: $F(2,58) = 11.661$, $p = .000$. Die Einzelvergleiche zeigten, dass die Korsakow Amnestiker und die Alkoholabhängigen in der Fehlerzahl und Zahl der Richtigen signifikant von der Kontrollgruppe abwichen: (Korsakow Amnestiker: Fehler: $p = .000$, Richtige: $p = .000$; Alkoholabhängige: Fehler: $p = .037$, Richtige: $p = .029$). Die Differenzwerte der Fehler war bei Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern nicht unterschiedlich, jedoch die Zahl der Richtigen, die mit $p = .020$ für die Alkoholabhängigen höher war. Dies zeigte die Tendenz der Korsakow Amnestiker bei der Aufgabe Handlungen zu perseverieren, denn die Fehler werden nacheinander nicht verdoppelt, sondern die Zahl der Richtigen verringert sich.

Die Länge der Alkoholabhängigkeit korrelierte nicht mit dem Gedächtnis oder mit den Differenzwerten aus dem WCST und der Wortflüssigkeit. Allerdings zeigten sich Korrelationen zwischen den Reaktionswechsel- und Arbeitsgedächtnisaufgaben und der Länge der Abhängigkeit. (Reaktionswechsellaufgabe: Erhöhung der Reaktionszeit: $r = .482$, $p = .002$; Erhöhung der Fehler: $r = .436$, $p = .005$; Verringerung der Richtigen: $r = .459$; $p = .003$), (Arbeitsgedächtnis: Erhöhung der Fehler: $r = .320$, $p = .047$; Auslassungen: $r = .352$, $p = .028$).

Bei einer post- hoc Analyse zeigte sich, dass die Alkoholabhängigen von der Kontrollgruppe signifikant in der phonologischen Wortflüssigkeit verschieden waren, nicht jedoch die Alkoholabhängigen von den Korsakow Amnestikern. Bei der kategorialen Wortflüssigkeit ergab sich ein völlig anderes Bild: die Alkoholabhängigen zeigten keine Differenz zu den Kontrollpersonen, waren aber signifikant besser als die Korsakow Amnestiker. Dies würde tendenziell für eine geringere phonologische Wortflüssigkeit bei Alkoholabhängigen sprechen. Für den WCST wurde post hoc die Zahl der Kategorien ausgewertet, die für Korsakow Amnestiker signifikant geringer war, als für Alkoholabhängige,

allerdings aber auch für Alkoholabhängige geringer als für Kontrollpersonen. Bei der Reaktionswechsellaufgabe waren die Zahl der Fehler und Richtigen für die Alkoholabhängigen signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe, was eine Beeinträchtigung der Alkoholabhängigen nahe legt.

Tabelle 5: Vergleiche der Mittelwerte dreier Gruppen bezogen auf die exekutiven Tests mit der Subtraktionsmethode

	Korsakow Syndrom (n=17)		Alkoholabhängige (n=23)		Kontrollpersonen (n=21)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Working memory						
Reaktionszeiten**	442	343	172	172	182	237
Fehler**	17,70	20,10	3,50	4,20	2,00	4,70
Auslassungen**	6,06	4,28	2,80	2,10	3,50	2,80
Alternate response						
Reaktionszeiten**	1309,5	897	751	771,4	516	272
Richtige**	5,18	1,57	29,20	25,17	42,10	9,00
Fehler**	22,06	1,57	11,60	16,40	3,80	4,80
Modified Wisconsin Card Sorting Test						
Perseverationen- Fehler	-6,88	13,24	-6,17	4,66	-5,62	3,51
Word fluency						
Phonologische – Kategoriale	38,1	5,37	35,94	6,20	38,71	5,37

Abkürzungen: M: Mittelwert , SD: Standardabweichung

** Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab signifikante Interaktionseffekte. ($p < .01$). Im post-hoc Testen zeigte sich, dass der Interaktionseffekt auf die geringeren Leistungen der Korsakow Amnestiker zurückzuführen war. Der Signifikanzwert zwischen Kontrollgruppe und Korsakow Amnestikern war sehr hoch, wenn man den t- Test für die Differenzwerte in die Berechnung einbezog. ($p < 0.02$). Bei den Variablen „alternate response errors“ und „alternate response hits“ unterschieden sich die Alkoholabhängigen auch von der Kontrollgruppe. ($p = 0.037$, bzw. $p = 0.029$).

9.4. Diskussion

Für die Interpretation der Resultate war zunächst die Gedächtnisleistung von Bedeutung. Die Ergebnisse im CVLT entsprachen den Studien von Delis et al. (1991) für die Korsakow Amnestiker und von Bondi et al., (1998) für die Alkoholabhängigen. Der Vergleich der Variablen des CVLT zeigte, dass der fünfte Lerndurchgang die höchste Selektivität erzielte und Korsakow Amnestiker

von Alkoholabhängigen separieren konnte. Die Länge der Abhängigkeit korrelierte nicht mit dem Ergebnis der Gedächtnisvariablen. Da die generelle Kontinuumtheorie (Ryback, 1971, Parsons, 1998) eine kontinuierliche Verschlechterung der Gedächtnisleistung in Abhängigkeit von der Länge des dauerhaften Konsums postuliert, würde man eine Korrelation zwischen Dauer der Alkoholabhängigkeit und Gedächtnisvariablen erwarten. Da dies nicht mit unseren Daten übereinstimmt, kann die generelle Kontinuumtheorie von der weiteren Diskussion ausgeschlossen werden.

Die eingeschränkte Kontinuumtheorie postuliert eine spezifische Sensitivität der frontalen Funktionen für neurotoxische Effekte des Alkohols (Moselhy et al., 2001, Noel et al., 2001, Tarter, 1975). Um solche Effekte zu untersuchen, haben wir die basalen Funktionen von den spezifischen exekutiven Funktionen subtrahiert, wobei die meisten untersuchten Variablen nicht die eingeschränkte Kontinuumtheorie unterstützten. Zum einen zeigten die Korsakow Amnestiker in so gut wie allen exekutiven Variablen disproportionale Defizite im Vergleich zu Alkoholabhängigen, zum anderen gab es kaum statistisch signifikante Differenzen zwischen Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen. Drittens zeigten sich nur bei einigen exekutiven Variablen Korrelationen zwischen der Länge der Abhängigkeit, so dass wir letztlich keinen schlüssigen Beweis für die eingeschränkte Kontinuumtheorie sehen. Es gibt eher ein genuines Muster für Korsakow Amnestiker mit disproportional beeinträchtigten exekutiven Funktionen.

Speziell in der Gedächtnisforschung wird zwischen den Gedächtnisstörungen von Korsakow Amnestikern und den frontalen Störungen deutlich getrennt (Hunkin & Parkin, 1993, Squire, 1982, Stanhope et al., 1998). Dies würde implizieren, dass die neurotoxischen Folgen des Thiamindefizits auf thalamische und subthalamische Strukturen beschränkt sind und nur in Beziehung zu den Gedächtnisfunktionen stehen, während die frontale Störung separat zu betrachten ist. Die Befundlage zu diesem Thema ist inkonsistent. Joyce & Robbins (1991) fanden eine Beeinträchtigung der Korsakow Amnestiker in einer Planungsaufgabe, aber nur ein geringes Arbeitsgedächtnisdefizit, während Wiegersma et al., (1991) keine Beeinträchtigung in einer subjektiven

Punktordnungsaufgabe berichteten. Mayes et al., (1997) zeigten auf der anderen Seite, dass ein frontales Defizit mit einem Arbeitsgedächtnisdefizit einhergeht. Bei einer random Zahlengenerationsaufgabe mit Korsakow Amnestikern konnten Pollux et al., (1995) zeigen, dass diese zwar eine geringere Anzahl an Zahlensequenzen bearbeiteten, jedoch die Gedächtnissuche und die Handlungsflexibilität unbeeinträchtigt war. Bei Leng & Parkin (1988) waren Korsakow Amnestiker beeinträchtigt im WCST, aber nicht in einer kognitiven Schätzaufgabe, jedoch konnten Brand et al., (2003) zeigen, dass kognitives Schätzen bei Korsakow Amnestikern erheblich gestört ist. Inkonsistente Resultate wurden ebenfalls im Zusammenhang mit dem Kontextgedächtnis berichtet. Die meisten Untersuchungen zeigten jedenfalls, dass die Korrelation zwischen Gedächtnisleistungen und exekutiven Funktionen bei Korsakow Amnestikern schwach sind (Hunkin & Parkin, 1993; Hunkin et al., 1994, Parkin et al., 1990, Stanhope et al., 1998).

Im Kontrast dazu haben wir ein klares Defizit von Korsakow Amnestikern in exekutiven Funktionen gefunden, wobei wir durch die methodische Korrektur der Subtraktionsmethode potentielle Unterschiede in basalen Funktionen ausgeschlossen haben. Da bei der Messung von exekutiven Funktionen immer auch basale Reaktionen mituntersucht werden, liegt eine Stärke unserer Studie darin, diese Funktionen zu eliminieren.

Unserer Studie zeigte ebenfalls eine signifikante aber eher leichte Beeinträchtigung im Delayed Alternation bei Alkoholabhängigen, wobei die Scores dieser Skalen mit der Dauer der Abhängigkeit korrelierten, ebenso wie die two back Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Delayed Alternation bedeutet einen flexiblen Wechsel zwischen Regeln und Responses her zu stellen und automatisierte Reaktionen zu inhibieren (Oscar-Berman et al., 1982, Oscar-Berman & Bonner, 1985). In Tierversuchen zeigte sich diese Aufgabe als sensitiv für den ventromedialen präfrontalen Cortex (Oscar-Berman et al., 1991; Pribram, 1987), ein Resultat, das in Bildgebungsstudien mit Personen, die frontale Läsionen erlitten (Freedman et al., 1998) und mit Gesunden (Gold et al., 1996) repliziert worden ist. Im Kontrast dazu beruhen die Wortflüssigkeit, (Callicott et al., 1999, Kammer et al., 1997), die

Perseverationen im WCST (Stuss et al., 2000) und die two back Arbeitsgedächtnisaufgabe zum großen Teil auf Prozesse im lateralen oder superioren medialen frontalen Cortex. Die Sensitivität des ventromedialen Cortex für den Prozess der Abhängigkeitserkrankung wird seit kurzem umfassend diskutiert, wobei die Arbeiten von Bechara et al., (2000, 2001) den Lernprozess des kurz- und langfristigen Belohnungslernens in den Vordergrund der Betrachtung rücken. Der ventromediale frontale Cortex scheint bei der Herstellung kognitiver Sets involviert und hat viele Verbindungen zu Arealen, die für die emotionale Kontrolle von Verhalten verantwortlich sind (MacLeod et al., 1998, Rolls, 2000). Unsere Arbeit zeigt, dass möglicherweise die Länge der Alkoholabhängigkeit einen Effekt auf den ventromedialen präfrontalen Cortex hat und von daher die eingeschränkte Kontinuumtheorie zum Teil gelten kann.

Zwei Punkte sind noch wichtig zu erwähnen, der erste betrifft die Exklusion von 9 Korsakow Amnestikern wegen geringer logisch abstrakter Denkfunktionen. Dies könnte sicher das Resultat verändern und besonders die Kontinuumtheorie beeinflussen, allerdings haben die Korsakow Amnestiker, die aus der Studie ausgeschlossen wurden, eher einen geringen sozio-ökonomischen Status, so dass aus diesen Gründen die logische Denkfähigkeit geringer als der Durchschnittswert der Population war (Curran et al., 1999; Linsky, Straus & Colby, 1985). Der zweite Aspekt betrifft die signifikanten Differenzen zwischen Alkoholabhängigen und der Kontrollgruppe im Bereich der Kategorien des WCST, der phonologischen Wortflüssigkeit und der einfachen Reaktionswechselfrage. Man könnte zwar argumentieren, dass dies z. T. der Kontinuumtheorie entspricht, allerdings haben wir keinerlei signifikante Differenz zwischen diesen beiden Gruppen in sämtlichen Gedächtnis- und Arbeitsgedächtnisaufgaben gefunden.

Abschließend gehen wir davon aus, dass Personen mit Korsakow Syndrom disproportional beeinträchtigt sind, bezogen auf Gedächtnisfunktionen und exekutive Funktionen, während die Alkoholabhängigen nur in der delayed alternation beeinträchtigt waren. Weitere Untersuchungen werden benötigt, um dieses Defizit näher zu untersuchen und die Beziehung zu Craving und Abhängigkeitserkrankung aufzuzeigen.

10. Untersuchung 2: Working Memory, Inhibition und Interferenz bei Korsakow Syndrom und Alkoholabhängigkeit 2

10.1. Einleitung

Mit unserer zweiten, hier vorliegenden Untersuchung, beabsichtigten wir die offen gebliebenen Themen zur Alkoholabhängigkeit aus der ersten Untersuchung zu beantworten (Brokate et al., 2003, Hildebrandt et al., 2004). Wir stellten uns daher die Frage, ob sich die mangelnde Inhibitionsleistung bei Alkoholabhängigen replizieren lässt und ob Alkoholabhängige grundsätzlich in der Lage sind, Arbeitsgedächtnisleistungen zu erbringen.

Der theoretische Hintergrund für unsere Arbeit liegt in den Konzepten von Norman & Shallice (1980), Baddeley (1986, 1992) und denen aus der Jonides Arbeitsgruppe (Smith & Jonides, 1998; Jonides et al., 2000). Norman & Shallice (1980) haben frühzeitig vom Konzept exekutiver Funktionen gesprochen und die Funktionen als Teil eines Kontrollsystems für Handlungen beschrieben. Sie differenzierten zwischen einem „low-level“ System, das sogenannte „contention scheduling“, das automatisierte Routinereaktionen kontrolliert und meist unbewusst abläuft und einer „high-level“ Funktion, dem „supervisory attention system“, das bei unerwarteten Situationen oder Problemen die Handlungen steuert. Baddeley (1986) begann später seine Theorie des „Working Memory“ zu entwickeln, bei der ebenfalls ein „low-level“ – System, nämlich die „slave systems“ hierarchisch unter dem „high-level“ System, der „central executive“ stehen, wobei Baddeley (1992) vorschlug, dass seine zentrale Exekutive dem Supervisory Attentional System von Norman & Shallice entspricht.

Inhaltlich betrachtet geht es bei der zentralen Exekutive um das aktive Manipulieren und um die aktive Fehler- und Handlungskontrolle, während die

² Im Original siehe: Hildebrandt, H., Brokate, B., Eling, P., Lanz, M. (2004). Executive functions, but not working memory, are impaired after long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology*, 18, 203- 211.

Working Memory Funktion eher einen Speicher enthält, der kurzfristig Inhalte speichert, die für die Person in Zukunft wichtig werden könnten. Paradigmatisch lassen sich die Unterschiede leicht an Verfahren wie dem Stroop Test und dem Delayed Response Paradigma erläutern. Der Stroop Test stellt keine Anforderungen an eine Speicherung im Working Memory, denn sämtliche Informationen sind dauerhaft die gleichen. Bei der Delayed Response Aufgabe hingegen hat eine Personen sich daran zu erinnern, welche von zwei Alternativen zur Zeit relevant ist, eine Inhibition von Antworttendenzen ist nicht erforderlich, sondern vorwiegend eine Informationsspeicherung. Die Arbeiten von Smith & Jonides (1998) und Jonides et al., (2000) gehen davon aus, dass Working Memory auch auf Elemente exekutiver Funktionen zurückgreift. Sie analysierten exekutive Funktionen, indem sie ein target set von 4 Buchstaben präsentierten, ein Retentionsintervall einfügten und danach einen Buchstaben darboten, bei dem gefragt wurde, ob er Teil des target sets war oder ob nicht. Bei einer längeren Serie von Durchgängen kamen Buchstaben probes vor, die nicht im target set vorhanden waren, jedoch in einem vorherigen target set erschienen sind. Diese probes hatten einen hohen Grad an Familiarität, Ähnlichkeit oder Bekanntheit, so dass die Personen leicht dazu geneigt waren, hier positiv zu antworten. Das Experiment von Jonides et al., (2000) zeigt demnach einen Konflikt zwischen konkurrierenden Antworten auf, der durch interference resolution beantwortet werden muss. Interference in einer Working Memory Aufgabe scheint aber nach gängigen bildgebenden Studien etwas anderes zu sein als interference resolution in einer response inhibition Aufgabe. Offenbar wird bei interference resolution in einer delayed alternation Aufgabe eher der anteromediale Teil des präfrontalen Cortex aktiviert (Gold et al., 1996), während bei der interference resolution der working memory Aufgabe (n-back) der dorsolaterale präfrontale Cortex aktiviert wird (Braver et al., 1997, Kammer et al., 1997).

Interessant und wichtig für die Untersuchung mit Alkoholabhängigen ist, dass in drei Untersuchungen mit Alkoholabhängigen eine Dissoziation zwischen Working Memory Leistung und Response Inhibition nachgewiesen werden konnte, in dem Sinne, dass die Arbeitsgedächtnisleistung ungestört ist, jedoch die Inhibitionsleistung beeinträchtigt ist. Zunächst untersuchten Pfefferbaum et al.,

(2001) Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom und Kontrollpersonen mit einer räumlichen Two back Aufgabe und fanden, dass beide Gruppe in der Lage sind, das gleiche Schwierigkeitslevel an Aufgaben zu erfüllen, auch wenn unterschiedliche Gehirnaktivitäten in den Gruppen gemessen worden sind. Eine ähnliche Studie von Ambrose et al., (2001) zeigte, dass bei einer kombinierten Aufgabe zum delayed Alternation mit wachsender Anforderung an die Working Memory Leistung ein signifikantes Defizit der Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden auftrat. Allerdings ergab sich kein klarer Effekt der wachsenden Working Memory Anforderung. Brokate et al., (2003) fanden ebenso eine gestörte Delayed Alternation Leistung, jedoch keine Beeinträchtigung bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit two- back Anforderung bei Alkoholabhängigen ohne Amnesie. Insofern kann aus diesen drei Studien resümiert werden, dass Alkoholabhängigkeit zu einer Störung im response inhibition führt und die Interferenzleistung bei einer Working Memory Aufgabe eher nicht betroffen sein sollte.

Bei Korsakow Amnestikern liegen einige Studien zu Working Memory und exekutiven Funktionen vor, wobei die Frage des Working Memory bei Korsakow nicht vollständig geklärt scheint. Joyce & Robbins (1991) fanden ein erhebliches Defizit im Planungsdenken, aber nur ein leichtes im Working Memory. Bei Wiegersma et al., (1991) wiederum zeigten Korsakow Amnestiker keine Beeinträchtigung in einer „subject order pointing task“, die ebenfalls Working Memory Funktionen messen soll. Mayes et al., (1997), Oscar- Berman et al., (2004) und Brokate et al., (2003) fanden ausgeprägte exekutive Dysfunktionen und Working Memory Defizite bei Korsakow Amnesie. Bei Pollux et al., (1995) ergaben sich intakte exekutive Funktionen, aber eine Problematik beim Working Memory für Korsakow Amnestiker.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Befunde erschien es für uns sinnvoll, exekutive Funktionen und Working Memory mit Interferenz bei Korsakow Amnestikern und Alkoholabhängigen konsequent zu untersuchen. Dabei war der theoretische Hintergrund von Jonides et al., (2000) von Bedeutung. Wir postulierten, dass eine Funktion von Working Memory ist, irrelevante Information nicht in das System zu lassen, bzw. Informationen zu unterdrücken, die bereits in

das System eingedrungen sind. Von daher entwickelten wir ein two-back Paradigma, das drei Bedingungen enthält, die jeweils unterschiedliche Interferenzen erzeugen sollen. Die erste Bedingung dient als Baseline, wobei es keine irrelevante Wiederholung von Stimuli gibt. Bei der zweiten Bedingung werden in den einzelnen trials häufig dieselben Stimuli in kritischer und nicht kritischer Position eingestreut. In der dritten Bedingung befinden sich die gleichartigen Stimuli nur in unkritischen Positionen. Nach einem Modell von Hasher et al., (1991) bewirken die eingestreuten gleichartigen Stimuli einen Zuwachs im working memory load. Die Kombination mit der Baseline Bedingung kann relativ genau diesen Zuwachs bestimmen und gleichzeitig lässt sich dieses Paradigma gut bei Alkoholabhängigen anwenden.

10.2. Methoden

Unsere Stichproben bestanden aus 15 Korsakow- Amnestikern, 24 Alkoholabhängigen ohne Amnesie und 40 Kontrollpersonen. Die Alkoholabhängigkeit wurde wie in anderen Untersuchungen durch den ICD 10 diagnostiziert, wobei die Alkoholabhängigen die Diagnose F10.2, die Korsakow Patienten die Diagnose F10.6 erhielten. Weiter wurden somatische Kriterien, wie Blickrichtungsnystagmus, Ataxie, Gleichgewicht und Minderernährung gemäss Caine et al., (1997) für die Stichprobe der Korsakow Amnestiker verwendet, um eine klare eindeutige Diagnose zu bekommen. Parameter des Trinkverhaltens, der Länge der Alkoholabhängigkeit und biografische Details wurden durch ein halbstrukturiertes Interview und die Sichtung der Krankengeschichte ermittelt. Die Alkoholabhängigen waren kontrolliert mindestens 14 Tage abstinent, in der Regel sogar wesentlich länger. Die Hälfte der Kontrollgruppe nahm an der Working memory Aufgabe teil, die andere Hälfte partizipierte bei der alternate response Aufgabe.

Alle drei Gruppen wurden zuerst mithilfe der Subtests 3 und 4 aus dem Leistungsprüfsystem (LPS, Horn, 1983), sowie des Mehrfach Wahlwortschatztests (MWT, Lehrl et al, 1991) untersucht, wobei damit die

aktuelle logisch abstrakte Denkfähigkeit und der passive Wortschatz ermittelt wurden. Personen mit T- Werten unter 40 und über 60 wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Gedächtnisleistung wurde mithilfe des California Verbal Learning Tests (CVLT, deutsche Fassung nach Ilmberger, 1988) untersucht, weiter wurde der Alterness Test aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung administriert, um die einfache Reaktionsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit unter Warnreizbedingungen zu erhalten. Eine detaillierte Beschreibung der Stichproben ist der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Beschreibung der Stichproben^o:

	Alkoholabhängige	Korsakow Amnestiker	Kontrollpersonen
Anzahl (n)	19 *	12 **	40
Alter in Jahren	54±7	56±6	51±9
Jahre der Abhängigkeitserkrankung	18±9	26±6	-
Generelle Intelligenz (T – Wert)	48.2±4.93	49.0±5.9	51.4±7.0
Prämorbide Intelligenz (T-Wert)	55±10	52±11	55±9
Reaktionszeit ohne Warnton (ms)	330±162	352±165	281±79
Reaktionszeit mit Warnton	295±129	322±124	273±58

^o Keine statistisch signifikanten Differenzen

* Zwei Patienten wurden aufgrund von geringer Intelligenz (< 1 SD vom Mittelwert) ausgeschlossen.

** Drei Patienten wurden ausgeschlossen, weil sie zu alt waren, bzw. der Intelligenzscore geringer als eine Standardabweichung vom Mittelwert war.

Die Prozedur bestand darin, dass zunächst das Working Memory Paradigma appliziert wurde. Auf einem Computerbildschirm wurden mit einem Interstimulusintervall von 2.5 Sekunden und einer Präsentationszeit von 0.5 Sekunden jeweils zweistellige Zahlen zwischen 10 und 99 dargeboten. Eine Taste sollte jeweils gedrückt werden, wenn die gerade dargebotene Zahl gleich der vorletzten Zahl war (two-back Bedingung). Eine Serie von 156 Items enthält die Baseline Bedingung mit jeweils 52 Items ohne irrelevante Wiederholungen von

Stimuli, weitere 52 Items mit vielfältigen Wiederholungen von Stimuli an kritischen und nichtkritischen Stellen, sowie 52 Items mit vielfältigen Wiederholungen von Stimuli an unkritischen Stellen. Insgesamt war die Frequenz der Wiederholungen bei Bedingung 2 und 3 nicht unterschiedlich. Die Bedingungen variierten jeweils bei den Personen, um Ermüdungseffekte und Trainingseffekte zu minimieren, wobei bedeutsam war, dass die Personen nicht bewusst die wiederholten Stimuli als solche wahrnehmen konnten und über die Bedingungen nicht im Einzelnen informiert waren. Wir werteten die Aufgabe gemäß der Subtraktionsmethode aus, die bereits in der ersten Untersuchung (Brokate et al., 2003) verwendet wurde, um die Baseline Elemente von den kritischen spezifisch exekutiven Elementen zu extrahieren. Somit wurden sowohl Fehler, als auch Auslassungen und Reaktionszeiten der Bedingung 1 von den beiden Bedingungen 2 und 3 abgezogen.

Wir verwendeten weiter die Reaktionswechsellaufgabe aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm, 1992). Bei der Aufgabe Reaktionswechsel werden links oder rechts auf einem Computerbildschirm gleichzeitig ein Buchstabe und eine Zahl präsentiert. Die Person hat jeweils eine linke und eine rechte Taste zur Verfügung, wobei in einer einfachen Reaktionsbedingung zunächst die Taste auf der Seite gedrückt werden soll, wo sich die Zahl befindet, in der spezifischen Reaktionswechselbedingung geht es darum, abwechselnd auf der Seite die Taste zu drücken, auf der sich die Zahl befindet, dann auf der Seite, auf der sich der Buchstabe befindet und so über insgesamt 100 Durchgänge fortzufahren. Die Aufgabe besteht in einem gleichzeitigen mentalen und motorischen Wechsel, wobei die Hauptanforderung der Aufgabe bedeutet, in der komplexen Bedingung den unwillkürlichen motorischen Handwechsel zu hemmen. Genau wie in der ersten Untersuchung (Brokate et al., 2003) wurden Subtraktionsscores zwischen leichter und schwerer Bedingung gerechnet, wobei die Zahl der Fehler, Zahl der Richtigen und die Reaktionszeiten in die Auswertung eingingen.

Die phonologische und kategoriale Wortflüssigkeit konnte durch den Untertest 6 des Leistungsprüfsystems, mit der Nennung von Wörtern zu den verschiedenen Buchstaben, sowie durch die Nennung von Tieren in jeweils einer Minute

ermittelt werden. Auch hier wurden die Scores der kategorialen Wortflüssigkeit von der der phonologischen subtrahiert, um den exekutiven Anteil der Aufgabe zu messen (s. Brokate et al., 2003).

Die statistischen Analysen erfolgten anhand folgender Abfolge: 1. Wir analysierten zuerst die Kontrollgruppendaten der Working Memory Aufgabe, um sicher zu stellen, dass ein Zuwachs an Interferenz bei den beiden Bedingungen mit eingestreuten wiederholten Stimuli durch die Daten nachweisbar wird. Da die Varianz der Reaktionszeiten, Fehler und Auslassungen in den Subtraktionsscores niedrig war, rechneten wir einen Wilcoxon Test für verbundene Stichproben zum Vergleich. 2. Alle Daten der Patientengruppen wurden zunächst als Subtraktionsscores weitergerechnet. Dabei wurde aufgrund einer nichtparametrischen Verteilung der Daten eine univariate Kruskal-Wallis Varianzanalyse als Gruppenvergleich herangezogen. Weiter wurde eine univariate Varianzanalyse für parametrisches Testen verwendet. Wenn Kruskal Wallis signifikant war, so wurden die einzelnen Gruppen mit dem Mann-Whitney- U Test und einem t Test bzgl. der jeweiligen Variablen verglichen. Dies wurde zweifach durchgeführt, um Werte für parametrisches und nichtparametrisches Testen zu erhalten. Die Überprüfung mit dem t- Test wurde zusätzlich vorgenommen, um zu sehen, ob durch Erhöhung der statistischen Power Gruppenunterschiede zusätzlich signifikant werden. 3. Der Zusammenhang zwischen Länge der Alkoholabhängigkeit und den neuropsychologischen Variablen wurde mit Hilfe der Spearman Korrelationskoeffizienten berechnet. Ebenso wurden die Daten des Working Memory Paradigmas mit dem der Alternate Response Aufgabe korreliert.

10.3. Ergebnisse

Bedeutsam für die Resultate war zunächst, dass nach der Analyse der Intelligenzvariablen und des Alters verschiedene Personen aus den Stichproben ausgeschlossen wurden und insgesamt 12 Korsakow Amnestiker, 24 Alkoholabhängige und 40 Kontrollpersonen in die endgültige Analyse gingen.

Diese Personen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich logischer Abstraktion, passivem Wortschatz, Reaktionsgeschwindigkeit und Bildung, die Alkoholabhängigen und Korsakow Patienten hatten eine gleich lange Karriere der Abhängigkeit. Die Korsakow Amnestiker zeigten bezüglich der Gedächtnisfunktionen eine erheblich reduzierte signifikant unterschiedliche Leistung im Vergleich zu Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: CVLT Ergebnisse

	Alkoholabhängige		Korsakow Amnestiker		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Lerndurchgang 1	6	2	4	1	7	2
Lerndurchgang 2	8	3	5	2	10	2
Lerndurchgang 3	9	3	6	2	11	3
Lerndurchgang 4	11	3	6	2	12	3
Lerndurchgang 5	12	3	7	3	13	3
Interferenzliste	5	2	3	1	6	2
Kurzfristiger freier Abruf	9	3	1	2	11	4
Kurzfristiger gestützter Abruf	11	3	4	3	12	2
Rekognition	15	1	12	4	15	1
Rekognitionsfehler	2	3	6	6	1	1

Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen der Kontrollgruppe und den Alkoholabhängigen Patienten. Die Korsakow Patienten schnitten signifikant schlechter als die beiden anderen Gruppen bei jedem Durchgang ab.

Ergebnisse im Working Memory Paradigma:

Die erhöhte Anzahl an wiederholten Stimuli in Bedingung 2 und 3 führte bei den Kontrollpersonen zu einem signifikanten Anstieg der Zahl der Fehler in Bedingung 2 ($Z = -2.658$; $p = .01$) und 3 ($Z = -2.013$; $p = .04$), wobei mehr Fehler

in der zweiten Bedingung als in der dritten Bedingung erzielt wurden ($Z = -2.490$, $p = .01$). Die Zahl der Auslassungen wurde nur in der Bedingung 2 signifikant höher ($Z = -2.234$, $p = .03$), aber nur leicht vermehrt in der Bedingung 3 ($Z = -1.712$, $p = .09$). Die Reaktionszeiten waren nicht signifikant unterschiedlich bei den drei Bedingungen. Insofern wurde der vorhergesagte Effekt erzielt. Ein Zuwachs im Working Memory Load führte zu einer erhöhten Fehlerzahl und Auslassungszahl in den schwierigeren Interferenzbedingungen 2 und 3, wobei die Bedingung 2 noch schwerer zu sein schien als die Bedingung 3. Dies war allerdings eine notwendige Voraussetzung, um Differenzwerte entwickeln zu können, die Gruppenvergleiche möglich machen.

Für die Gruppenvergleiche der Differenzwerte war bedeutsam, dass für Bedingung 2 keine signifikanten Unterschiede bezüglich Reaktionszeiten, Fehlern und Auslassungen bestanden. Jedoch ergab sich ein Effekt für die Fehlerzahl in den Differenzwerten der Bedingung 3 des Working Memory Paradigmas [$\chi^2(2, N = 53) = 7.825$; $p = .02$]. Die post hoc Analyse zeigte, dass Korsakow Amnestiker relativ mehr Fehler als die Alkoholabhängigen ($Z = -2.357$; $p = .02$) und die Kontrollpersonen ($Z = -2.644$; $p = .01$) erzielten.

Bei der alternate response Aufgabe zeigten sich signifikante Unterschiede in der Zahl der Fehler [$\chi(2, N = 53) = 13.250$; $p = .001$], sowie in den Reaktionszeiten [$\chi(2, N = 53) = 12.961$; $p = .001$], so dass davon ausgegangen werden kann, dass Korsakow Amnestiker grundsätzlich eine höhere Zahl an Fehlern erzielten und längere Reaktionszeiten benötigten als die Kontrollpersonen. Ein Vergleich zwischen Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen wurde nicht parametrisch und dann parametrisch gerechnet, um dem Rest der statistischen Power in der Verteilung zu ermitteln. Beim nicht parametrischen Gruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Reaktionszeiten ($Z = -1.969$; $p = .05$), nicht jedoch für die Fehler ($Z = -1.711$; $p = .09$), bei der parametrischen Testung war der Zusammenhang umgekehrt: Fehler [$t(39) = 2.621$; $p = .02$], Reaktionszeiten [$t(39) = 1.1813$; $p = .08$]. Die Korsakow Amnestiker produzierten ebenso mehr Fehler ($Z = -2.261$; $p = .01$) und waren deutlich langsamer als die Alkoholabhängigen ($Z = -2.181$; $p = .03$). Die drei Gruppen unterschieden sich nicht im Differenzwert der Wortflüssigkeit [$\chi(2, N = 53) = 0.027$; $p = .99$].

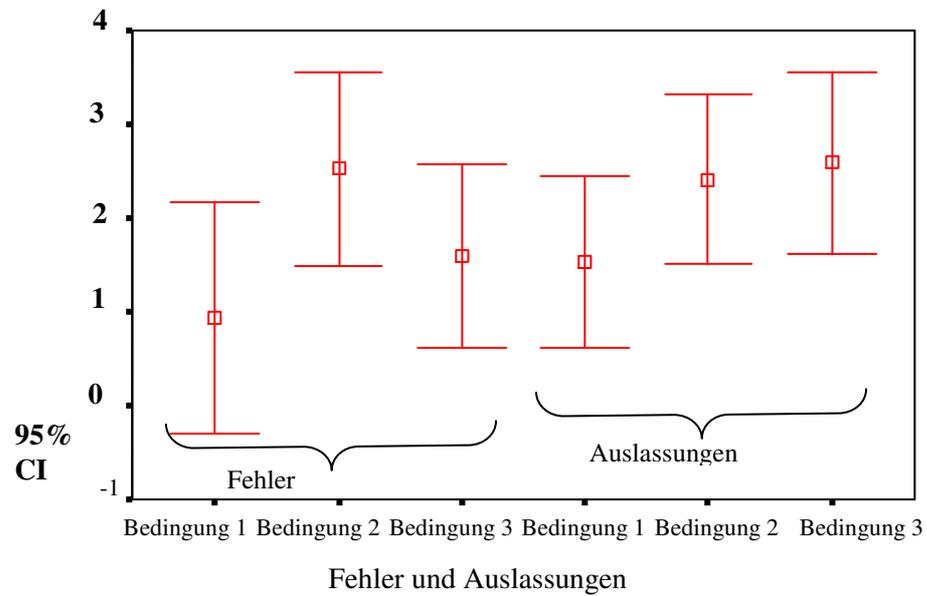
Die Korrelation zwischen Länge der Alkoholabhängigkeit und der two back working memory Aufgabe oder der alternate response Aufgabe war nicht signifikant, lediglich die Fehler der Bedingung 3 korrelierten ($r = 0.476$, $p = .01$), sofern die Korsakow Amnestiker nicht von der Gruppe ausgeschlossen wurden. Es fanden sich keinerlei Korrelationen zwischen Variablen des two back Working Memory Paradigmas und der alternate Response Aufgabe, ebenso waren die Resultate im CVLT nicht korreliert.

Tabelle 8: Vergleich der Mittelwerte der drei Stichproben bezogen auf die exekutiven Variablen: Working Memory Paradigma, Alternate Response, Wortflüssigkeit

	Korsakow Syndrom (n=17)		Alkoholabhängige (n=23)		Kontrollpersonen (n=21)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Working memory, RZ						
Bedingung 1	951,0	346,3	693,4	279,6	619,3	138,0
Bedingung 2	842,1	258,6	689,9	260,5	605,7	185,0
Bedingung 3	1085,5	488,6	670,6	300,3	634,7	201,2
Working memory, Fehler						
Bedingung 1	6,33	4,42	1,63	2,16	0,94	2,41
Bedingung 2	10,17	8,90	3,79	4,14	2,53	2,00
Bedingung 3	10,92	8,30	2,96	4,27	1,59	1,91
Working memory, Auslassungen						
Bedingung 1	4,75	3,55	1,96	1,94	1,53	1,77
Bedingung 2	4,83	2,52	2,79	1,84	2,41	1,77
Bedingung 3	6,42	5,09	3,13	2,47	2,59	1,87
Alternate response, RZ						
Bedingung 1	597,1	263,7	661,0	592,9	550,5	144,6
Bedingung 2	2808,7	2670,6	1512,3	1527,7	1020,7	368,1
Alternate response, Fehler						
Bedingung 1	1,08	1,51	0,96	0,95	0,43	0,97
Bedingung 2	34,58	24,56	15,13	20,56	4,00	5,13
Wortflüssigkeit						
Semantisch- Kategorial	16,08	7,18	17,70	5,90	22,95	6,99
Phonologisch- lexikalisch	54,41	8,51	56,10	8,95	60,72	7,42

Abkürzungen: M: Mittelwert , SD: Standardabweichung
 Statistische Bewertung im Text

Abbildung 8: Fehler und Auslassungen in drei 2-back Bedingungen (Kontrollpersonen)



Die Zahl der Fehler erhöht sich signifikant bei der Bedingung 2 im Vergleich zu Bedingung 1 und 3 und für Bedingung 3 im Vergleich mit Bedingung 1. Die Auslassungen erhöhen sich signifikant für die Bedingung 2 im Vergleich zur Bedingung 1 aber nur schwach für die Bedingung 3 im Vergleich zur Bedingung 1.

Abbildung 9: Differenzwerte für das 2-back Paradigma

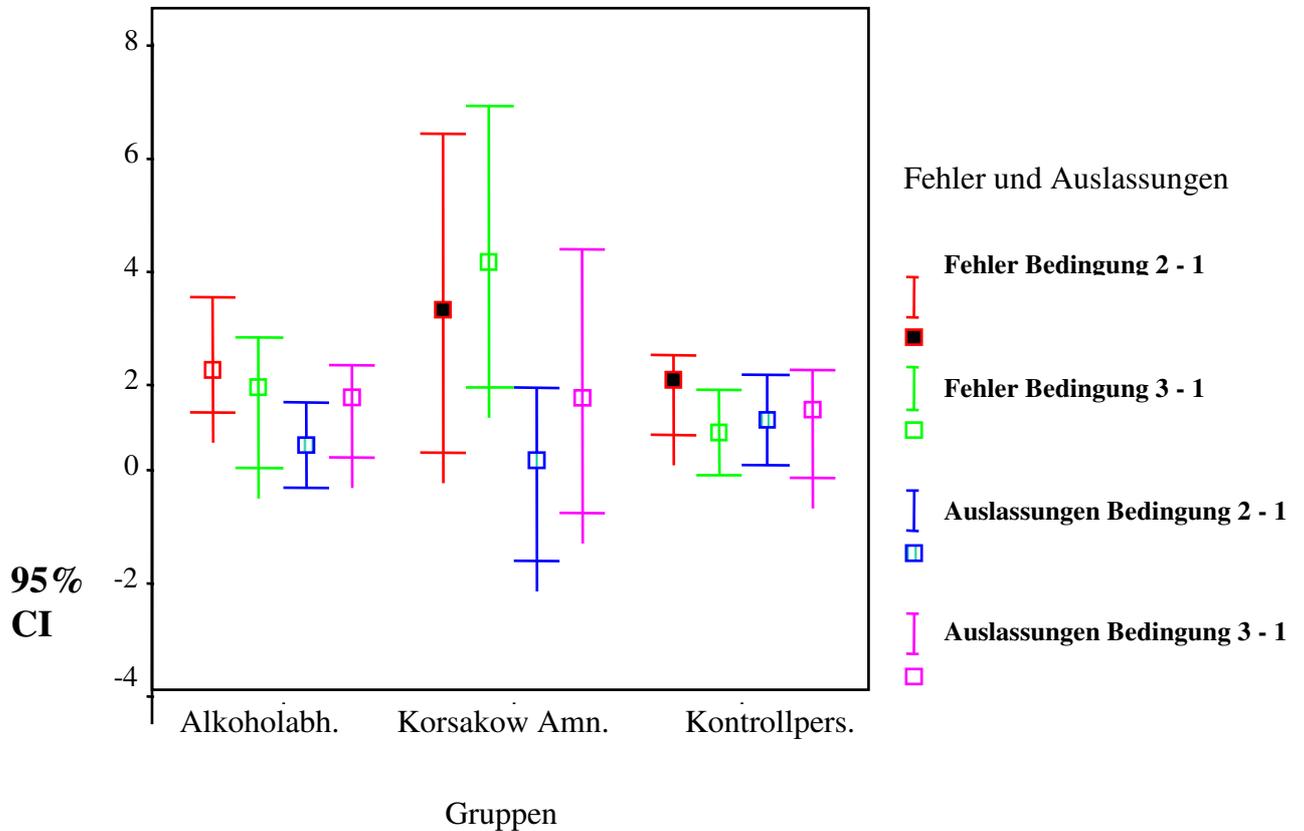


Abbildung 9 zeigt die Subtraktion der Fehler und Auslassungen für die Bedingung 1 des working memory Paradigmas von der Bedingung 2 und 3. Die Ähnlichkeit der Resultate für die Alkoholabhängigen und die Kontrollpersonen und der Zuwachs der Auslassungen bei der Bedingung 3 für die Korsakow Amnestiker sind bemerkenswert.

10.4. Diskussion

Die vorliegende Studie befasste sich intensiv mit exekutiven Funktionen und Working memory bei Alkoholabhängigen und Korsakow Patienten. Viele Untersuchungen haben bereits Defizite in exekutiven Funktionen bei dieser Gruppe gefunden, so in Response Inhibition (Fillmore et al., 2000; Finn et al., 1999), Konzeptentwicklung (Svanum et al., 1986), Verlernen von Belohnungsstrukturen (Bechara et al., 2002a, 2002b) und kontextspezifischer Handlungskontrolle (Deckel, 1999; Ihara et al., 2000). Allerdings sind die

Ergebnisse bezüglich Working Memory nicht ganz eindeutig (Finn et al., 1999, Vogel-Sprott et al., 2001). Die verbale und visuelle Spanne scheint nicht beeinträchtigt bei Alkoholabhängigen (Tarter, 1973; Sullivan et al., 2000). Ähnlich ist es mit der Zahlenspanne rückwärts: Die Leistung nach dreiwöchiger Abstinenz ist bei Alkoholabhängigen wie bei Kontrollpersonen (Kish et al., 1980). Working Memory wurde weiter mit der Alpha Span Task untersucht, bei der akustisch präsentierte Wörter zunächst in der Reihenfolge, dann nach dem Alphabet des ersten Buchstabens abgerufen werden sollen. Hier zeigte sich eine Dysfunktion bei Alkoholabhängigen, die als exekutive Funktion bewertet wird, da die Personen zwei Aufgaben gleichzeitig absolvieren müssen, Abruf und Handlungskontrolle (Noel et al., 2001). Die maintenance Funktion bei working memory ist damit nicht gestört, sondern das aktive Manipulieren im Sinne einer exekutiven Funktion bei Alkoholabhängigkeit (Rapeli et al, 1997; Noel et al., 2001). Das bedeutet, dass es zwischen Interferenzkontrolle bei Working memory und Response Inhibition bei exekutiven Funktionen einen Unterschied gibt, was nicht immer in der Literatur Beachtung findet.

Wir entwickelten ein Working Memory Paradigma, um Interferenzkontrolle im Rahmen von Working memory zu testen und eine Alternate response task zur Untersuchung der response shifting und inhibition.

Von daher konstruierten wir eine Working Memory Aufgabe mit einer Baseline Bedingung und zwei weiteren Bedingungen, die ähnlich wie die Buchstaben Rekognitionsaufgabe von Jonides et al. (2000) und Smith & Jonides (1998) eine interference resolution erzeugen. Der Unterschied der Jonides Aufgabe und unserer Aufgabe lag darin, dass eine separate Analyse der Reaktion auf Stimuliwiederholungen zum einen bei Items, die bereits als kritisch zu betrachten waren und auf die bereits reagiert wurde und zum anderen bei Items, die zwischengestreut wurden und keinerlei Bedeutung hatten, möglich gemacht wurde. Damit erfordert die Bedingung 2 eine Unterdrückung der Reaktion (Handlung) auf ein bekanntes Item. Diese Wiederholung hat einen hohen Einfluss auf die Leistung, denn schon bei Gesunden zeigt sich in Bedingung 2 eine erhöhte Fehler- und Auslassungszahl und in Bedingung 3 nur eine erhöhte Fehlerzahl,

keine erhöhte Auslassungszahl. Alkoholabhängige zeigten im Vergleich zu Gesunden keine signifikanten Unterschiede in den drei Bedingungen.

Weiter konnten wir die Ergebnisse unserer ersten Studie (Brokate et al., 2003) bezogen auf die alternate response Aufgabe replizieren. Bei dieser Aufgabe geht es um die Organisation der Handlungen anhand einer mentalen Regel, wobei ein dominantes Handlungsmuster unterdrückt werden soll. Alkoholabhängige wie Korsakow Amnestiker zeigten hier signifikant mehr Fehler und eine längere Reaktionszeit als die Kontrollgruppe. Weiter unterschieden sich die Korsakow Amnestiker und die Alkoholabhängigen nur in der Zahl der Fehler, nicht in der Zahl der Auslassungen. Zusätzlich gab es keine Korrelation zwischen Working Memory und alternate response, so dass wir eine klare Dissoziation zwischen beiden Funktionen bei Alkoholabhängigen gefunden haben. Eine solche Dissoziation kann auch die widersprüchlichen Resultate früherer Studien erklären. Einige dieser Studien haben Aufgaben verwendet, bei denen Stimuli erinnert und wiedererkannt werden müssen, andere Studien haben sich mit exekutiven Funktionen und monitoring bei Working Memory beschäftigt. Insgesamt lassen sich die Unterschiede durch das Modell der Inhibition von Smith & Jonides (1998) erklären. Die Autoren postulieren zwei Formen der Inhibition, die einmal durch eine Aufgabe zur Alternate Response, zum anderen durch eine two-back Aufgabe überprüft werden kann. Dabei sollen nur bei der Alternate Response Aufgabe das anteriore Cingulum und der ventromediale präfrontale Cortex aktiviert sein, nicht jedoch bei einer two-back Aufgabe. Demgegenüber sind weitere dorsolateral gelegene Regionen für frühere Prozesse wie input in das Working Memory und Konflikte zwischen mehreren Working Memory Repräsentationen verantwortlich.

Eine fMRI Studie von Bunge et al. (2001) schlug genau diese Dissoziation von Working Memory und Response Inhibition vor. Bunge et al., (2001) verwendeten das Buchstabenrekognitionsparadigma von Smith & Jonides (1998) und variierten unabhängig das Working Memory Load (Anzahl der Buchstaben) und die Interferenz (kürzlich und weniger kürzlich erschienene probes). In ihrem Experiment wurde die interference resolution genauso abgebildet wie die Prozesse der Maintenance bei Working Memory Aufgaben. Somit wird Working memory

und Conflict Resolution von einem System, das der Response Inhibition von einem anderen System im präfrontalen Cortex abgebildet.

Wenn wir unsere Resultate verfolgen, so sind Alkoholabhängige bei Aufgaben beeinträchtigt, die eine interne oder off-line generierte Veränderung in der Bedeutung von targets für eine Handlung erfordern. Working memory Aufgaben beinhalten nicht diese Veränderungen in der Relevanz aufgrund von internalen Kriterien. Mit anderen Worten, der Mangel an Veränderungen der internalen Präferenzen bezogen auf die Relevanz eines targets führt zu Beeinträchtigungen in der Leistung von Alkoholabhängigen. Diese Hypothese passt sehr gut zur Sichtweise von Passingham (1993), der in seiner Theorie über die Funktionsweise des frontalen Cortex zwischen Conditional Responses, die sich auf interne oder externe Stimuli beziehen, trennt.

Die Dissoziation von Interference Resolution und Response Inhibition bei Working Memory lässt sich durch bildgebende Studien von Alkoholabhängigen bestätigen. Langzeitdifferenzen in der Gehirndurchblutung von abstinenten Personen und Kontrollpersonen finden sich immer in medioventral präfrontalen und orbitofrontalen Gehirnregionen, nicht jedoch in dorsolateralen präfrontalen Regionen (Ciesielski et al., 1995; Volkow, et al., 1994, 1997; Tapert et al., 2001). Pfefferbaum et al. (2001) berichteten außerdem, dass Alkoholabhängige trotz ähnlicher Leistung wie Gesunde in einer Working Memory Aufgabe Aktivierungen im lateralen orbitofrontalen Cortex und nicht im dorsolateralen präfrontalen Cortex zeigten. Bei Gesunden korreliert die Working Memory Leistung mit dorsolateraler Aktivität, während die exekutive Kontrolle mit ventromedialer präfrontaler oder cingulärer Aktivität zusammenhängt (Gold et al., 1996; D'Esposito et al., 1999; Smith & Jonides, 1999).

Bis hierhin verfolgten wir die Ergebnisse der Alkoholabhängigen, nun kommen wir zu den Korsakow Amnestikern. Korsakow Patienten zeigten mehr Fehler bei der dritten Bedingung der Working Memory Aufgabe als Gesunde und Alkoholabhängige, wobei die beiden anderen Gruppen, eher mit der zweiten Bedingung Probleme hatten (s. Abbildung 9). Offenbar ist bei den Korsakow Amnestikern das Problem mit der Interferenz im Working Memory weniger beschränkt auf Items mit vorheriger Relevanz, sondern lässt sich eher

generalisieren. Das bedeutet, dass die exekutiven Funktionen und das Working Memory inklusive der Interference Resolution bei Korsakow dysfunktional sind. Exekutive Funktionen bei Korsakow Amnestikern werden demnach immer disproportional geringer sein als bei Alkoholabhängigen ohne Amnesie.

Auf dem Hintergrund von neuropathologisch gefundenen korsakowähnlichen Veränderungen bei einigen chronischen Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom, kann hier im Zusammenhang mit der geringen Leistung der Korsakow Patienten gefolgert werden, warum in manchen Studien bei Alkoholabhängigen Defizite im Working Memory gefunden werden. Diese chronisch Alkoholabhängigen könnten bereits eine korsakowähnliche Entwicklung hinter sich haben, so dass zumindest dorsolaterale präfrontale Cortexareale betroffen sind.

Die Ergebnisse der Korsakow Amnestiker erklärt auch die Korrelation zwischen der Dauer der Abhängigkeitserkrankung und der Höhe der Fehlerrate für Bedingung 3 des two back Paradigmas. Alkoholabhängige und Korsakow Amnestiker unterschieden sich nicht in der Länge der Abhängigkeitserkrankung. Auf der anderen Seite sind Korsakow Amnestiker schwerer gestört, so dass Krankheitsdauer und Leistung in einer Beziehung stehen könnten, während das für Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom nicht gilt.

Obwohl wir in einer früheren Studie (Brokate et al., 2003) eine Korrelation zwischen Länge der Alkoholabhängigkeit und der Alternate Response Aufgabe gefunden haben, konnten wir dieses Ergebnis nicht replizieren, was auf die geringe Zahl an Alkoholabhängigen in der Stichprobe zurückzuführen sein könnte. Weiter sind die Patienten oft nicht in der Lage, ihre Krankheitsgeschichte genau zu erinnern, so dass die Datenlage, besonders bei einer kleinen Stichprobe wie hier, schwach ist.

Zusammenfassend betrachtet gibt die Studie Hinweise darauf, dass Working Memory bei Korsakow Amnestikern beeinträchtigt ist, nicht jedoch bei Alkoholabhängigen ohne Amnesie. Dies trifft auch zu, wenn der Grad der Interferenz im Working Memory gesteigert wird. Auf der anderen Seite haben beide Gruppen Defizite im Alternate Response, d. h. in der Befolgung einer internalen Regel, für die ein Objekt relevant ist.

11. Untersuchung 3: Entscheidungsfindung und Inhibition bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom³

11.1. Einleitung

In dieser Studie haben wir den Versuch unternommen, die Theorie von Bechara (2003) zu exekutiven Funktionen, Entscheidungsfindung und Substanzabhängigkeit direkt zu überprüfen (Hildebrandt et al., 2006). Die Theorie der somatischen Marker von Damasio (1994), sowie die Studien von Patienten mit ventromedialen und orbitofrontalen präfrontalen Störungen bilden die Ausgangsbasis für die Arbeiten der Bechara Arbeitsgruppe (Bechara et al., 2001, 2002a, 2002b, 2003), die sich in einigen Studien mit der Entscheidungsfindung durch die IOWA Gambling Aufgabe bei Substanzabhängigen befasst hat. Bechara et al., (2002a) konnten zeigen, dass sich etwa 60 Prozent der Substanzabhängigen in der IOWA Gambling Aufgabe wie Personen mit ventromedialen Läsionen verhalten, d. h. sie treffen risikohafte Entscheidungen mit kurzfristig hohen Gewinnen und langfristig hohen Verlusten. Somit haben sie offenbar den emotionalen Bezug zwischen Ereignis und Konsequenz nicht gelernt und sind tendenziell nicht in der Lage, auf kurzfristige Belohnungen zu verzichten, um langfristige Ziele zu erreichen. Gleichzeitig lassen sie die antizipatorische Erhöhung der Hautleitfähigkeit, die sich vor einer Risikoentscheidung bei Gesunden nachweisen lässt, vermissen, so dass Bechara et al., (2001) davon ausgehen, dass das Risiko als solches gar nicht von Substanzabhängigen wahrgenommen wird.

Die Entscheidungsfindung als spezifische exekutive Funktion lässt sich nach Bechara et al., (1998) klar von einer Working memory Funktion separieren, wobei bei einer WM Aufgabe der dorsolaterale präfrontale Cortex aktiviert ist, während für kritische Entscheidungsprozesse der ventromediale präfrontale Cortex

³ In wesentlichen Teilen aus: Hildebrandt, H., Brokate, B., Hoffmann, E., Kröger, B., Eling, P. (2006). Conditional responding, but not decision-making is impaired in alcohol-dependent participants without amnesia. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, 28(5), 631-45.

verantwortlich ist. Weitere frontale Funktionen, die bei Substanzabhängigen beeinträchtigt sein können, hängen mit der Fähigkeit zusammen, automatisierte Handlungen und mentale Repräsentationen in bestimmten Situationen zu unterdrücken. Kognitive Flexibilität bedeutet für Bechara (2003) eine mentale Kontrolle der dominanten und nicht dominanten Repräsentationen, während die Handlungsflexibilität sich auf differenzierte Reaktionen bei gleichen Stimuli in Abhängigkeit von Kontextvariablen bezieht und somit präpotente Reaktionen unterdrückt werden müssen. Paradigmatisch trennt Bechara zwischen solchen wie GoNogo und Delayed Alternation mit einer „emotionalen“ Steuerung der Reize, von denen mit einer „nicht emotionalen“ Reizkonfiguration wie beim Stroop Test. Kritische Cortex Areale für diese Leistungen sind Teile des anterioren Cingulums. Die interne mentale Kontrolle von Repräsentationen wird mit Paradigmen wie dem WCST und der Intradimensional Extradimensional Shift Aufgabe aus der CANTAB untersucht, wobei gleiche Stimuluskonfigurationen zu kognitiven Perseverationen anregen. Kritische Gehirnregion für die interne mentale Kontrolle soll der laterale präfrontale Cortex mit insulärem Cortex sein. Weitreichende Untersuchungen zur Entscheidungsfindung bei Substanzabhängigen und anderen Erkrankungen sind erfolgt (s. Dunn et al., 2006), jedoch wenige zum Verhalten von Alkoholabhängigen mit der IOWA Gambling Task (Fein et al., 2004; Goudriaan et al., 2005) und keine bezogen auf die Theorie exekutiver Funktionen und Alkoholabhängigkeit von Bechara (2003). Insofern haben wir in dieser Untersuchung (Hildebrandt et al., 2006) bei Alkoholabhängigen die exekutiven Funktionen der kognitiven Flexibilität und Handlungsflexibilität, wie bei Bechara beschrieben, sowie die Entscheidungsfindung zum Thema gemacht.

11.2. Methoden

Unsere Stichprobe bestand aus 29 Alkoholabhängigen und 20 Kontrollpersonen, die sich in einer psychiatrischen oder neurologischen Klinik befanden. Die Alkoholabhängigkeit wurde wie in anderen Untersuchungen durch den ICD 10

diagnostiziert, Parameter des Trinkverhaltens und der Länge der Alkoholabhängigkeit wurden durch ein halbstrukturiertes Interview ermittelt, ebenso wurde die Krankengeschichte herangezogen, um schwere Erkrankungen, sowie eine Wernicke Episode auszuschließen. Die Kontrollpersonen waren Patienten der Neurologischen Klinik und wurden wegen einer peripheren Facialparese behandelt, wobei eine weitere Gehirnerkrankung durch eine MRT Untersuchung ausgeschlossen wurde. Die Schmerzbehandlung erfolgte im Wesentlichen durch eine Medikation mit Paracetamol.

Beide Gruppen wurden zuerst mithilfe der Subtests 3 und 4 aus dem Leistungsprüfsystem (LPS, Horn, 1983), sowie des Mehrfach Wahlwortschatztests (MWT, Lehrl et al, 1991) und des California Verbal Learning Tests (CVLT, deutsche Fassung nach Ilmberger, 1988) untersucht, wobei die prämorbid Intelligenz mithilfe des passiven Wortschatzes, sowie die aktuelle logisch abstrakte Denkfähigkeit und die verbale Lern und Merkfähigkeitsleistung ermittelt wurden. Weiter wurde der Alertness Test aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung administriert, um die einfache Reaktionsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit unter Warnreizbedingungen zu erhalten. Diese Untersuchungen dienten dazu, die beiden Gruppen anhand der genannten Variablen zu matchen. Eine detaillierte Beschreibung der Stichproben ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Beschreibung der Gruppen:

	<u>Alkoholabhängige</u>		<u>Kontrollpersonen</u>	
Anzahl (n)	29		20	
Geschlecht (m/w)	22 / 7		10 / 10	
Entgiftungstage	mean: 19	SD: 9		
Entgiftungstage	25. Perzentil: 13	75. Perzentil: 24		
	<u>Mittelwert</u>	<u>SD</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>SD</u>
Alter	46.1	9.7	48.8	13.1
Schuljahre	9.7	1.4	10.6	1.9
Prämorbid Intelligenz	54.3	11.0	55.3	12.2
Logische Abstraktion	52.1	5.9	55.4	5.5
Reaktionszeit ohne Warnton	273.2	67.2	290.6	97.4
Reaktionszeit mit Warnton	266.7	82.4	283.4	81.1

Die Messung der spezifischen exekutiven Funktionen erfolgte mithilfe folgenden Assessments:

Die IOWA Gambling Aufgabe wurde zur Diagnostik der Risikoentscheidungen gemäss der Theorie von Bechara (2003) appliziert. Die Aufgabe enthält die Präsentation von vier Kartenstapeln, bei denen jeweils 100-mal eine Karte aufgedeckt werden soll. Bei jedem Aufdecken einer Karte gewinnt die Person einen bestimmten Betrag, verliert jedoch auch unterschiedlich viel in Abhängigkeit von der Häufigkeit der aufgedeckten Stapel. Dabei wird bei den Stapeln A und B ein höherer Betrag an Geld pro Ziehung gewonnen, jedoch insgesamt auch mehr verloren, während die Gewinne und Verluste bei den Stapeln C und D geringer als diese bei A und B sind, so dass bei 100 Durchgängen Gewinne erzielt werden (Bei 10 Durchgängen: Stapel A und B: \$100 pro Ziehung Gewinn, \$1250 Verlust, insgesamt -\$250; Stapel C und D: \$50

pro Ziehung Gewinn, \$250 Verlust, insgesamt +\$250). Die genaue Beschreibung der Aufgabe ist Bechara et al., (2001) zu entnehmen.

Die Aspekte der Handlungsflexibilität im Bereich der Response Suppression wurden durch die beiden Untertests Inkompatibilität und Reaktionswechsel aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1992) zu messen gesucht. Bei der Aufgabe Inkompatibilität ist auf einem Computerbildschirm links zentral oder rechts zentral von einem Fixationspunkt ein Pfeil zu sehen, der entweder nach links oder nach rechts zeigt. Die Person hat eine rechte und eine linke Taste zur Verfügung, wobei sie die linke Taste drücken soll, wenn der Pfeil nach links zeigt und die rechte Taste drücken soll, wenn der Pfeil nach rechts zeigt und zwar unabhängig davon, auf welcher Seite sich der Pfeil befindet. Bei der Aufgabe Reaktionswechsel werden links oder rechts auf einem Computerbildschirm gleichzeitig ein Buchstabe und eine Zahl präsentiert. Die Person hat jeweils eine linke und eine rechte Taste zur Verfügung, wobei in einer einfachen Reaktionsbedingung zunächst die Taste auf der Seite gedrückt werden soll, wo sich die Zahl befindet, in der spezifischen Reaktionswechselbedingung geht es darum, abwechselnd auf der Seite die Taste zu drücken, auf der sich die Zahl befindet, dann auf der Seite, auf der sich der Buchstabe befindet und so über insgesamt 100 Durchgänge fortzufahren. Die Hauptanforderung der Aufgabe besteht darin, in der komplexen Bedingung den unwillkürlichen motorischen Handwechsel zu hemmen.

Die kognitive Flexibilität als Funktion der exekutiven Kontrolle von mentalen Repräsentationen wurde mithilfe der Intradimensional Extradimensional Shift Aufgabe aus der CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cenes Limited, 1999) operationalisiert. Dabei werden jeweils zwei farbgleiche Muster auf dem Bildschirm dargeboten, die durch eine weitere Musterart (weiße Linien) gekennzeichnet sind. Zunächst soll eine Kategorie gefunden und beibehalten werden, die sich auf ein Muster bezieht, dann wechselt der Computer die Kategorie, die dann ebenfalls gesucht, gefunden und beibehalten werden soll. Dabei stellt sich der Wechsel von gleichen Dimensionen (Farbe) zur ungleichen Dimension als besonders kritisch dar. Die Zahl der Fehler und der erreichten Kategorien wird für die Auswertung herangezogen.

Die phonologische und kategoriale Wortflüssigkeit konnte durch den Untertest 6 des Leistungsprüfsystems, sowie durch die Nennung von Tieren, Möbelstücken und Berufen in jeweils einer Minute ermittelt werden.

Die statistischen Analysen erfolgten genau wie in den vorherigen Untersuchungen (Brokate et al., 2003; Hildebrandt et al., 2004; Hildebrandt et al., 2006) mithilfe der Subtraktionsmethode, die besonders in bildgebenden Verfahren angewendet wird und den Sinn hat, die spezifische exekutive Komponente unter Subtraktion der einfachen Reaktionsdifferenzen zu ermitteln.

Bei der IOWA Gambling Aufgabe wurde die Häufigkeit der Wahl der Stapel A und B (bad decks) von der Häufigkeit der Wahl der Stapel C und D (good decks) abgezogen und für jeweils 20 Ziehungen vergleichend ausgerechnet (Bechara et al., 2001).

Bei der Reaktionswechsellaufgabe aus der TAP wurden jeweils die Fehler und Reaktionszeiten der einfachen Wechsellaufgabe von der spezifischen komplexen Wechsellaufgabe abgezogen. Somit wurde hier die mentale Flexibilität von Handlungssequenzen als exekutive Funktion herausgestellt (Brokate et al., 2003). Weiter wurden für die Inkompatibilität die Fehler und Reaktionszeiten der kompatiblen Bedingung von der mit inkompatibler Anordnung abgezogen, so dass die Response suppression externaler Reize spezifisch gemessen werden konnte (Merriam et al., 2001). Bei der Intradimensional Extradimensional Shift Aufgabe aus der CANTAB konnten die intradimensionalen Shift Fehler von den extradimensionalen Fehler subtrahiert werden, um die exekutive Funktion des Kategorienerkennens und Beibehaltens zu messen (Rogers et al., 2000). Ebenso wurde der Score der kategorialen Wortflüssigkeit von der der phonologischen abgezogen, um die frontalen Aspekte der Wortflüssigkeit in den Vordergrund der Betrachtung zu bringen (Henry & Crawford, 2004).

Die Scores wurden jeweils mithilfe von nichtparametrischen Mann-Whitney U Tests zwischen den Gruppen verglichen. Weiter wurden Spearman Rho Korrelationen zwischen den exekutiven Variablen und den Variablen zum Alkoholkonsum gerechnet, um Beziehungen zwischen Abhängigkeitsvariablen und exekutiven Funktionen zu ermitteln, bzw. die Unabhängigkeit der gemessenen exekutiven Variablen nachzuweisen.

11.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse beziehen sich auf zwei Stichproben, die bezüglich Alter, präfrontaler Intelligenz, Bildung, einfacher Reaktionsfähigkeit, Reaktionsfähigkeit unter Warnreizen und logischer Abstraktionsfähigkeit gleichverteilt sind und keine Lern- und Merkfähigkeitsstörungen haben.

Bei der IOWA Gambling Aufgabe wurden insgesamt 5 Blocks von jeweils 20 Ziehungen und deren Häufigkeit verglichen. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Subtraktionsscores (siehe Abbildung 10). Sowohl in der Reaktionswechsellaufgabe als auch in der Inkompatibilitätsaufgabe zeigten sich signifikante Unterschiede in der Fehlerzahl beider Gruppen, so dass Alkoholabhängige hier eine spezifische Einschränkung hatten (siehe Abbildung 11). Weiter gab es keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der Intradimensional/ Extradimensional Shift Fehler und Zahl der erreichten Kategorien. Ebenso wenig war der Wortflüssigkeitsscore signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. (Zu den Ergebnissen siehe Tabelle 10) Bei der Korrelationsanalyse zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Dauer der Alkoholabhängigkeit und den Reaktionszeiten der Reaktionswechsellaufgabe und dem fünften Block der Gambling Aufgabe, was bedeutet, dass Alkoholabhängige, die längere Zeit abhängig sind, eine längere Reaktionszeit benötigen. Die Korrelationsanalyse zwischen den exekutiven Variablen für jede Stichprobe ergab bei den Kontrollpersonen lediglich eine Korrelation zwischen den Fehlern der Intrad/extradimensional Shift Aufgabe und der Wortflüssigkeit, während bei Alkoholabhängigen die Fehler der Inkompatibilitäts- und Reaktionswechsellaufgabe korrelierten (jeweils die Subtraktionsscores).

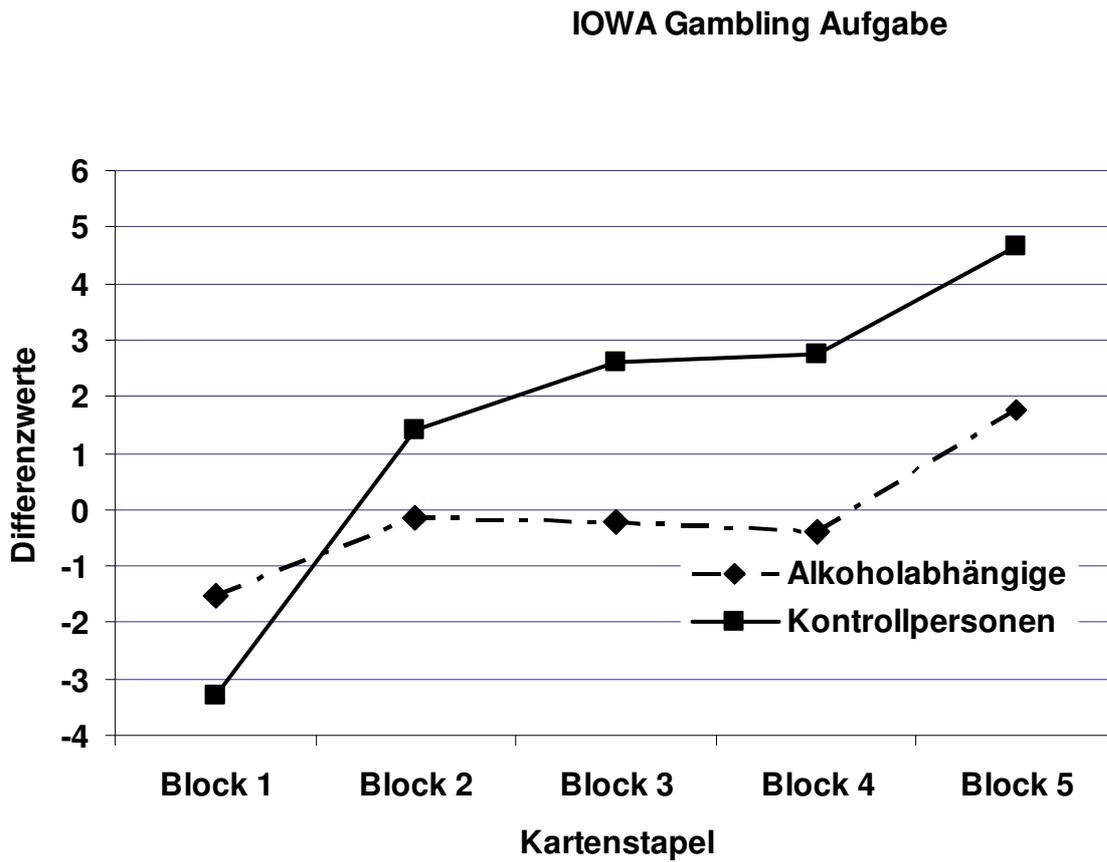
Tabelle 10: Differenzwerte in den exekutiven Aufgaben:

	<u>Alkoholab-</u> <u>hängige</u>		<u>Kontroll-</u> <u>personen</u>	
	Mittel	SD	Mittel	SD
Wortflüssigkeit	11.4	6.3	7.7	10.2
Inkompatibilität, Fehler *	3.3	4.7	0.95	1.7
Inkompatibilität, Reaktionszeit	185.7	194.4	137.5	128.4
Object Alternation, Fehler **	8.9	10.7	3.5	4.9
Object Alternation, Reaktionszeit	647.8	679.8	427.2	339.6
CANTAB IED, Fehler	15.3	13.1	12.1	9.6
IOWA GT: Diff. 1. Block	-1.2	3.9	-3.3	6.4
IOWA GT: Diff. 2. Block	0.14	4.6	1.4	7.4
IOWA GT: Diff. 3. Block	-0.07	6.8	2.6	8.5
IOWA GT: Diff. 4. Block	-0.4	6.9	2.8	7.8
IOWA GT: Diff. 5. Block	1.8	5.2	4.7	8.6

** p = 0.019, * p = 0.056

Abkürzungen: SD = Standardabweichung; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; IED: Intradimensional- Extradimensional Shift; IOWA GT: IOWA Gambling Task; Diff.: Differenzwerte

Abbildung 10: Ergebnisse der IOWA GT: Häufigkeiten der Ziehungen von den Kartenstapeln A bis D, abgebildet als Differenzwerte $(C+D) - (A+B)$, positive Werte gelten als günstige Werte im Sinne einer Entscheidungsstrategie. Ein Block (1-5) besteht aus jeweils 20 Ziehungen.



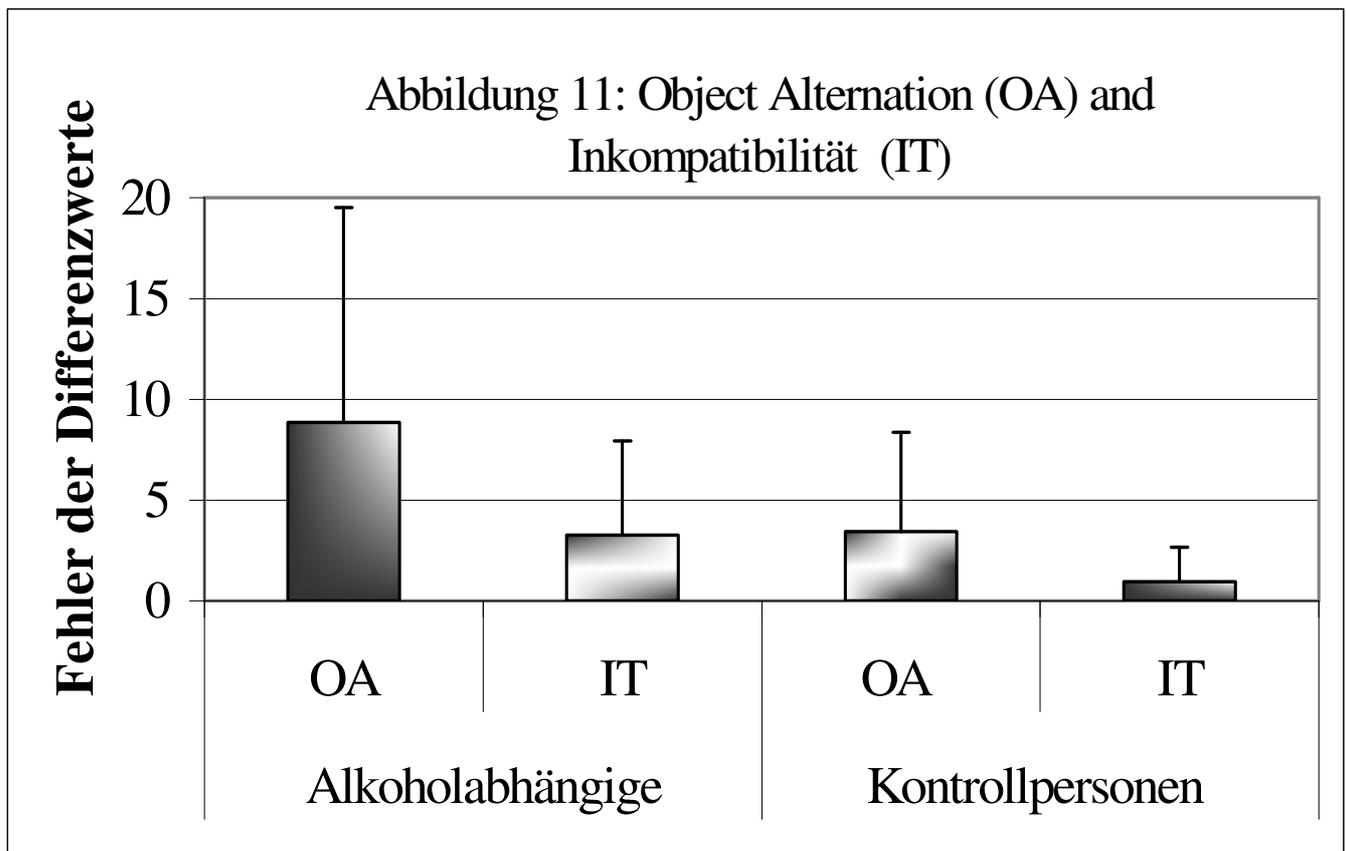


Abbildung 11: Alkoholabhängige produzieren signifikant mehr Fehler bei der OA Aufgabe (nachdem die Fehler der Kontrollaufgabe abgezogen wurden) als die Kontrollgruppe. Sie zeigten weiter eine Tendenz ($p = 0.056$), mehr Fehler in den inkompatiblen Durchgängen der Inkompatibilitätsaufgabe zu produzieren (nach Subtraktion der Fehler der kompatiblen Durchgänge).

11.4. Diskussion

Bei dieser Studie haben wir die theoretischen Arbeiten von Bechara (2003) verwendet und exekutive Funktionen bei Langzeit- Alkoholabhängigen untersucht. Wir verwendeten die Wortflüssigkeit, die Object Alternation Aufgabe und die Inkompatibilitätsaufgabe aus der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Zimmermann & Fimm, 1992) zur Frage des Conditional Responding, die Intradimensional Extradimensional Shift aus der

CANTAB zur Untersuchung veränderter Repräsentationen und die IOWA Gambling Task von Bechara et al., (1994) zur Entscheidungsfindung. Das Hauptresultat ist, dass Alkoholabhängige in der Objekt Alternation Aufgabe und in der Inkompatibilitätsaufgabe beeinträchtigt sind, während sie keine Defizite in der Entscheidungsfindung, der Wortflüssigkeit und dem Shift Learning zeigten.

Für die Bedeutung der Handlungsflexibilität und der Response Kontrolle aus der Theorie von Bechara (2003) wurden bei zwei Aufgaben mit Inhibitionscharakter signifikante Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen gefunden, wie das z. T. auch schon bei den Untersuchungen von Brokate et al., (2003) und Hildebrandt et al., (2004) der Fall war. Insbesondere erwies sich genau wie hier die Reaktionswechsellaufgabe aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1992), die im Wesentlichen eine Object Alternation Aufgabe ist, als sensitiv für Alkoholabhängige. Dieses Resultat wurde bei Alkoholabhängigen nicht immer in der Literatur gefunden (Bardenhagen & Bowden, 1998, Oscar-Berman et al., 1982), insbesondere wenn, wie in unserer Studie, die Regeln bekannt waren. Eher konnten Defizite im Object Alternation (OA), kombiniert mit der Inhibition irrelevanter Responsealternativen bei einer Working Memory plus OA Aufgabe (Ambrose et al., 2001), sowie bei der Alpha Span Task, Trail Making B Aufgabe, Brixton Task (Noel et al., 2001) und Six Elements Task (Ihara et al., 2000) gefunden werden. Die Problematik der Alkoholabhängigen bezieht sich offenbar eindeutig auf die Kontrolle von Responses, was bedeutet, dass sie bestimmte Handlungssequenzen nicht hemmen können und Fehler in der Inhibition machen. Genau wie unsere Objekt Alternation Aufgabe beruht der Trail Making Test B ebenfalls auf Conditional Responses. Allerdings gibt es beim TMT- B eine visuelle Spur, die verfolgt werden kann, was bei unserer Object Alternation Aufgabe aus der TAP nicht möglich ist, damit wird diese Aufgabe jedoch noch sensitiver, obwohl bereits die meisten Studien mit der TMT-B Defizite bei Alkoholabhängigen fanden (Ihara, et al., 2000; Kleinknecht & Goldstein, 1972; Noel et al., 2001; Ratti et al., 2002; Davies et al., 2005). Auch bei der Inkompatibilität konnten bedeutsame Resultate gefunden werden, die die Frage erlauben, was die beiden Aufgaben gemeinsam haben. Nach Bechara (2003)

gehören beide Aufgaben zu Go/Nogo Paradigmen, die sich um die Kontrolle von Responses und nicht von dominanten Repräsentationen, wie im WCST und der CANTAB IED, drehen.

Dies wurde u. a. durch Studien, die die Alkoholwirkung bei Gesunden untersuchten, bestätigt (Fillmore, 2003, Mulvihill et al., 1996). Die Autoren arbeiteten mit Go/Nogo oder Go/Stop Paradigmen, bei denen Personen unter Alkoholeinfluß kein Problem hatten, auf einen aktivierenden Go Reiz und einen Go Durchgang zu reagieren, während die Fähigkeit, die Ausführung eines bereits internalisierten Responses zu inhibieren, nachdem ein Stop Signal präsentiert wurde, erheblich beeinträchtigt war. Somit wirkte Alkohol auf die inhibitorischen Mechanismen von Responses.

Object Alternation und Response Inhibition sind somit conditional response tasks, die zu einem Stimulus einen Response erfordern, dessen Bedeutung abhängig von der Kontextinformation ist. Bei der Inkompatibilitätsaufgabe ist die Kontextinformation durch Umgebungsbedingungen definiert. Der dominante Response ist, auf der Seite zu drücken, auf der ein Stimulus (Pfeil) erscheint, dieser muss unterdrückt werden und durch die Richtung des Pfeils ersetzt werden. Der Response ist von daher conditional zur Richtung des Pfeils und nicht zur Seite des Erscheinens. Bei der OA Aufgabe besteht eine generelle Entkopplung von Stimulusinformation und Response: ob der Stimulus einen Response erwartet, hängt von einer internalen Sequenz ab, die selbst unabhängig von dem gebotenen externalen Stimulus ist. So kann im gewissen Sinne das Go/Nogo und Go/Stop Paradigma als conditional response Aufgabe gelten. Go Stimuli erwarten in etwa 25 Prozent eine Nogo Reaktion bei diesen Aufgaben, wobei es in diesen trials meist um akustische Stimuli geht, der die Unterdrückung eines gerade erfolgten Responses einleitet oder um einen Go cue, der durch einen Nogo Stimulus gefolgt wird. Da Alkoholkonsum offenbar nur die Kopplung des conditional Response betrifft, nicht jedoch einfache Go Stimulus Go Response Verbindungen, kann davon ausgegangen werden, dass vor allem conditional response Aufgaben bei Alkoholabhängigen beeinträchtigt sind.

Warum ist das so bei Alkoholabhängigen? Ein Grund könnte sein, dass die zugrunde liegenden Mechanismen des conditional responding genau diejenigen

sind, die Personen zu einer Abhängigkeitsentwicklung von Alkohol führen. Die Aufgaben messen die Fähigkeit einer Person, abhängig von Kontextinformationen auf spezifische Stimuli zu reagieren. Solche Fähigkeiten sind besonders wichtig, wenn in einer Situation, in der Alkohol angeboten wird, die Verhaltenskontrolle gefordert wird. In einer Gesellschaft, in der Alkohol in jeder sozialen Situation verfügbar ist, könnte die Fähigkeit des conditional responding über die Rückfallhäufigkeit entscheiden. Ein weiterer Grund für die Defizite im conditional responding könnte in einer alkoholtoxischen Folge der Abhängigkeitserkrankung liegen. Dazu haben wir die Gruppe der Alkoholabhängigen in zwei Subgruppen aufgeteilt, die eine mit mehr als 18 Tagen Entgiftungszeit, die andere mit geringerer Entgiftungszeit, allerdings ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dies würde für ein generelles Defizit von OA und IT bei Alkoholabhängigen sprechen, wobei die Untersuchung mit einer größeren Stichprobe notwendig wäre. Um die Frage zu untersuchen, ob die Länge der Abhängigkeitserkrankung die Schwere des Defizits in OA und IT beeinflussen könnte, haben wir Korrelationen der Aufgaben mit der Dauer der Erkrankung gerechnet. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Reaktionszeiten der OA und der Länge der Erkrankung, jedoch kein einziger weiterer Zusammenhang. Zwei frühere Studien zeigten ebenfalls inkonsistente Resultate bezüglich dieses Aspektes, so dass auf Studien mit einer größeren Stichprobe gewartet werden muss, bzw. die subjektiv gegebenen Einschätzungen durch objektive Daten zur Länge der Abhängigkeitserkrankung ergänzt werden müssten.

Die Frage der Entscheidungsfindung mit der IOWA GT nimmt eine zentrale Rolle bei den Arbeiten von Bechara ein. Wir erwarteten aufgrund der Theorie und der Voruntersuchungen mehrerer Autoren (Bechara et al., 2002a, 2002b, Fein et al., 2004, Clark et al., 2004; Goudriaan et al., 2005) eine deutliche Problematik bei Alkoholabhängigen Patienten. Dies konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Insgesamt erzielten die Alkoholabhängigen eine gleichartige Leistung wie die Gruppe der Kontrollpersonen. In den ersten 20 – 40 Ziehungen von Karten werden in der Regel solche mit hohem Gewinn bevorzugt, bis klar wird, dass diese Stapel (A und B) ebenfalls mit hohen Verlusten einhergehen.

Während die Kontrollgruppen von Bechara et al., (2001, 2002) dann eindeutig zu den Stapeln C und D umschwenkten, waren sowohl für die Alkoholabhängigen unserer Stichprobe als auch für die Kontrollpersonen zunächst alle Kartenstapel gleichwertig, so dass die Subtraktionswerte gegen Null gingen. Erst in den letzten 20 Ziehungen wurde eine Tendenz zur Bevorzugung der positiven Stapel bei beiden Gruppen zu bemerken. Insofern könnte das Ergebnis mit einem verzögerten Lernprozess in Zusammenhang stehen. Eine Bevorzugung risikohafter Entscheidungen, wie sie bei 60 % der Substanzabhängigen von Bechara et al., (2002a, 2002b) mehrfach nachgewiesen wurde, konnte für die Alkoholabhängigen nicht gefunden werden.

Ein Grund hierfür könnte in der geringen Stichprobenanzahl liegen, immerhin war die Stichprobenzahl der Alkoholabhängigen Gruppen bei Fein et al, (2004) und Goudriaan et al., (2005) zwischen 40 und 50 Personen. Möglich ist aber auch, dass die Korrektur der Intelligenz bei Alkoholabhängigen zu einer guten Leistung geführt haben mag. Allerdings fällt auf, dass gerade die Kontrollgruppe wesentlich schlechter abgeschnitten hat als bei allen anderen Untersuchungen anderer Autoren (Bechara et al., 2002a, 2002b; Petry, 2001). Die Medikation der Kontrollgruppe hatte offenbar keinen Einfluß auf die Leistung in der IOWA Gambling Aufgabe (Hildebrandt et al., 2006), jedoch waren die Personen alle stationär zu behandelnde Patienten, die zwar freiwillig teilgenommen hatten und motiviert waren, jedoch möglicherweise aufgrund ihrer Situation, nämlich des Klinikaufenthaltes, eher weniger gut den Aufgabenanforderungen gewachsen waren als die bezahlte Kontrollgruppe von Gesunden bei Bechara et al., (2002a und b). Schließlich bleibt aber auch darauf hinzuweisen, dass Alkoholabhängige ohne anderen Substanzgebrauch in ihrer gesamten Pathologie, inclusive der Kognition und exekutiver Funktionen anderer Mechanismen unterworfen sind als Abhängigkeitserkrankte von verschiedenen Drogen, z. B. Morphin, Kokain etc. Insbesondere scheint es eine unterschiedliche Beteiligung der neuronalen Transmittersysteme zu geben. Vergleichbare neuropsychologische und neuropathologische Studien sind selten. Roberts und Horton (2003) verglichen eine große Stichprobe heroinabhängiger, kokainabhängiger und alkoholabhängiger Personen mit dem Trail Making Test. Sie fanden ein ähnliches

Defizit für Heroinabhängige und Alkoholabhängige, jedoch ein wesentlich höheres Defizit für kokainabhängige Personen. Funktionelle bildgebende Studien zeigten ebenfalls eine Beteiligung subcorticaler Strukturen bei der Durchführung der IOWA GT, die ebenso bedeutsam für die Modulation der Opiat- und Dopaminmodulation sind (Clark et al., 2004). Von daher können die spezifischen Wege der Neurotransmitterbindung ebenfalls eine Rolle für das Ergebnis hier spielen.

Wortflüssigkeit und Shift Learning sind intensiv in bildgebenden Studien bei organischen Erkrankungen untersucht worden (Clark et al., 2004; Henry & Crawford, 2004). Shift learning ist weiter in tierexperimentellen Studien untersucht worden. Beide Aufgaben teilen gewisse psychologische und physiologische Gemeinsamkeiten. Bechara (2003) nehmen an, dass es sich um die intakte Fähigkeit zwischen mentalen Repräsentationen zu wechseln, die in verschiedenen Trials ihre Bedeutung ändern, handelt. Perseverationen im Shift learning und in der Wortflüssigkeit bedeuten, dass auf früher relevante Repräsentationen zurückgegriffen wird, die inzwischen irrelevant geworden sind. Im Unterschied dazu stellen die beiden Aufgaben Object Alternation und Inkompatibilität immer Anforderungen an eine motorische Reaktion. Anatomisch betrachtet ist das kritische präfrontale Areal für die phonologische Wortflüssigkeit und die IED (Extradimensional Shift) der laterale präfrontale Cortex (Clark, 2004; Rogers, 2000). Für die shift learning Aufgaben spielt der obere Part der Area 10 von Brodman ebenfalls eine kritische Rolle. Bei Gesunden ist die Leistung im shift learning und in der Wortflüssigkeit korreliert, genauso wurde dieser Zusammenhang bei Alkoholabhängigen gefunden. Die IED Shift Learning Task soll eine erhöhte sensitive Analyse erbringen im Vergleich zur WCST Aufgabe, aber sie wurde erstmals jetzt bei Alkoholabhängigen eingesetzt. In fünf Studien, bei denen der WCST angewendet wurde, wurde keine Beeinträchtigung in den Perseverationen, jedoch in den Kategorien gefunden (Ihara et al., 2000; Brokate et al., 2003, Bechara et al., 2001, Joyce & Robbins, 1991; Chao et al., 2003). Alkoholabhängige können von daher einen Wechsel zwischen Repräsentanzen durchführen, jedoch haben sie Probleme einer Response Regel zu folgen, wie in der OA und IT Aufgabe.

Die reduzierte Leistung bei den Fluency Aufgaben und das Vorkommen von Perseverationen ist mit Läsionen im dorsolateralen und superior medial präfrontalen Cortex assoziiert, aber nicht mit Läsionen im inferior medial präfrontalen Cortex (Monchi et al., 2001; Stuss et al., 2000). Der Mangel an signifikanter Gruppendifferenz bei der Shift Learning Aufgabe in unserer Studie ist von daher in Übereinstimmung mit einer schwach signifikanten Differenz im WCST und der Annahme einer Veränderung des medialen präfrontalen Cortex, aber nicht des dorsolateralen präfrontalen Cortex, bei Alkoholabhängigen. Ebenso korrespondieren Ergebnisse, die zeigen, dass Alkoholabhängige nicht im Working memory beeinträchtigt sind, eine Funktion, die ebenso auf einem intakten lateralen präfrontalen Cortex beruht (Brokate et al., 2003; Finn et al., 1999; Hildebrandt et al., 2004; Joyce & Robbins, 1991; Vogel- Sprott et al., 2001).

Neuropathologische und bildgebende Studien zeigten, dass Langzeitalkoholabhängige in einigen Gehirnalrealen und auf verschiedenen neuronalen Leveln Beeinträchtigungen haben können, wobei sich die meisten Forscher einig sind, dass der frontale Cortex vulnerabel für alkoholtoxische Effekte ist (Jentsch & Taylor, 1999; Moselhy et al., 2001; Adams et al., 1998; Dao-Castellana et al., 1998; Taber et al., 2000; Volkow et al., 1994, 1997). Goldstein et al., (2001) fanden, dass Alkoholabhängige differentielle neuronale Aktivität im orbitofrontalen Cortex während einer Aufgabe zur response inhibition aufwiesen. Goldberg (1985) und Passingham (1993) argumentierten, dass es zwei funktional getrennte frontale Areale gibt, die anterior zum primär motorischen Cortex liegen. Ein Teil, der laterale Part, ist stärker in Beziehung zu conditional responses externaler Information, der andere Teil, medial gelegen, ist beim Lernen konditionierter Antworten von internaler Information verantwortlich, bezogen auf Stimuli internaler Zustände oder Ziele. Übereinstimmend zu diesen Annahmen einer Teilung des präfrontalen Cortex, wurde in tierexperimentellen Studien (Iversen & Mishkin, 1970; Mishkin & Manning, 1978) in Läsionsstudien beim Menschen (Freedman et al., 1998) und in fMRI Studien (Gold et al., 1996) gezeigt, dass der ventromediale PFC in Beziehung zu OA Aufgaben steht.

Die Inkompatibilitätsaufgabe ist nicht ausreichend untersucht worden, um eine komplette organische Basis zu finden, aber Merriam et al., (2001) konnten bei

einer fMRI Studie herausfinden, dass in der Inkompatibilitätsbedingung das Areal des medialen frontalen dorsal über dem supplementären frontalen Augenfeldern aktiviert wird. Wenn wir neuropsychologische und fMRI Daten zusammenlegen, so können wir eine spezifische Störung der medialen frontalen Cortices nach langjähriger Alkoholabhängigkeit annehmen. Dies bedeutet aber nicht, dass nicht auch andere Teile des Gehirns oder andere kognitive Funktionen beeinträchtigt sein könnten.

12. Untersuchung 4: Objekt Alternation bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom⁴

12.1. Einleitung

Unsere letzte Untersuchung ging von der Theorie aus, dass der frontale Cortex sensitiv für alkoholtoxische Effekte ist (Moselhy et al. 2001, Ratti et al., 2002, Goldstein et al., 2001; Zinn et al., 2004) und bei Alkoholabhängigen vorwiegend exekutive Funktionsstörungen vorliegen, die im Zusammenhang mit fehlender Handlungskontrolle und Inhibition stehen (Brokate et al., 2008).

Die beiden Hauptaspekte frontaler Funktionen bestehen in (1) Working Memory, also der Fähigkeit, Informationen für eine kurze Zeit zu speichern und in (2) exekutiven Funktionen, die ein System für Handlungskontrolle, Inhibition von irrelevanten Responsetendenzen und Fehlerkontrolle beinhalten (Fuster, 1998). Zwei Studien unserer Gruppe zeigten, dass Alkoholabhängige nicht in verbaler Working Memory beeinträchtigt sind, aber Probleme im Bereich der Handlungskontrolle bei Object alternation haben (Brokate et al., 2003; Hildebrandt et al., 2004). Brokate et al. (2003) verwendeten ein verbales “one-and two-back” Paradigma und subtrahierten die Leistung der one back Aufgabe von der der two back Aufgabe, um die Effekte der Working Memory Kapazität zu isolieren. Alkoholabhängige und Kontrollpersonen zeigten die gleiche Leistung bei dieser Aufgabe. Zusätzlich applizierten wir eine object alternation Aufgabe und eine Reaktionsaufgabe. Die Personen wurden über die Regeln des Wechsels informiert. Auch hier wurde die einfache Reaktionsaufgabe von der schweren Wechselaufgabe subtrahiert, wobei signifikante Differenzen zwischen den Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen gefunden wurden, die eine Beeinträchtigung von Alkoholabhängigen in object alternation nahe legten. In unserer zweiten Studie (Hildebrandt et al., 2004) untersuchten wir

⁴ Im Original siehe: Brokate, B; Bernsdorff, K; Braamhorst, W; Eling, P; Hildebrandt, H (2008) Object Alternation in Alcohol Dependent Patients without Amnesic Syndrome. Zeitschrift für Neuropsychologie, 19,(1), 33 - 40

Alkoholabhängige und Kontrollpersonen mit einer two back Aufgabe mit verschiedenen Graden an Interferenz in einer Working Memory Aufgabe (wie in der „Jonides task“; Jonides et al., 1998; 2000). Wir untersuchten weiter mit der gleichen Object Alternation Aufgabe wie in unserer ersten Untersuchung. (Brokate et al., 2003). Alkoholabhängige konnten genauso gut mit der Interferenz in der working memory Aufgabe umgehen, wie die Kontrollpersonen, aber sie zeigten wieder Defizite in der object alternation Aufgabe.

Obwohl die Object alternation Aufgabe sehr lange in der tierexperimentellen Verhaltensforschung bekannt ist (Iversen & Mishkin, 1970; Mishkin & Manning, 1978), haben nur wenige experimentelle Studien diese Aufgabe beim Menschen verwendet (Freedman et al., 1998; Oscar-Berman, 1982, Gold et al., 1996, Zald et al., 2002, 2005), und noch weniger Studien haben die innere Aufgabenstruktur analysiert (Bardenhagen & Bowden, 1998). Ambrose et al. (2001) integrierten eine working memory Komponente in eine object alternation Aufgabe und fanden ein großes Defizit in alternierenden Reaktionen und eine geringe Dysfunktion in „working memory maintenance“ von Alkoholabhängigen Patienten. Allerdings berichteten Oscar-Berman et al. (1982), dass Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom eine delayed alternation Aufgabe gut bewältigen konnten. Bardenhagen et al., (1998) analysierten Perseverationsfehler und andere Fehler bei einer Objekt Alternation Aufgabe und fanden keine Beeinträchtigung bei Alkoholabhängigen. Zald et al., (2002, 2005) untersuchten Normalpersonen mit PET, während sie entweder eine object alternation Aufgabe oder eine räumliche alternation Aufgabe durchführten. In ihrer zweiten Studie instruierten sie die Teilnehmer, die Aufgabe zu üben. Sie fanden, dass nur bei der Objekt alternation Aufgabe die ventromedialen und orbitofrontalen Areale des frontalen Cortex aktiviert werden, während bei der räumlichen alternation Aufgabe andere Areale inklusive des dorsolateralen und orbitofrontalen Cortex Aktivität zeigten. Insgesamt wird deutlich, dass die Funktion des Objekt Alternations bei Alkoholabhängigen weiter untersucht werden sollte.

Alle Varianten der Objekt Alternation Aufgabe, die in den oben genannten Studien verwendet worden waren, enthalten drei Komponenten, die bei

Alkoholabhängigen beeinträchtigt sein könnten. Erstens könnte es sein, dass sie nicht in der Lage sind, visuelle Stimuli gut zu prozessieren, weiter wäre es möglich, dass sie zu einem automatisierten gleichartigen motorischen Wechsel neigen. Drittens könnte es sein, dass Alkoholabhängige Probleme beim mentalen Wechsel haben und somit ein Defizit in einer exekutiven Funktion aufweisen. Da Objekt Alternation in der traditionellen Form zwei räumliche Aspekte beinhaltet, nämlich räumliche Verteilung von Objekten und räumliche Verteilung von Antworttasten, ist es nicht möglich, genau zu schlussfolgern, welche dieser Komponenten genau beeinträchtigt sind.

In unserer vorliegenden Studie haben wir eine neue Objekt Alternation Aufgabe entwickelt, bei der wir visuelle Effekte und Positionseffekte für Stimuli und Responses kontrolliert haben. Wir haben die Teilnehmer über die Regeln des Wechsels informiert und instruierten sie, die Aufgabe für 15 Durchgänge hintereinander richtig zu lernen. Wir erwarteten ein klares signifikantes Defizit von Alkoholabhängigen für diese neue Variante der Objekt Alternation Aufgabe für den Fall, dass mentaler Wechsel beeinträchtigt ist, nicht jedoch die visuell-räumliche Kompetenz.

12.2. Methoden

Bezogen auf die methodischen Voraussetzungen der Studie haben wir eine Stichprobe von 24 Alkoholabhängigen und 28 Kontrollpersonen untersucht. Die Alkoholabhängigkeit wurde gemäß der ICD 10 Kriterien (Sass, 1994), F 10.2 diagnostiziert. Die Alkoholabhängigen waren alle Patienten einer psychiatrischen Klinik, bei der sie bis zu 16 Wochen Langzeittherapie zur Rückfallprophylaxe durchführten. Im Durchschnitt waren die Patienten etwa 21,1 Tage (+/- 15,8) abstinent bevor sie an der Studie teilnahmen. Zu dieser Zeit litten die Patienten weder unter Entzugserscheinungen, noch nahmen sie irgendwelche Medikamente ein. Die Länge der Alkoholabhängigkeit, körperliche Erkrankungen und biografische Details wurden aufgrund der Krankengeschichte und eines halbstrukturierten Interviews ermittelt. Personen mit einer bedeutsamen

Lebererkrankung, anderen somatischen Erkrankungen, multipler Substanzabhängigkeit oder Schädelhirntraumata wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Kein Patient hatte eine Wernicke Encephalopathie oder ein amnestisches Syndrom in der Vorgeschichte. Für eine weitere Beschreibung der Alkoholabhängigen Patienten verwendeten wir das Beck Depressions Inventar (Hautzinger et al., 1994) und den Michigan Alcoholism Screening Test (deutsche Übersetzung; Selzer, 1971). Die Kontrollgruppe bestand aus Normalpersonen ohne eine psychiatrische oder neurologische Krankheitsvorgeschichte. Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede im Alter und bezüglich der Bildung. Um unspezifische Intelligenzdefizite zu vermeiden und normal Intelligente aufzunehmen, wurden beide Gruppen bezüglich genereller und präorbider Intelligenz gematcht (Beschreibung der Gruppen siehe Tabelle 11). Sie wurden über die Untersuchung informiert und bekamen keine Entschädigung.

Beim Untersuchungsablauf wurden der Untertest 3 und 4 des Leistungsprüfsystems (LPS, Horn, 1983) durchgeführt, um die generelle Intelligenz zu messen, wie in den Untersuchungen zuvor. Ebenfalls wurde der Mehrfachwahl- Wortschatztest (Lehrl et al., 1991) zur Messung der präorbiden Intelligenz appliziert.

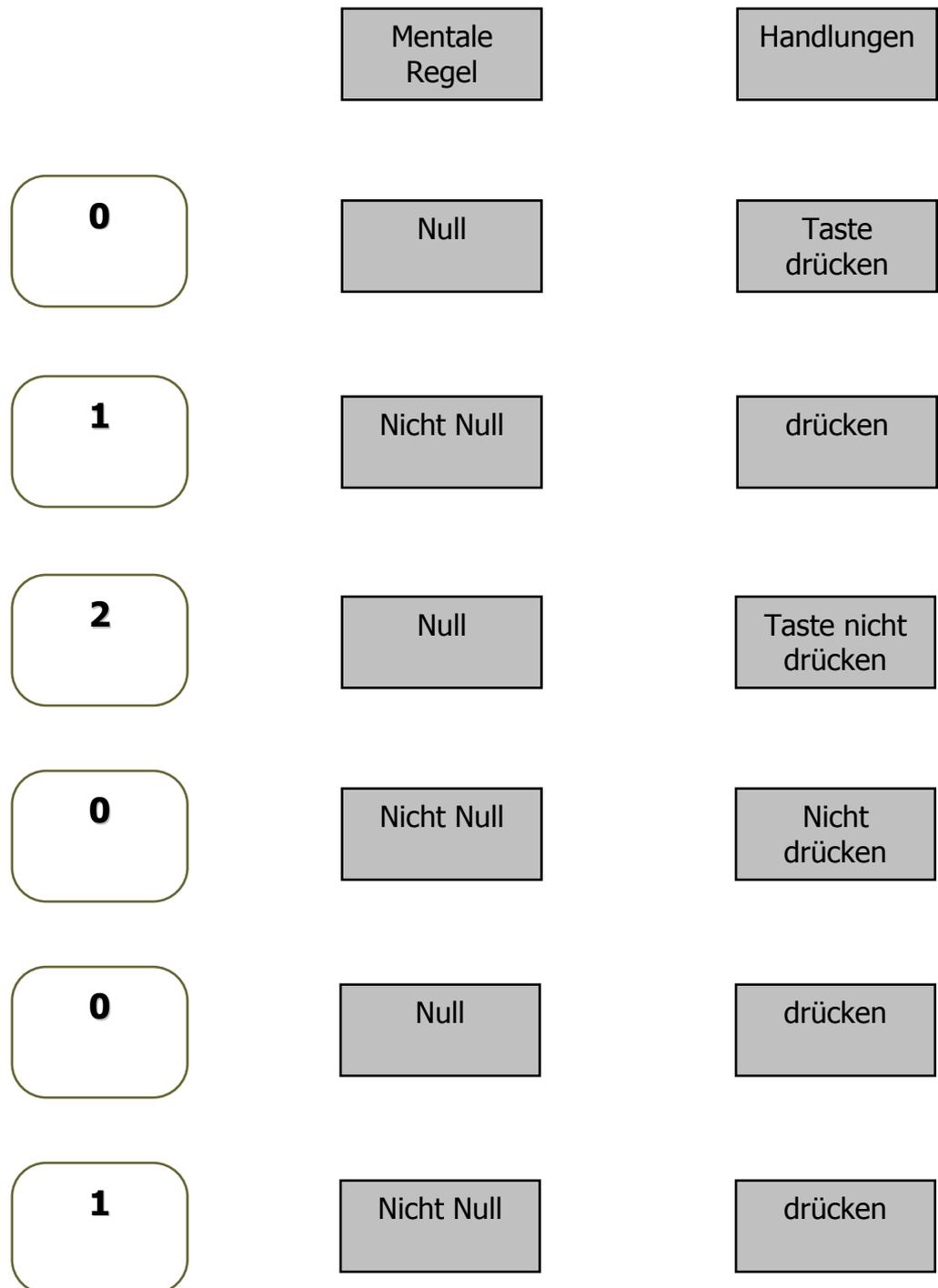
Zur Messung der Objekt Alternation haben wir ein neues Paradigma entwickelt. Auf einem Bildschirm werden kontinuierlich mit einem Zeitintervall von 0,5 Sekunden und einem Interstimulusintervall von 2,5 Sekunden die Zahlen 0, 1 oder 2 dargeboten. Es gab eine Taste als Antwortknopf auf der Computertastatur, die aufgrund einer Regel entweder gedrückt oder nicht gedrückt werden sollte. Die Wechselregel lautete: „Die Präsentation beginnt mit der Zahl „0“, dann sollen Sie die Taste drücken. Folgende mentale Regel ist anzuwenden, die einen Wechsel zwischen Null und Nicht-Null bedeutet. Wenn die Zahl auf dem Computerbildschirm die gleiche wie in der mentalen Regel ist, dann sollen Sie die Taste drücken, wenn dies nicht der Fall ist, sollen Sie die Taste nicht drücken.“ Die Aufgabe endet automatisch, wenn 15 Durchgänge erfolgreich hintereinander absolviert werden konnten. Wenn 75 Durchgänge nicht erfolgreich beendet werden konnten, so endete die Aufgabe ebenfalls automatisch (Zur Beschreibung des Paradigmas siehe Abbildung 12).

Tabelle 11: Die Stichprobenbeschreibung beider Gruppen: Mittelwerte und Standardabweichungen (+/-) der Variablen.

	Alkoholabhängige Patienten (N = 24)	Kontrollgruppe (N = 28)
Alter (Jahre)	44.1 +/- 9.0	48.5 +/- 11.3
Zahl der Schuljahre	9.5 +/- 1.3	10.2 +/- 1.7
Jahre der Alkoholabhängigkeit	12.6 +/- 7.5	
Tage nach der Entgiftung	21.2 +/- 15.8	
Beck Depression Inventar (Rohwerte)	13.3 +/- 7.7	
Michigan Alcoholism Screening Test (Rohwerte)	35.1 +/- 10.6	
MWT Intelligenz (T-scores)	55.7 +/- 9.1	56.4 +/- 3.2
LPS Abstraktes Denken (T- Scores)	54.2 +/- 6.2	56.4 +/- 2.9

Die beiden Gruppen differierten nicht signifikant bei allen demografischen und oben genannten Variablen ermittelt durch den Mann Whitney U Test für unabhängige Stichproben.

Abbildung 12: Beschreibung des Objekt Alternation Paradigmas: Die linke Seite des Computerbildschirms zeigt eine Zahl, auf der rechten Seite stehen die mentalen Wechselregeln und ganz rechts die dazugehörigen Handlungsanforderungen. Die Taste wird nur gedrückt, wenn die Zahl auf dem Bildschirm mit der mentalen Regel übereinstimmt (genaue Erklärung s. o. bei Methoden).



Für die statistischen Vergleiche betrachteten wir Alter, Bildung, prämorbid und aktuelle Intelligenzwerte, um sicher zu stellen, dass die beiden Gruppen gut gematcht waren.

Für die Objekt Alternation Aufgabe wurden die Mittelwerte der Reaktionszeiten, die Zahl der Fehler und Auslassungen, sowie der Zahl der Durchgänge in Form von Gruppendifferenzen analysiert. Zuletzt korrelierten wir die Variablen des Objekt Alternation Paradigmas mit dem Alter, der Länge der Abhängigkeitserkrankung, Zahl der Entgiftungstage und den Intelligenzmaßen. Da signifikante Differenzen von der Normalverteilung auftraten, wie wir durch den Kolmogorov- Smirnov Test ermitteln konnten und weil wir nur eine geringe Stichprobenstärke hatten, verwendeten wir nicht parametrische Methoden: Mann-Whitney- U- Test und Spearman Rho Korrelationskoeffizienten.

12.3. Ergebnisse

Zur Darstellung der Ergebnisse betrachteten wir zuerst die Scores des Beck Depressionsinventars (Hautzinger et al., 1994) und des Michigan Alcoholism Screening Tests (Selzer et al., 1971). Die Scores des Beck Depressionsinventars waren unterhalb des cut off Scores für schwere Depression bei der Gruppe der Alkoholabhängigen. Die Scores des Michigan Alcoholism Screening Tests zeigten eine klare Alkoholabhängigkeitssymptomatik der Stichprobe. Die Prämorbid Intelligenz und die logisch abstrakte Denkfähigkeit gemessen mit dem MWT und dem LPS, Untertest 3 und 4 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Rohwerte der Reaktionszeiten, Fehler, Auslassungen und Zahl der Durchgänge für Alkoholabhängige und Kontrollpersonen in der Objekt Alternation Aufgabe

Objekt Alternation Paradigma	Alkoholabhängige		Kontrollpersonen	
	Mittelwert	Standardab	Mittelwert	Standardab
Reaktionszeiten	686.9	212.2	651.1	153.1
Fehler*	13.8	12.4	5.5	5.7
Auslassungen**	7.7	7.9	1.1	1.6
Zahl der Durchgänge*	55.8	25.3	42.2	22.2

Abkürzungen: Standardab = Standardabweichung vom Mittelwert

***Beide Gruppen differieren im Mann Whitney U- Test auf dem Signifikanzniveau $p < .05$,**

**** Beide Gruppen differieren im Mann Whitney U- Test auf dem Signifikanzniveau $p < .01$.**

Tabelle 12 zeigt alle Mittelwerte und Standardabweichungen der Variablen des Objekt Alternation Paradigmas. Wir verglichen die Mittelwerte mithilfe des Mann- Whitney U- Tests und erzielten signifikante Unterschiede für die Fehler [U: 201.0, $p = 0.036$], Auslassungen [U: 159.5, $p = 0.003$] und Zahl der Durchgänge [U: 199.5, $p = 0.032$] der Objekt alternation Aufgabe, während die Reaktionszeiten [U: 278.0, $p = 0.558$] nicht differierten.

Für die Gruppe der Alkoholabhängigen gab es keine signifikante Korrelation, keine der zusätzlichen Gruppenvariablen korrelierten mit dem Objekt alternation Paradigma, wie aus der Tabelle 14 deutlich wird. Die Fehler des Objekt alternation Paradigmas korrelierten mit dem Intelligenzmaß aus dem LPS für die Kontrollgruppe [Spearman- Rho: $R = -.421$, $p = .026$]. Die Personen produzierten mehr Fehler, wenn die LPS Scores gering waren, so dass eine Beziehung zwischen dem Lernen der Objekt Alternation Aufgabe und der logisch abstrakten Denkfähigkeit bestand (Tabelle 13). Weder die Dauer der Alkoholabhängigkeit, noch die Menge des täglichen Alkoholkonsums oder die Abstinenztage vor der Testung korrelierten mit der Objekt Alternation Aufgabe. Lediglich die

Abstinenztage vor dem Assessment stehen in Beziehung zur Intelligenz aus dem LPS [Spearman- Rho: $R = .458$, $p = .024$]. Dieses Resultat wird durch eine Studie von Mann et al., (1999) bestätigt, der eine Verbesserung der Leistung in den LPS Subtests in Abhängigkeit von der Länge der kurzzeitigen Abstinenz berichtete, ähnlich wie in einer Untersuchung von Scheurich et al., (2004).

Tabelle 13: Spearman – Rho Korrelationen zwischen dem Objekt Alternation Paradigma und den anderen Variablen der Kontrollgruppe (Signifikanzniveau).

Objekt Alternation Paradigma	Alter	Bildungs- niveau	MWT	LPS (Intelligenz)
Reaktionszeiten	.171	.540	.466	.493
Fehler	.408	.503	.172	.026*
Auslassungen	.764	.391	.925	.122
Zahl der Durchgänge	.261	.944	.184	.090

* Das Signifikanzniveau ist $p < .05$ für die Spearman Rho Korrelation

Tabelle 14: Spearman – Rho Korrelationen zwischen dem Objekt Alternation Paradigma und den anderen Variablen der Gruppe der Alkoholabhängigen (Signifikanzniveau).

Objekt Alternation Paradigma	Alter	Bil- dungs- niveau	Zahl der Entgif- tungs- tage	Jahre der Abhän- gigkeit	MAST	BDI	MWT	LPS (Intelli- genz)
Reaktionszeiten	.764	.343	.084	.754	.160	.549	.676	.752
Fehler	.241	.443	.820	.980	.901	.361	.489	.179
Auslassungen	.412	.604	.715	.878	.776	.454	.260	.141
Zahl der Durchgänge	.521	.693	.603	.599	.727	.317	.399	.180

12.4. Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, spezifische exekutive Funktionen bei Alkoholabhängigen zu untersuchen, wobei wir ein Defizit in Regelerkennen, mentalem Set Shifting und Objekt Alternation erwarteten. Frühere Studien unserer Gruppe (Hildebrandt et al., 2004; Brokate et al., 2003) zeigten, dass Alkoholabhängige speziell bei einer alternate response Aufgabe beeinträchtigt waren. Allerdings hat diese alternate response Aufgabe zwei Nachteile. Erstens enthält die Aufgabe eine Stimuluspräsentation auf der linken und auf der rechten Seite eines Computerbildschirms, so dass visuell räumliche Effekte die Aufgabenschwierigkeit beeinflussen können. Zweitens sollten die Teilnehmer zwei Antworttasten benutzen, jeweils für die rechte und die linke Hand, so dass ein Problem der Händigkeit das Ergebnis beeinflussen könnte. Viele Studien beschrieben Effekte eines rechts frontalen hemisphärischen Defizits bei Alkoholabhängigen, das für visuelle Effekte und eine bessere Leistung für rechts auftretende Stimuli im Vergleich zu links auftretenden Stimuli auf einem Computer Bildschirm verantwortlich sein könnte (Bertera & Parsons 1978, Miglioli et al., 1979; Cermak et al., 1989; Ellis & Oscar-Berman, 1989, Hutner & Oscar-Berman, 1996; Evert & Oscar-Berman, 2001); obwohl Wegner (1990) berichtete, dass das Defizit bei Alkoholabhängigen bei nichtverbalen und visuellen Aufgaben als ein Mangel an Übung zu betrachten ist. Auch Wegner et al., (2001) untersuchten kürzlich entgiftete Alkoholabhängige und konnten keine visuelle Störung finden, die mit einem rechts hemisphärischen Defizit in Einklang zu bringen war. Neuere Untersuchungen befassten sich mit den Effekten akuter Alkoholaufnahme auf die visuelle Suche von Normalpersonen (Fillmore et al., 2003, Abroms & Fillmore, 2004). Sie zeigten, dass die wiederholte Suche in vorher entdeckten Lokalisationen unter Alkohol erfolgreich sein kann, jedoch die Effektivität bei einer neuen Suche schlechter wird. Schandler et al., (1996) berichteten, dass das Prozessieren von visuo- räumlicher Information in kurzzeitig und langfristig abstinenten Alkoholabhängigen im Vergleich zu gesunden Alkohol intoxizierten Personen reduziert ist. Von daher erscheint das Thema der rechts hemisphärischen Dysfunktion in Kombination mit dem visuo räumlichen

Prozessieren bei längerfristig abstinenten Alkoholabhängigen unklar, und wir müssen registrieren, dass Alkoholabhängige visuell räumliche Informationen nicht sehr gut prozessieren. Das gleiche könnte für motorische Prozesse gelten, die beim Drücken einer Taste relevant sind, da cerebelläre Dysfunktionen von Alkoholabhängigen bekannt sind (Sullivan et al., 2000).

In der jetzigen Studie haben wir versucht, die oben genannten Konfundierungseffekte zu vermeiden und entwickelten ein Objekt Alternation Paradigma, das die spezifischen exekutiven Komponenten messen kann, die verantwortlich sind für die Beeinträchtigungen der Alkoholabhängigen in der alternate response Aufgabe. Unser Resultat liegt in der gleichen Richtung wie die vorherigen Untersuchungen, Alkoholabhängige sind gestört beim Verfolgen einer mentalen Regel und einer unabhängigen Handlung von Umgebungsreizen. Alkoholabhängige erzielten mehr Fehler, Auslassungen und benötigten konsequenterweise mehr Durchgänge, um die Aufgabe zu beenden. Die Objekt Alternation Aufgabe korrelierte nicht mit anderen Variablen der Gruppe der Alkoholabhängigen. Für die Kontrollpersonen fanden wir eine Verbindung zwischen den Objekt Alternation Fehlern und den Intelligenzvariablen des LPS, die eine Beziehung zwischen logisch abstraktem Denken und geringer Fehlerrate beim Lernen der Alternation Aufgabe nahe legten. Wir können von daher schlussfolgern, dass Alkoholabhängige unabhängig von Händigkeit und visuell räumlichem Prozessieren eine Dysfunktion in Objekt Alternation haben.

Zald et al., (2002) hoben hervor, dass während der Objekt Alternation Aufgabe ohne räumliche Effekte der ventromediale und orbitofrontale Cortex aktiviert ist, nicht aber der dorsolaterale PFC. Dies wird durch andere bildgebende Studien bestätigt, die bei Alkoholabhängigen und Substanzabhängigen Dysfunktionen im ventromedialen und orbitofrontalen Cortex fanden (Gold et al., 1996; Goldstein et al., 2001; Adams et al., 1998; Tapert et al., 2001; Volkow et al., 2003) sowie der Arbeit der Bechara Gruppe, die die gleichen Entscheidungsfindungsdefizite für Patienten mit ventromedialen Läsionen und Substanzabhängigen berichteten (Bechara et al., 2001). Die Rolle des orbitofrontalen und ventromedialen Cortex bei exekutiven Funktionen wurde mit großem Interesse in den letzten Jahren verfolgt (Brand et al., 2006c, 2007). Vom Standpunkt der Bildgebung und

aufgrund einer großen Metaanalyse bildgebender Daten über den orbitofrontalen Cortex berichtete Kringelbach (2005), dass speziell der Belohnungswert und der erwartete Belohnungswert in Aktivität des medialen orbitofrontalen Cortex repräsentiert werden, während die Aktivität des lateralen orbitofrontalen Cortex in Beziehung steht zur Bewertung von potentieller Bestrafung, die zu Verhaltensänderungen führen kann.

Der orbitofrontale Cortex und die benachbarten Areale spielen ebenfalls eine kritische Rolle in der Suchtentwicklung, wie die Arbeiten von Bechara (2003), Volkow et al., (2003) und Robinson et al., (2003) vorschlagen.

Defizite im Verfolgen von internalen Sequenzen von Präferenzen in einer Objekt Alternation Aufgabe und die Mechanismen, die der Alkoholabhängigkeit zugrunde liegen, teilen eine Gemeinsamkeit. Zum Beispiel verändert sich der Belohnungswert der Alkoholaufnahme während der Abhängigkeitsentwicklung von Alkoholabhängigen (Robinson et al., 2003). In der frühen Phase der Abhängigkeitsentwicklung werden Alkohol und Drogen als positive Verstärker betrachtet und konsumiert, um ein besseres Gefühl zu bekommen. Später steht die Vermeidung von Entzugserscheinungen im Vordergrund für die Drogeneinnahme. Die Aufmerksamkeit von Alkoholabhängigen ist vorwiegend auf alkoholbezogene Hinweisreize der Umgebung fokussiert und nicht auf internal ausgerichtete Verhaltensvorstellungen (Noel et al., 2006). Die Folge ist, dass Alkoholabhängige nicht in der Lage sind, internale mentale Regeln und Strategien zu verfolgen, wenn sie einen Wechsel von Verhaltenspräferenzen bevorzugen.

Die neuroanatomische Ursache für das Defizit bei Wechselaufgaben könnte eine pathologische Veränderung des orbitofrontalen Cortex in Abhängigkeit von Langzeitalkoholkonsum sein.

Auf der anderen Seite ergab unsere Korrelationsanalyse keine signifikante Beziehung zwischen den Variablen der Abhängigkeitsentwicklung und den exekutiven Variablen der Objekt Alternation Aufgabe. Die meisten Studien, die kognitive Funktionen kürzlich entgifteter Alkoholabhängiger untersuchten, fanden keine signifikante Korrelation zwischen der Alkoholkarriere, z. B. Dauer der Abhängigkeit, Menge des täglichen Alkoholkonsums und exekutiver Funktionen (Mann et al., 1999). Obgleich wir kürzlich eine solche Korrelation zwischen

Dauer der Alkoholabhängigkeit und der alternate response Aufgabe berichteten, waren wir nicht in der Lage, dieses Ergebnis in späteren Studien zu replizieren. Insofern sind die Ergebnisse zu diesem Thema aus unserer Gruppe inkonsistent. (Brokate et al., 2003, Hildebrandt et al., 2004, Hildebrandt et al., 2006). Was wir schlussfolgern ist, dass weder eine einfache Verbindung zwischen exekutiven Variablen und Alkoholkarriere besteht, noch dass es einen sicheren Hinweis für einen prämorbidem Marker späterer Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit gibt. Wenn wir unsere Ergebnisse zusammen fassen, so können wir folgern, dass Alkoholabhängige ohne konfundierende Variablen wie motorische Probleme oder Defizite bei visuo räumlicher Aufmerksamkeit, Defizite in exekutiven Funktionen haben, z. B. im Verfolgen internaler mentaler Regeln, Reaktion auf Veränderungen der Regeln und daraufhin konsequentem Wechsel des Verhaltens.

13. Zusammenfassende Diskussion

13.1. Ziel der Studienreihe

Die Fragestellung, zu der wir eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt haben, bezog sich auf folgende Themen:

1. Welche exekutiven Funktionsstörungen liegen bei Korsakow Amnestikern und bei Alkoholabhängigen vor?
2. Ist es möglich mithilfe neuropsychologischer Verfahren exekutive Funktionseinbußen bestimmten spezifischen präfrontalen Gehirnarealen zuzuordnen?
3. Gibt es möglicherweise Beeinträchtigungen bei Alkoholabhängigen mit und ohne amnestisches Syndrom in Teilbereichen exekutiver Funktionen, die bestimmten Gehirnarealen zugeordnet werden können?
4. Ist ein alkoholtoxisch bedingter Abbau exekutiver Funktionen nachweisbar oder eher ein „präorbiter Marker“ im exekutiven Bereich, der zur Abhängigkeitserkrankung führen könnte?

Um uns diesen Fragen zu widmen, haben wir zunächst die Definitionen exekutiver Funktionen recherchiert und sind kognitiven Untersuchungen von Korsakow Amnestikern und Alkoholabhängigen nachgegangen. Deutliche Hinweise auf exekutive Funktionsstörungen lieferten allerdings bildgebende Studien, die als Folge der Alkoholabhängigkeit immer wieder die frontale Hirnatrophie berichteten, sowie bei Korsakow Amnestikern neben Läsionen im thalamischen und limbischen Cortex auch frontale Ausfälle bestätigten. Allerdings waren Untersuchungen zu kognitiven Funktionen bei Korsakow Amnestikern und Alkoholabhängigen sehr inkonsistent, was zum großen Teil auf die Untersuchungsmethodik einzelner Studien zurückzuführen war.

Theoretisch sind wir bezogen auf die Einteilung exekutiver Funktionen den Theorien von Smith & Jonides (1999), sowie Bechara (2003) gefolgt. Exekutive

Funktionen wurden von daher in die Bereiche Inhibition, Working Memory (planning, monitoring, coding) und Entscheidungsfindung (Decision Making) eingeteilt. Aus der experimentellen Forschung mit Primaten ist bekannt, dass die Funktionen des ventrolateralen präfrontalen Cortex von denen des orbitofrontalen und dorsolateralen Präfrontalen Cortex getrennt werden können (s. u. a. Petrides, 2005). Studien bei Menschen, die dieses ebenfalls nachweisen könnten, sind nur teilweise erfolgt, jedoch ließ sich insbesondere durch die Arbeit von Braver et al., (1997) die neuroanatomische Basis der Working Memory Leistung im n-back Experiment nachweisen. Die Arbeitsgedächtnisbelastung bei n-back Aufgaben korreliert mit der Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex (Area 46/9). Läsionen des orbitofrontalen Cortex bei Personen führten in Untersuchungen von Bechara et al., (1998, 2002a) dazu, dass Entscheidungsfindungsaufgaben nicht mehr optimal gelöst werden konnten. Weiter waren Areale des ventromedialen präfrontalen Cortex bei Aufgaben zum delayed alternation oder object alternation aktiv (Gold et al., 1996), wobei Freedman et al. (1998) bei Personen mit orbitofrontalen Läsionen Defizite in der Leistung von Object Alternation nachweisen konnten, jedoch Funktionen des Delayed response erhalten waren. Bezüglich der Hypothesen unterschieden wir zunächst zwischen Korsakow Amnestikern und Alkoholabhängigen. Aus der Literatur ist unstrittig bekannt, dass Alkoholabhängige mit Korsakow Syndrom unter einer schweren anterograden Amnesie leiden, die durch Läsionen der thalamischen Regionen und der Mammilarkörper entsteht (Kopelman, 1995). Dabei korreliert die Schwere der Gedächtnisstörung mit dem Ausmaß der Läsion im anterioren Thalamuskern. Von daher wurde die Hypothese untersucht, ob durch diese Läsionen nicht korrespondierend Ausfälle im präfrontalen Cortex zu erwarten sind (Harding et al., 2000). Die Läsionen der thalamischen Kerne könnten via basolateraler und medialer Schleife zu einer funktionellen Störung des dorsolateralen und ventromedialen frontalen Cortex führen, die wiederum exekutive Funktionsstörungen erklären könnten. Dabei hatten wir die Hypothese, dass der ventromediale frontale Cortex am meisten betroffen sein könnte, da gerade der mediale Schaltkreis eine Beziehung zwischen anteriorem Thalamuskern und

ventromedialen Cortex nahe legt. Daraus ergaben sich dann folgende konkrete Hypothesen:

- ✚ Exekutive Funktionen, bei denen dorsolaterale und ventromediale präfrontale Aktivität nachgewiesen wurden, sollten bei Korsakow Amnestikern beeinträchtigt sein, wobei Unterschiede zwischen der Schwere der exekutiven Beeinträchtigung in Abhängigkeit von betroffenen frontalen Arealen möglich wären. Dabei wäre zu erwarten, dass eher Aufgaben mit Aktivierungen der ventromedialen Anteile des präfrontalen Cortex von Dysfunktionen betroffen sind.
- ✚ Die Defizite in exekutiven Funktionen sollten nicht nur im Vergleich zu Gesunden, sondern auch im Vergleich zu Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom auftreten, bei denen keine Zerstörung der frontalen Schleifen zu erwarten ist.
- ✚ Weiter sollte es keine Korrelation bei Korsakow Amnestikern zwischen Variablen der Alkoholeinnahme und exekutiven Störungen geben, da die exekutiven Störungen nicht als alkoholtoxische Effekte einer frontalen Atrophie aufzufassen sind.

Bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom folgten wir den Theorien von Bechara (2003) und Robinson et al., (2003), die vor allem Veränderungen im ventromedialen präfrontalen Cortex durch die Abhängigkeitserkrankung postulieren. Diese funktionellen Veränderungen sollten vorwiegend zu Störungen in der Inhibition, bzw. zu Impulsivität und zu Problemen in Entscheidungssituationen führen. Für die Alkoholabhängigen haben wir insofern folgende Hypothesen untersucht:

- ✚ Alkoholabhängige zeigen zunächst keine disproportional hohen Defizite in exekutiven Funktionen, da keine Läsionen im Thalamus vorliegen, wie es bei Korsakow Amnestikern der Fall ist. Auch sind keine weiteren Läsionen im frontalen Cortex zu beobachten, lediglich ein Verlust an weißer Masse und eine leichte Hirnatrophie. Allerdings erwarten wir aufgrund der bisherigen Untersuchungen, z. B. zu geringem Blutfluss im

ventromedialen PFC und neuropsychologischen Untersuchungen zu Entscheidungssituationen, dass sich Alkoholabhängige wie bei Bechara et al., (2002a) im Sinne eines hohen Risikos in Entscheidungssituationen verhalten.

- Andere exekutive Funktionen wie Inhibitionsleistung sollten ebenfalls beeinträchtigt sein, da die Handlungskontrolle bei Alkoholabhängigen reduziert scheint und die Inhibition ebenfalls mit ventromedialen Cortexregionen zu tun hat.

Aufgrund dieser theoretischen Vorüberlegungen haben wir eine Untersuchungsreihe durchgeführt, um unsere Hypothesen empirisch zu überprüfen. Dabei war es vor allem wichtig, methodische Kriterien einzuhalten. Dazu gehörten zunächst die Kontrolle des neuromedizinischen Status und der demografischen Faktoren der Stichproben, sowie die Erhebung konsumbezogener Faktoren. Wir haben die jeweiligen Stichproben nach Alter, Bildung, aktueller und präorbider Intelligenz gematcht, letztlich sind die Stichprobencharakteristika sogar über vier Untersuchungen hinweg vergleichbar (s. Tabelle 15). Weiter wurde der neuromedizinische Status insofern kontrolliert, als die Patientengruppen keine bewusstseinsverändernde Medikation erhielten und weder Schädelhirntraumata, noch außergewöhnlich schwerwiegende somatische oder psychiatrisch relevante Erkrankungen diagnostiziert worden waren. Letztlich wurden Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung wie

- Dauer der Abhängigkeit,
- höchste Trinkmenge pro Tag,
- maximale Dauer nach Entgiftung bis zur Untersuchung,
- kein weiterer Substanzmissbrauch

miteinbezogen, um die Stichproben möglichst gut vergleichen zu können. Insofern waren unsere Stichproben für die Bearbeitung der Fragestellung gut ausgewählt und selektiert.

Der California Verbal Learning Test wurde als Gedächtnisinstrument zur Kontrolle einer möglicherweise konfundierenden kognitiven Erkrankung eingesetzt, wobei bei Korsakow Amnestikern die spezifische Gedächtnisstörung mit hoher Interferenzanfälligkeit nachgewiesen werden sollte. Weiter wurden exekutive Funktionen mit sensitiven und spezifischen neuropsychologischen Verfahren gemessen, bei denen richtungsweisende bildgebende Studien zur Aktivierung von frontalen Gehirnarealen während der Aufgabenausführung vorlagen. Dadurch ließen sich dann theoretische Bezüge zu spezifischen möglichen Funktionsausfällen bestimmter Gehirnareale herstellen.

Dorsolateraler und Ventrolateraler Präfrontaler Cortex:

- Arbeitsgedächtnisaufgabe aus der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Zimmermann & Fimm, 1992)
- Working Memory Paradigma mit unterschiedlicher Interferenzkontrolle
- Perseverationen minus Fehler aus dem WCST (Nelson, 1976)
- Phonologische minus kategoriale Wortflüssigkeit
- Intradimensional/ Extradimensional Shift aus der CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)

Ventromedialer und Orbitofrontaler Präfrontaler Cortex:

- Reaktionswechsel aus der TAP (Zimmermann & Fimm, 1992)
- Object Alternation Paradigma
- Inkompatibilität aus der TAP (Zimmermann & Fimm, 1992)
- IOWA Gambling Task (Bechara et al., 2001)

Die Auswertung der Variablen zu exekutiven Funktionen erfolgte in den meisten Fällen mithilfe der Subtraktionsmethode, um den spezifisch exekutiven Anteil einer Variablen von einem einfachen Reaktionszeitunterschied trennen zu können und somit möglichst sensitiv die exekutive Komponente zu ermitteln.

	KOR 1 (n=17)	KOR 2 (n=12)	ALK 1 (n=23)	ALK 2 (n=19)	ALK 3 (n=29)	ALK 4 (n=24)	KON 1 (n=21)	KON 2 (n=40)	KON 3 (n=20)	KON 4 (n=28)
Alter in Jahren	55	56	52	54	46	44	57	51	49	57
Aktuelle Intelligenz (T)	47	49	48	48	52	54	50	51	55	50
Prämorbide Intelligenz (T)	52	52	51	55	54	56	56	55	55	56

Tabelle 15: Stichproben aus den vier Studien: Alkoholabhängige (ALK 1 – ALK 4), Korsakow Amnestiker (KOR 1 – KOR 2) und Kontrollpersonen (KON 1 – KON 4), die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen in den angeführten Variablen.

13.2 Ergebnisse für Korsakow Amnestiker

Im Endergebnis zeigten sich für die Gruppe der Korsakow Amnestiker disproportional hohe Beeinträchtigungen im Gedächtnis, Working Memory, Inhibition und Object Alternation, sowie in den Kategorien, Fehlern und Perseverationen des WCST und der Wortflüssigkeit. Jedoch waren bei den spezifischen Subtraktionswerten im WCST (Perseverationen minus Fehler) und in der Wortflüssigkeit (phonologisch vs. kategorial) keine signifikanten Gruppenunterschiede deutlich. Dies könnte auf die geringe Wortproduktion der Korsakow Amnestiker generell und auf eine hohe allgemeine Fehlerzahl im WCST im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zurück zu führen sein.

Bezogen auf die Gedächtnisleistung war, wie zu erwarten, die Lernleistung niedrig, vor allem aber zeigte sich die erwartete geringe Reproduktionsleistung nach Darbietung der Interferenzliste und eine hohe Sensitivität für proaktive Interferenz. Insofern wurden die Ergebnisse von Delis et al. (1991) und Squire (1982) durch unsere Untersuchung bestätigt. Dabei wurde bei beiden Korsakow Stichproben eine ähnlich ausgeprägte Gedächtnisleistung gefunden, die im Vergleich zu Alkoholabhängigen disproportional schlechter war. Der CVLT als Messverfahren zeigte sich als überaus spezifisch zur Messung der

Gedächtnisleistung, wobei der Lerndurchgang fünf die Gruppen der Alkoholabhängigen von denen der Korsakow Amnestiker zu 100% trennen konnte. In ähnlicher Weise ergab sich ein disproportionaler Unterschied in den meisten gemessenen exekutiven Funktionen zwischen Alkoholabhängigen und Korsakow Amnestikern.

In der zweiten Untersuchung ging es um eine Erschwerung der two back Aufgabe und eine differenzierte Erhöhung des Working memory load durch verschiedene Anforderungen an die Interferenzleistung. Hier zeigte sich, dass die Korsakow Amnestiker insgesamt in den Reaktionszeiten verlangsamt waren, wurden hier Differenzwerte gebildet, so ergab sich lediglich ein signifikanter Unterschied in den Fehlern für eine Interferenzbedingung, bei der Items eingestreut waren, die vorher unbedeutend waren. Dies stand im Gegensatz zu der Erhöhung der Fehlerrate bei Gesunden und Alkoholabhängigen, die auf die Gleichartigkeit der Items an kritischer und unkritischer Stelle mit hoher Fehlerzahl reagierten. Wir interpretieren das Interferenzproblem bei Korsakow Amnestikern eher als ein generelles exekutives Problem, da nicht nur Fehler, sondern auch die Zahl der Auslassungen disproportional hoch war und die two- back Aufgabe für die Korsakow Amnestiker insgesamt so schwer war, dass differenzierte Aussagen in Bezug auf die Interferenz bei Working Memory kaum getroffen werden können.

Die Befundlage in der Literatur zu Working Memory, Planung und Inhibition ist im Gegensatz zur unseren Ergebnissen eher inkonsistent. Joyce & Robbins (1991) fanden eine Beeinträchtigung bei Korsakow Amnestikern in einer Planungsaufgabe, aber nur ein geringes Arbeitsgedächtnisdefizit, während Wiegersma et al., (1991) keine Beeinträchtigung in einer subjektiven Punktordnungsaufgabe berichteten. Mayes et al., (1997) zeigten auf der anderen Seite, dass ein frontales Defizit bei Korsakow Patienten mit einem Arbeitsgedächtnisdefizit einhergeht. Mit einer Zahlengenerationsaufgabe konnten Pollux et al., (1995) herausfinden, dass Korsakow Amnestiker zwar eine geringere Anzahl an Zahlensequenzen bearbeiteten, jedoch die Zahlensuche und die Handlungsflexibilität nicht auffällig war. Bei Leng & Parkin (1988) waren Korsakow Amnestiker beeinträchtigt im WCST, aber nicht in einer kognitiven Schätzaufgabe, jedoch konnten Brand et al., (2003) zeigen, dass kognitives

Schätzen bei Korsakow Amnestikern erheblich gestört ist. Auch Oscar-Berman et al., (2004) konnten in Aufgaben der Design- Flüssigkeit, der Wortflüssigkeit, dem WCST und dem TMT-B signifikante Unterschiede zu Gesunden und sogar zu Alkoholabhängigen ohne Amnesie ermitteln.

Wie lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse erklären? Teilweise handelt es sich bei den Aufgaben einiger Autoren weniger um klare Anforderungen an exekutive, manipulative Anteile oder eine Working Memory Leistung, sondern um einfache Aufgaben zum Assoziativen Lernen oder zur Kurzzeitspeicherung. Wie aus der tierexperimentellen Forschung bekannt, können beispielsweise Schimpansen diese Aufgaben erledigen, auch wenn sie Läsionen im präfrontalen Cortex haben (vgl. Gazzaniga, 2002). Ähnliches trifft für eine sehr leichte Aufgabe, wie die Punktordnungsaufgabe zu. Eine andere Erklärung liegt in der Wahl der Stichprobe, bei der die Kontrollpersonen fragliche Defizite oder geringe Motivation zeigten und von daher bereits Beeinträchtigungen erzielten. Dies könnte insbesondere die Resultate von Wiegersma et al., (1991) und Pollux et al., (1995) in einem kritischen Licht erscheinen lassen.

Unsere Ergebnisse für Korsakow Amnestiker sind insgesamt recht eindeutig, so konnten wir letztlich keinen Bereich exekutiver Funktionen bei Korsakow finden, bei dem zu Gesunden ein vergleichbares Niveau erzielt werden konnte. Die Annahme aus dem DSM IV und dem ICD 10, dass eine Alkoholdemenz neben Gedächtnisproblemen auch einen Bereich wie exekutive Funktionsstörungen beinhaltet, widersprechen dennoch die Ergebnisse unserer Untersuchungsreihe, denn Korsakow Amnestiker zeigen exekutive Defizite und Gedächtnisstörungen, können jedoch nicht als Demenzerkrankte klassifiziert werden. Eine akribisch methodisch kontrollierte Langzeitstudie von Fujiwara et al., (2007) konnte deutlich machen, dass Korsakow Amnestiker in keinem Fall unter einem degenerativen Abbau kognitiver Funktionen leiden, sondern sogar teilweise dazu in der Lage sind, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen zu verbessern, sofern sie alkoholabstinent leben und ein entsprechendes Training absolvieren.

Bezüglich der Korrelationen zwischen exekutiven Variablen und alkoholspezifischen Variablen, die einen Hinweis auf die Bedeutung der alkoholtoxischen Wirkung auf die Kognition geben könnte, wurde nur einmal in

einer Korrelation ein Zusammenhang zwischen der Objekt Alternation Aufgabe und der Dauer der Abhängigkeit gefunden. Allerdings wurde dieser Zusammenhang in der zweiten Untersuchung nicht bestätigt. In der Literatur finden sich hierzu ebenfalls keinerlei einheitliche Befunde, sondern eher inkonsistente Ergebnisse, durchgängig ließen sich allerdings keine Korrelationen bei Korsakow Amnestikern zwischen kognitiven Funktionen und Variablen der Alkoholkarriere finden (s. a. Oscar- Berman et al., 2004). Für die Gedächtnisleistung scheint dieses Ergebnis nachvollziehbar, da eine disproportional schwere Störung im Bereich des Gedächtnisses vorliegt. Sowohl das Einspeichern, als auch das kurzfristige Halten der Information und der Abruf erscheinen schwer beeinträchtigt zu sein (Butters, 1985), wobei die hohe Interferenzanfälligkeit im semantischen Bereich und das Problem der zeitlichen Ordnung von Gedächtnisinhalten charakteristisch ist (Squire, 1982). Offenbar hat sich dies nicht im Verlauf der Abhängigkeitserkrankung entwickelt und ist möglicherweise auch nicht von der Menge konsumierten Alkohols in der Vorgeschichte abhängig, sondern eher von metabolischen Faktoren der Vitamin B Resorption und dem Ernährungszustand des Abhängigkeitserkrankten.

Insgesamt sahen wir für die Gruppe der Korsakow Amnestiker die fronto-thalamische Netzwerkhypothese als bestätigt an. Danach werden durch fronto-thalamische reziproke Verbindungen zwischen anterioren und mediodorsalen Thalamuskernen einerseits und dem dorsolateralen und ventromedialen präfrontalen Cortex andererseits nicht nur Gedächtnisstörungen durch die Thalamusläsionen verursacht, sondern in Folge auch Störungen im Working Memory und der Handlungskontrolle beobachtbar. Die Kontinuumtheorie von Ryback (1971) konnte aufgrund der Datenlage sehr schnell ausgeschlossen werden, da die Gedächtnisstörungen (bei gleicher Dauer der Abhängigkeitserkrankung) von Korsakow Amnestikern im Vergleich zu Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen signifikant unterschiedlich waren und die Korrelation zwischen Dauer der Abhängigkeit und Gedächtnisvariablen nicht gegeben war. Aber auch bezogen auf die eingeschränkte Kontinuumtheorie, die davon ausgeht, dass vor allem exekutive Funktionsstörungen Folge einer alkoholtoxisch bedingten Hirnatrophie sein sollen, konnten wir keine Belege

finden. Auch hier waren keine Korrelationen zwischen Länge der Abhängigkeit und exekutiven Variablen zu ermitteln, wobei Alkoholabhängige bis auf die Beeinträchtigung im Objekt Alternation keine vergleichbare exekutive Dysfunktion zeigten. Insgesamt konnte wie in vielen anderen Untersuchungen mit Alkoholabhängigen bestätigt werden, dass die Defizite bei Alkoholabhängigen in exekutiven Funktionen eher moderat sind und mit der Schwere der Einschränkung bei Korsakow Amnestikern wenig gemeinsam haben (Noel et al., 2001; Sullivan et al., 2000; Oscar- Berman et al., 2004).

Die Erklärung durch die fronto- thalamischen Netzwerkhypothese schien uns aufgrund der Ergebnisse wahrscheinlich. Dabei werden für den Bereich des Gedächtnisses Leistungen angenommen, die aufgrund neuropathologischer Veränderungen des Thalamus bei Korsakow Syndrom disproportional schlechter sind als bei Alkoholabhängigen. Ausgehend vom medialen und basolateralen limbischen Schaltkreis, mit denen die Thalamuskern verbunden sind, werden spezifische präfrontale Funktionsbeeinträchtigungen angenommen, die dem dorsolateralen und ventromedialen präfrontalen Cortex zuzuordnen sind. Bei Korsakow Syndrom wurde also erwartet, dass aufgrund der Läsionen der Thalamuskern korrespondierend erhebliche Funktionsausfälle im dorsolateralen und ventromedialen präfrontalen Cortex auftreten, die dann zu disproportional schweren exekutiven Dysfunktionen führen. Korrespondierend dazu konnten Kopelman et al., (2001) in einer Bildgebungsstudie zeigen, dass Ergebnisse exekutiver Testverfahren (Wortflüssigkeit und „Cognitive Estimates“) bei Korsakow Amnesie nicht mit der frontalen Pathologie korrelieren, was einen Hinweis darauf gibt, dass frontale Funktionsausfälle nicht als Folge einer Hirnatrophie zu verstehen sind.

Zusammenfassend betrachtet ergaben sich bei Korsakow Amnestikern in allen untersuchten Bereichen exekutive Dysfunktionen. Diese lassen sich sowohl dem ventromedialen (Object alternation, Response inhibition) als auch dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (Working Memory, interference resolution) und lateralen präfrontalen Cortex (Wortflüssigkeit, WCST) zuordnen. Von daher konnte bei Korsakow Amnestikern kein präfrontales Areal identifiziert werden, das spezifisch beeinträchtigt wäre. Eine Untersuchung von Visser et al., (1999)

konnte zeigen, dass gerade die anterograde Gedächtnisleistung negativ mit der Größe der Läsion im anterioren Thalamuskern bei Korsakow Amnesie korreliert. Insofern hätten wir erwartet, dass gerade die exekutive Funktion des object alternation spezifisch gestört ist und möglicherweise die working memory Leistung, auch aufgrund der Arbeiten von Joyce & Robbins (1991), unbeeindruckt bleibt. Dies ließ sich jedoch nicht nachweisen. Bezogen auf die Auswirkungen der Interferenz bei Korsakow wird auf die Arbeiten von Braver et al., (1997) und Smith & Jonides et al., (2000) verwiesen, wobei durch die erhöhte Belastung des Working Memory Load in einer two back Aufgabe die Zahl der Fehler und Auslassungen erhöht sein sollte. Allerdings ließ sich hier im Gegensatz zu einer Untersuchung Schizophrener Patienten (eigene unveröffentlichte Untersuchung) keine differenzierte Aussage treffen, da Korsakow Amnestiker bereits bei der einfachsten Form der two back Variante so viele Fehler zeigten, so dass von einem erheblichen Floor- effekt auszugehen war, somit Korsakow Patienten die Aufgabe nicht bewältigen konnten. Ähnlich erscheint es mit der Leistung im WCST und der Wortflüssigkeit, wo ebenfalls aufgrund einer sehr geringen Zahl an Kategorien im WCST bei hoher Fehlerzahl und geringer Zahl an Wörtern bei der semantischen und phonologischen Wortflüssigkeit keine differenzierten Aussagen bezüglich der Art der spezifischen Ausfälle getroffen werden können. Methodisch scheint dies bei Untersuchungen von Korsakow Amnestikern immer wieder ein Problem zu sein, da sie häufig allein in der Gedächtniskapazität so schwer reduziert sind, dass auch minimale Anforderungen an exekutive Aufgabenausführung nicht bei ihnen möglich sind. Zudem kommt eine Reaktionszeitverlangsamung vor, sowie eine geringe Aufmerksamkeitsspanne, die die Ergebnisse konfundieren und viele Defizite bedingen. Umso bemerkenswerter dürften die Ergebnisse unserer Untersuchungen auch bei Korsakow Amnestikern sein, da hier mithilfe der Subtraktionsmethode generelle Reaktionszeitunterschiede minimiert worden sind und dennoch erhebliche exekutive Defizite in allen Bereichen gefunden worden sind.

	KOR 1 (n=17)	KOR 2 (n=12)	ALK 1 (n=23)	ALK 2 (n=19)	KON 1 (n=21)	KON 2 (n=40)	KOR- KON	ALK- KON
WM Reaktionszeit	442		172		182		p < .01	n.s.
WM Fehler	1,7,		3,5		2		p < .01	n.s.
WM Auslassungen	6,1		2,8		3,5		p < .01	n.s.
WM INT Reaktionszeit 2-1		-108,9		- 3,5		-13,64	p < .01	n.s.
WM INT Reaktionszeit 3-1		134,5		-22,8		15,36	p < .01	n.s.
WM INT Fehler 2-1		3,8		2,2		1,6	p < .01	n.s.
WM INT Fehler 3-1		4,6		1,3		0,7	p < .01	n.s.
WM INT Auslassungen 2-1		0,1		0,8		0,9	p < .01	n.s.
WM INT Auslassungen 3-1		1,7		1,2		1,1	p < .01	n.s.
RW Reaktionszeit	1309	2212	751	850	516	653	p < .01	n.s.
RW Richtige	5,2		29,2		42,1		p < .01	p = .029
RW Fehler	22,1	33,5	11,6	14,2	3,8	3,6	p < .01	p =.037; p =.019
WCST (Persev, - Fehler)	-6,9		-6,2		-5,6		p < .01	n.s.
Wortflüssigkeit (Phonol.- Semant.)	38,1	38,3	35,9	38,4	38,7	37,8	p < .01	n.s.

Tabelle 16: Ergebnisse für Korsakow Amnestiker und Alkoholabhängige in exekutiven Funktionen aus den ersten beiden Studien (Mittelwerte und Vergleiche), ALK = Alkoholabhängige, KOR = Korsakow Amnestiker, KON = Kontrollgruppe; Vergleiche ALK – KON; und KOR – KON, Erklärungen dazu im Text

	ALK 1 (n=23)	ALK 2 (n=19)	ALK 3 (n=29)	ALK 4 (n=24)	KON 1 (n=21)	KON 2 (n=40)	KON 3 (n=20)	KON 4 (n=28)	ALK- KON
WM RZ	172				182				n.s.
WM Fehler	3,5				2				n.s.
WM Auslassungen	2,8				3,5				n.s.
WM INT RZ 2-1		- 3,5				-13,64			n.s.
WM INT RZ 3-1		-22,8				15,36			n.s.
WM INT Fehler 2-1		2,2				1,6			n.s.
WM INT Fehler 3-1		1,3				0,7			n.s.
WM INT Auslassungen 2-1		0,8				0,9			n.s.
WM INT Auslassungen 3-1		1,2				1,1			n.s.
RW RZ	751	850	648		516	653	427		n.s.
RW Richtige	29,2				42,1				p = .029
RW Fehler	11,6	14,2	8,9		3,8	3,6	3,5		p =.037; p =.019
WCST (Persev, - Fehler)	-6,2				-5,6				n.s.
Wortflüssigkeit (Phonol.- Semant.)	35,9	38,4	11,4		38,7	37,8	7,7		n.s.
IK Fehler			3,3				0,95		p = .056
IK RZ			186				138		n.s.
IED Fehler			15,3				12,1		n.s.
IOWA GT 1			-1,2				-3,3		n.s.
IOWA GT 2			0,14				1,4		n.s.
IOWA GT 3			-0,07				2,6		n.s.
IOWA GT 4			-0,4				2,8		n.s.
IOWA GT 5			1,8				4,7		n.s.
Object Alternation RZ				687				651	n.s.
Object Alter- nation Fehler				13,8				5,5	P < .05
Object Alternation Auslassungen				7,7				1,1	P < .01
Object Alter- nation DG				55,8				42,2	P < .05

Tabelle 17: Ergebnisse für Alkoholabhängige in exekutiven Funktionen im Überblick (Mittelwerte und Gruppenvergleiche), Abkürzungen siehe Tabelle 16

13.3 Ergebnisse für Alkoholabhängige

Die Untersuchung Alkoholabhängiger haben wir zunächst in Kombination mit Korsakow Amnestikern vorgenommen und sowohl Gedächtnisvariablen als auch exekutive Funktionen untersucht. Bei Alkoholabhängigen zeigte sich, dass die verbale Lern- und Merkfähigkeit, gemessen mit dem CVLT im Vergleich zu Kontrollpersonen nicht beeinträchtigt war, was zumindest für die Gedächtniskomponente eine Kontinuumtheorie (Ryback, 1971) deutlich ausschließt. Dabei konnten wir eine Bestätigung unseres Ergebnisses für Alkoholabhängige in der Literatur finden, da Bondi et al., (1998) für die Variablen des CVLT gleichartige Ergebnisse lieferten.

Weiter fanden wir überraschenderweise für Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom nur wenige Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen. Dabei haben wir zur spezifischen Betrachtung der exekutiven Funktionen diese in drei Bereiche eingeteilt, die hier für die Ergebnisdarstellung maßgebend sind.

Bezogen auf das Working Memory zeigten Alkoholabhängige keine Beeinträchtigung in allen von uns verwendeten two back Aufgaben im Vergleich zu Gesunden. Selbst wenn das Working memory load durch zusätzliche Interferenzen, in Anlehnung an die Aufgaben von Smith & Jonides (1999) verändert wird, waren keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Gesunden beobachtbar. Bei Gesunden zeigten sich innerhalb der Aufgabe die erwarteten Effekte der Interferenz in einer erhöhten Fehlerzahl und Reaktionszeit, die parallel bei den Alkoholabhängigen auftraten. Somit waren die Personen insbesondere irritiert, wenn gleichartige Zahlen an kritischer und unkritischer Stelle auftraten und neigten dazu, auf unkritische Reize zu reagieren und langsamer zu werden.

Dieses klare Ergebnis für die Alkoholabhängigen war bisher nicht in diesem Maß in der Literatur zu finden. Zwar haben die meisten Untersuchungen von ungestörter Zahlenspanne oder Blockspanne berichtet (Tarter, 1973; Sullivan et al., 2000); auch im delayed matching to sample zeigten sich ungestörte Leistungen Alkoholabhängiger (Oscar-Berman et al., 1982); jedoch gab es immer wieder vereinzelte Befunde, die auf eine gestörte Working Memory Leistung

verwiesen, sofern neben einer reinen maintenance Funktion auch aktive Manipulationsanteile in der Aufgabe vorhanden waren (Ratti et al., 2002; Bechara & Martin, 2004; Noel et al., 2001, Rapeli et al., 1997). Besonders imponierte dabei die Untersuchung von Noel et al., (2001), bei der Alkoholabhängige Beeinträchtigungen in der Alpha Span Task zeigten, die sensitiv für den medialen präfrontalen Cortex ist und die die aktive Manipulation von Information in einer Working Memory Aufgabe misst. Deutlicher waren jedoch bei Noel et al., (2001) die Inhibitionsleistungen betroffen. Wir können demnach davon ausgehen, dass der exekutive Anteil, der das aktive manipulative Prozessieren von Informationen betrifft, eher bei Alkoholabhängigen dysfunktional sein könnte, jedenfalls ist selbst unter Erhöhung der Aufgabenschwierigkeit durch interferierende Stimuli in two back Aufgaben kein signifikanter Unterschied zu Gesunden zu finden.

Weiter zeigte sich bei drei Untersuchungen bezogen auf die Wortflüssigkeit kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen (s. Tabelle 17), wobei wir auch hier den spezifischen Anteil der frontalen Komponente mithilfe der Subtraktionsmethode ermittelt haben, in diesem Fall wurde die semantische von der phonologischen Wortflüssigkeit abgezogen. Untersuchungen anderer Autoren haben immer wieder gezeigt, dass Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom in Wortflüssigkeitsaufgaben schlechter abschneiden als Kontrollpersonen (Joyce & Robbins, 1991, Morgenstern et al., 1999, Hewett et al., 1991, Cutting, 1978), jedoch wurde auch vereinzelt das Gegenteil festgestellt (Krabbendam et al., 2000, Davies et al., 2005, Fein et al., 2006). Allerdings gab es bei unseren Untersuchungen einen Hinweis darauf, dass Alkoholabhängige in der phonologischen Wortflüssigkeit beeinträchtigt waren, nicht jedoch in der kategorialen semantischen Variante der Aufgabe, sofern nur die Werte der einzelnen Verfahren berücksichtigt wurden. Die Differenzwerte waren jedenfalls nicht unterschiedlich zu denen der Kontrollpersonen. Da die phonologische Wortflüssigkeit eher präfrontale Verankerungen aufweist, dadurch dass eine strategische Suche erforderlich ist, könnte die tendenziell geringere Wortflüssigkeit in diesem Bereich auf eine funktionale Veränderung bei Alkoholabhängigen im präfrontalen, weniger im temporalen Cortex hindeuten.

Beim Extradimensional Shift (CANTAB) und den Perseverationen im WCST, die ebenso wie die Fluency Aufgaben neuroanatomisch auf Funktionen des lateralen präfrontalen Cortex zurückgreifen (Clark, 2004; Rogers, 2000), ergaben sich keine Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen und Gesunden. In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Studien, bei denen bei Alkoholabhängigen immer wieder die erhöhte Perseverationenzahl im WCST berichtet wurde und somit eine geringe Kontrolle dominanter Repräsentationen postuliert wird (Beatty et al., 1993; Rourke et al., 1999, Munro et al. 2000, Demir et al., 2002, Ratti et al., 2002, Sullivan et al., 2000, 2002). Allerdings haben wir auch eine beispielhafte Untersuchung gefunden, die keine signifikante Gruppendifferenz zwischen Alkoholabhängigen und Gesunden im WCST fanden (Beatty et al., 2000). Letztlich wurde bei den Studien aber auch nie die Differenz zwischen spezifischen Perseverationen und Fehlern berücksichtigt. So scheint es Alkoholabhängige zu geben, die eine sehr geringe allgemeine Fehlerkontrolle haben, bzw. nach dem Versuchs- Irrtumsprinzip eine Kategorie auswählen. Somit sind dann Fehler und Perseverationen erhöht, ohne dass auf eine spezifische exekutive Funktion geschlossen werden kann. Bezogen auf die Zahl der Kategorien im WCST ergab die post hoc Analyse eine signifikant geringere Zahl für Alkoholabhängige als für Gesunde, sowie eine höhere Zahl an Fehlern und Perseverationen. Vor allem die geringe Kategorienzahl weist auf eine verlangsamte Regelentdeckung und erhöhte Fehleranfälligkeit hin. Eine mangelnde Fehlerkontrolle hatten wir bei Alkoholabhängigen bereits in der einfachen Aufgabe des Reaktionswechsels aus der TAP gefunden, bei der sie ohne hohe Aufgabenschwierigkeit eine hohe Fehlerrate aufwiesen (s. Kapitel 9). Insofern handelt es sich mit den aus der Literatur berichteten Ergebnissen im WCST nicht unbedingt um eine exekutive Messung des lateralen präfrontalen Cortex, die dann bei Alkoholabhängigen gestört ist, sondern um eine möglicherweise motivational geprägte Reaktionszeitkomponente. Weitere Erklärungen ergeben sich, wie auch an anderer Stelle häufiger erwähnt, durch die Wahl der beiden Stichproben, die Kontrolle von Intelligenz- und Bildungsvariablen, sowie die des Trinkkonsums betreffenden alkoholspezifischen Variablen.

Für den exekutiven Funktionsbereich der Inhibition untersuchten wir zunächst die Reaktionswechsellaufgabe aus der TAP, die auch als Object Alternation Task verstanden werden kann, und in allen drei Studien für Alkoholabhängige Unterschiede im Vergleich zu Kontrollpersonen aufwies. In Tierversuchen zeigte sich diese Aufgabe als sensitiv für den ventromedialen präfrontalen Cortex (Oscar- Berman et al., 1991; Pribram, 1987), ein Resultat, das in einer Bildgebungsstudie mit Gesunden repliziert worden ist (Gold et al., 1996) und durch eine Läsionsstudie von Freedman et al. (1998) ebenfalls bestätigt werden konnte. Im Kontrast dazu beruhen die Wortflüssigkeit, (Callicott et al., 1999, Kammer et al., 1997), die Perseverationen im WCST (Stuss et al., 2000) und die two back Arbeitsgedächtnisaufgabe zum großen Teil auf Prozesse im lateralen oder superioren medialen frontalen Cortex.

Obwohl die Object alternation Aufgabe relativ lange in der tierexperimentellen Verhaltensforschung bekannt ist (Iversen & Mishkin, 1970; Mishkin & Manning, 1978), haben nur wenige experimentelle Studien diese Aufgabe bei Personen oder Patientengruppen verwendet (Freedman et al., 1998; Oscar-Berman, 1982, Gold et al., 1996, Zald et al., 2002, 2005), insofern liegen kaum Untersuchungen für Alkoholabhängige vor. Ambrose et al. (2001) integrierten eine working memory Komponente in eine object alternation Aufgabe und fanden ein großes Defizit in alternierenden Reaktionen und eine geringe Dysfunktion in "working memory maintenance" von alkoholabhängigen Patienten. Allerdings berichteten Oscar-Berman et al. (1982), dass Alkoholabhängige ohne amnestisches Syndrom eine delayed alternation Aufgabe gut bewältigen konnten. Bardenhagen et al., (1998) analysierten Perseverationsfehler und andere Fehler bei einer Object Alternation Aufgabe und fanden ebenfalls keine Beeinträchtigung bei Alkoholabhängigen. Allerdings sind die Ergebnisse der Studien nicht unbedingt vergleichbar, da die Art der Aufgabe je nach Studie unterschiedlich war und einmal die Regeln bekannt, ein anderes Mal nicht bekannt waren.

Wir haben nicht nur in drei Untersuchungen das gleiche Ergebnis für Alkoholabhängige in Bezug auf Object Alternation erhalten, sondern in einer weiteren Studie ein neues Paradigma entwickelt, das den Einfluss der Leistung

von konfundierenden Faktoren, wie Darbietung mehrerer Stimuli in zwei räumlichen Positionen und Anforderungen mehrerer Reaktionsmodalitäten, unabhängig machte. Im Endergebnis zeigte sich auch hier ein deutliches Defizit im Object Alternation, wenn es um den kontinuierlichen Wechsel mentaler Repräsentationen und deren Handlungskontrolle ging.

Weiter war eine Tendenz in Richtung Beeinträchtigung der Inkompatibilitätsaufgabe der TAP bei Alkoholabhängigen zu ermitteln. Bei dieser Aufgabe ist ebenfalls eine Kontrolle der Responses erforderlich, wobei Anforderungen an die Response Inhibition bestehen. Dabei soll entweder die rechte oder die linke Taste gedrückt werden, wenn ein Pfeil entweder nach rechts oder nach links zeigt, unabhängig davon, auf welcher Seite der Pfeil platziert ist. Auch hier haben wir mithilfe der Subtraktionsmethode die kompatiblen Reaktionen von den nicht kompatiblen Reaktionen abgezogen und nur die inhibitorische Komponente gemessen. Wenn wir die Ergebnisse im Bereich der Inhibition von präpotenten Handlungsabfolgen für Alkoholabhängige zusammenfassen, so ergibt sich hier ein eindeutiges Defizit in mehreren Aufgaben zur Object Alternation und Inkompatibilität. Dieses Resultat wurde bei Alkoholabhängigen nicht immer in der Literatur gefunden (Bardenhagen & Bowden, 1998, Oscar-Berman et al., 1982), insbesondere wenn, wie in unseren Aufgaben, die Regeln unbekannt waren. Eher konnten Defizite im Object Alternation, kombiniert mit der Inhibition irrelevanter Responsealternativen bei einer Working Memory plus Object Alternation Aufgabe (Ambrose et al., 2001), sowie bei der Alpha Span Task, Trail Making B Aufgabe, Hayling Task, Brixton Task (Noel et al., 2001) und Six Elements Task (Ihara et al., 2000) gefunden werden. Die Problematik der Alkoholabhängigen bezieht sich danach eindeutig auf die Kontrolle von Responses, was bedeutet, dass sie bestimmte Handlungssequenzen nicht hemmen können und Fehler in der Inhibition machen.

Zur Frage der Entscheidungsfindung und der Risikoabwägung untersuchten wir Alkoholabhängige mit der IOWA Gambling Task, wobei wir aufgrund der Theorie und der Voruntersuchungen mehrerer Autoren (Bechara et al., 2002a, 2002b, Fein et al., 2004, Clark et al., 2004; Goudriaan et al., 2005) eine deutliche

Problematik bei alkoholabhängigen Patienten erwarteten. Diese konnte allerdings nicht bestätigt werden, da die Alkoholabhängigen eine ähnliche Leistung wie die Kontrollpersonen erzielten. In den ersten 20 – 40 Ziehungen von Karten werden in der Regel solche mit hohem Gewinn bevorzugt, bis klar wird, dass die Karten auf den Stapeln A und B ebenfalls mit hohen Verlusten einhergehen. Während die Personen der Kontrollgruppen von Bechara et al., (2001, 2002) dann eindeutig zu den Stapeln C und D umschwenkten, waren sowohl für die Alkoholabhängigen unserer Stichprobe als auch für die Kontrollpersonen zunächst alle Kartenstapel gleichwertig, so dass die Subtraktionswerte über die Häufigkeit der Ziehungen gegen Null gingen. Erst in den letzten 40 Ziehungen war eine Tendenz zur Bevorzugung der positiven Stapel bei beiden Gruppen zu bemerken. Insofern könnte das Ergebnis mit einem verzögerten Lernprozess in Zusammenhang stehen. Eine Bevorzugung risikohafter Entscheidungen, wie sie bei 60 % der Substanzabhängigen von Bechara et al., (2002a, 2002b) mehrfach nachgewiesen wurde, konnte für die Alkoholabhängigen unserer Studie nicht gefunden werden. Ein Grund hierfür könnte in der geringen Stichprobenanzahl liegen, immerhin war die Stichprobenzahl der alkoholabhängigen Patienten bei Fein et al., (2004) und Goudriaan et al., (2005) zwischen 40 und 50 Personen. Möglich ist aber auch, dass die Korrektur der Intelligenz bei unseren Stichproben bei Alkoholabhängigen zu einer guten Leistung, bei der Kontrollgruppe zu einer schlechten Leistung geführt hat. Außerdem korreliert nach Bechara (2003) die Leistung in der Gambling Task mit einer positiven Berufsanamnese. Da wir bei unseren Alkoholabhängigen diese vorwiegend angetroffen haben - trotz Suchtkarriere - könnte die Funktionstüchtigkeit bei dieser Stichprobe recht hoch sein. Bowden-Jones et al. (2005) weisen weiter darauf hin, dass Alkoholabhängige in solche, die risikohafte Entscheidungen treffen, und solche, die es nicht tun, differenziert werden können und der Therapieerfolg mit der Risikoentscheidung in Zusammenhang steht. Insofern könnten wir zufällig relativ gut strukturierte Alkoholabhängige untersucht haben, die sich in einer Langzeittherapie befanden. Allerdings fällt auf, dass gerade die Kontrollgruppe wesentlich schlechter abgeschnitten hat als bei allen anderen Untersuchungen anderer Autoren (Bechara et al., 2002a, 2002b; Petry, 2001). Insofern könnte die Kontrollgruppe weniger gut

motiviert gewesen sein, um sich mit der Aufgabe zu befassen und in der Konsequenz wenig eigene Überlegungen angestellt haben, um eine optimale Lösung zu finden. Schließlich bleibt aber auch darauf hinzuweisen, dass wir Alkoholabhängige ohne anderen Substanzgebrauch untersucht hatten, während die Substanzabhängigen bei Bechara et al., (2002a, 2002b) und anderen Untersuchungen zusätzlich andere Drogen wie Kokain, Morphin u. ä. konsumiert haben. Auch in anderen Untersuchungen von Dom et al., (2006), Quednow et al., (2007), Kim et al., (2006), sowie Bechara & Martin (2004) war die Gruppe der Alkoholabhängigen mit anderer Substanzabhängigkeit vermischt (s.a. Petry, 2001, Bolla et al., 2003, Whitlow et al., 2004). Alkoholabhängige sind in ihrer gesamten Pathologie, inklusive der Kognition und exekutiver Funktionen anderen Mechanismen unterworfen als Abhängigkeitserkrankte von verschiedenen Drogen, z. B. Morphin, Kokain etc. Insbesondere scheint es eine unterschiedliche Beteiligung der neuronalen Transmittersysteme bei verschiedenen Substanzabhängigen zu geben, wobei vergleichende neuropsychologische und neuropathologische Studien selten sind. Roberts und Horton (2003) untersuchten eine große Stichprobe heroinabhängiger, kokainabhängiger und alkoholabhängiger Personen mit dem Trail Making Test. Sie fanden ein ähnliches Defizit für heroinabhängige und alkoholabhängige, jedoch ein wesentlich höheres Defizit für kokainabhängige Personen. Funktionelle bildgebende Studien zeigten ebenfalls eine Beteiligung subcorticaler Strukturen bei der Durchführung der IOWA GT, die ebenso bedeutsam für die Modulation der Opiat- und Dopaminrezeptoren sind (Clark et al., 2004). Von daher könnten die spezifischen Wege der Neurotransmitterbindung eine Rolle für die Risikoentscheidung bei Substanzabhängigen gespielt haben. Deutlich ist jedenfalls, dass sich die Gruppen in der Frage der Entscheidungsfindung, des Risikoverhaltens und der Belohnungserwartungen nicht signifikant unterschiedlich verhalten hatten, so dass die Alkoholabhängigen kein anderes Entscheidungsverhalten zeigten als die Gesunden.

13.4 Interpretation der Ergebnisse anhand theoretischer Vorstellungen

Nachdem die Ergebnisse unserer vier Studien im Einzelnen hier aufgeführt wurden, bietet es sich an, diese im Zusammenhang mit den genannten Theorien und weiterführenden Überlegungen zu bewerten.

13.4.1 Theorie von Bechara (2003)

Zunächst sollen die Ergebnisse im Zusammenhang mit der substanzspezifischen Theorie exekutiver Funktionen von Bechara (2003) diskutiert werden. Wie bereits oben beschrieben (Kapitel 4: Definition exekutiver Funktionen) erklärt Bechara (2003) das Suchtverhalten im Zusammenhang mit der somatic marker Hypothese von Damasio (1994). Weiter bezieht er eigene Vergleichsuntersuchungen von Substanzabhängigen und Personen mit ventromedialen präfrontalen Läsionen in die Theoriebildung mit ein. Ausgangspunkt ist, dass sowohl Personen mit Läsionen des VMPFC als auch Substanzabhängige ein ähnliches Verhalten zeigen. Zum einen verleugnen sie ihre Probleme und sind sich Problemen oder eigenen Defiziten gar nicht bewusst bis hin zur völligen Negierung einer Suchterkrankung. Zum anderen zeigen sie ein nahezu gleichartiges Entscheidungsverhalten: Wenn sie mit einer Handlungsalternative konfrontiert werden, die eine sofortige Befriedigung von Bedürfnissen mit dem Risiko einer langfristig negativen Konsequenz bringt - dies könnte z. B. sogar Jobverlust, Verlust an Ansehen, Verlust der Familie sein - so entscheiden sie sich für die sofortige Befriedigung und können Bedürfnisbefriedigungen nicht zurückstellen. Bechara (2003) geht im Wesentlichen von zwei zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen in der Gehirnentwicklung bei Substanzabhängigen aus. Durch die regelmäßige Einnahme von Suchtmitteln kommt es zu Veränderungen im ventromedialen Cortex, Gyrus cinguli und im Bereich der Amygdala, die zur Konstruktion sogenannter „somatic states“ führen, bei denen langfristige Konsequenzen von Verhalten („myopia for the future“) für aktuell auszuführende Handlungen völlig außer acht gelassen werden. Dabei resultiert aus

der abnormalen Aktivität der Amygdala eine übertrieben positive Bewertung von drogen- und alkoholbezogenen Stimuli, die in sogenannten „primary inducers“ festgelegt werden. Aus diesen primary inducers entwickeln sich im ventromedialen PFC sogenannte „sekundäre inducers“, die steuern, dass substanzsuchendes Verhalten nicht inhibiert werden kann, da die Wirkung von Drogen positiv war und als kurzfristige Belohnung antizipiert wird. Allerdings ist die Entscheidungsfindung, gesteuert durch den VMPFC nur ein Mechanismus, den eine Person zur Verfügung hat, um Verhalten zu kontrollieren, das langfristig negative Konsequenzen mit sich bringt. Es gibt demnach weitere Mechanismen, die durch den präfrontalen Cortex gesteuert werden, und zwar Response Inhibition und Impulskontrolle, die ebenfalls wichtig für die Verhaltenskontrolle sind.

Die fundamentale Differenz zwischen Entscheidungsfindung und Impulskontrolle geht von folgenden Gegebenheiten aus:

Entscheidungsfindung erwartet die Lösung eines Dilemmas, bei dem mindestens zwei gleichartige Handlungsalternativen mit Risiken und Konsequenzen abzuwägen sind. (z. B. Geld entwenden oder nicht!). Verantwortlich für die Entscheidungsfindung ist anteriorer VMPFC, anterior zur Brodmann Area 25. Dabei sind Aufgaben zum „delayed discounting“ und ähnliche Entscheidungsaufgaben wie die IOWA GT sensitiv für Läsionen des OFC.

Unter Impulskontrolle wird eine einfache gelernte Reaktion verstanden, nämlich einen präpotenten Response zu inhibieren. (Bsp: wenn ein Geldschein auf der Straße liegt, kann er aufgehoben werden oder nicht). Die Aktivität eines Substanzabhängigen ist nicht nur von der Entscheidung abhängig, ob er kurzfristige Belohnungen bevorzugt, sondern vor allem auch von der Möglichkeit zur Inhibition einfacher Impulsreaktionen in wiederkehrenden Situationen, z. B. ein Glas mit Alkohol anzufassen oder dies zu unterlassen.

Bechara (2003) postuliert verschiedene Aspekte der Impulskontrolle:

1. Kognitive Flexibilität: Sie umfasst die Unfähigkeit, einen Gedanken im Working Memory zu inhibieren. z. B. den Gedanken an Drogen. Paradigmen, die mit kognitiver Flexibilität korrelieren, sind die Perseverationen im WCST und die

Erkennung eines Extradimensional Shift im IED der CANTAB. Der laterale frontale und anteriore insuläre Cortex sollen für diese Funktionen sensitiv sein.

2. Handlungsflexibilität: Bei der Handlungsflexibilität geht es um die Inhibition eines präpotenten motorischen Impulses. Unterschieden wird zwischen nicht affektiver Inhibition, wie z. B. beim Stroop Test und der affektiven Inhibition, bei der ein vorher belohnter Antwortimpuls inhibiert werden muss. Aufgaben, die sensitiv für die affektive Inhibition sind, wären z. B. die delayed alternation Aufgabe, das reversal learning und Go/Nogo Aufgaben. Kritische Cortex Areale für beide Leistungsbereiche der Handlungsflexibilität sind Teile des anterioren Cingulums, für die nicht affektive Inhibition der supracallosale Teil, für die affektive Inhibition der subgenuale Anteil.

Abhängigkeitserkrankungen sollen nach der Theorie von Bechara (2003) offenbar in verschiedene Typen klassifiziert werden können, je nachdem in welcher Weise kognitive Parameter ausgeprägt sind. Aufgrund der kognitiven Marker sollte es möglich sein, den Therapieerfolg vorher zu sagen. Allerdings gibt es hierzu noch keine empirisch gut verankerten Erkenntnisse.

Unsere Ergebnisse für die Alkoholabhängigen sind mit der Theorie von Bechara (2003) vergleichbar, da wir Paradigmen gewählt haben, die die wichtigsten Teile seiner Thesen treffen. So wurde die Entscheidungsfindung mithilfe der IOWA Gambling Aufgabe untersucht, die interne mentale Kontrolle als kognitive Flexibilität mit den Aufgaben IED aus der CANTAB, WCST, Wortflüssigkeit und Working Memory Paradigmen operationalisiert und die Handlungsflexibilität mit Delayed Alternation, Inkompatibilität und Object Alternation gemessen. Im Endergebnis gab es bei unseren Daten kein Defizit in der Entscheidungsfindung für Alkoholabhängige, so dass der ventromediale präfrontale Cortex eher weniger von alkoholtoxischen Effekten betroffen ist. Gleichmaßen sind die Intradimensional Extradimensional Shift Aufgabe aus der CANTAB, WCST, Wortflüssigkeit und Working Memory weitgehend ungestört. Somit scheint die interne mentale Kontrolle im Sinne einer kognitiven Inhibition von vorherrschenden Repräsentationen kein Problem für Alkoholabhängige darzustellen. Der laterale präfrontale Cortex mit insulärem Cortex (Clark, 2004;

Rogers, 2000), der dorsolaterale präfrontale Cortex und der superior mediale präfrontale Cortex scheinen von daher ebenso wenig von funktionellen Ausfällen betroffen zu sein. Deutlich beeinträchtigt über mehrere Untersuchungen waren die Delayed Alternation bzw. Object Alternation Funktion und auch die Inkompatibilität. Dies sind diejenigen Funktionen, die nach Bechara (2003) mit einer affektiven Handlungskontrolle zusammen hängen. Offenbar haben Alkoholabhängige die meisten Probleme, wenn sie präpotente Handlungsimpulse hemmen sollen. Werden sie also mit einfachen alkoholbezogenen Reizen konfrontiert, können sie ihre eingeübten Handlungssequenzen nicht hemmen. Kritische Areale sind hier der orbitofrontale Cortex, der anteriore insuläre Cortex und der supracallosale Sektor des anterioren Cingulums, sowie der inferior mediale präfrontale Cortex (Monchi et al., 2001; Stuss et al., 2000).

Da Bechara (2003) davon ausgeht, dass es verschiedene Gruppen von Substanzabhängigen gibt, die jeweils durch eine bestimmte kognitive Struktur voneinander zu trennen sind, erhielten wir mit unseren Stichproben von Alkoholabhängigen eine Gruppe, die weniger ein Problem in der Entscheidungsfindung gehabt haben, sondern im Bereich der Impulskontrolle Defizite aufwiesen. In welcher Weise dies einen Rehabilitationserfolg beeinflusst, ist jedoch letztlich nicht geklärt.

13.4.2 Theorie von Robinson & Berridge (2003)

Während einer dauerhaften Einnahme von Drogen und Alkohol soll es zu einer Dysfunktion des fronto- striatalen Systems kommen, wobei einerseits Neuronen geschädigt werden, andererseits auch Transmitterfunktionen im dopaminergen und gabaergen Bereich (vorwiegend im ventralen Striatum und Nucleus accumbens) verändert werden. Die Drogeneinnahme wird somit besonders attraktiv und gewünscht, obwohl es später dann Entzugserscheinungen gibt. Da ventrales Striatum und präfrontaler Cortex über das anteriore Cingulum reziproke Verbindungen aufweisen, führen die Veränderungen im präfrontalen Cortex zu exekutiven Dysfunktionen wie: mangelnder inhibitorischer Kontrolle, mangelndem Urteilsvermögen in Entscheidungssituationen, emotionaler

Regulationsstörung und hoher Impulsivität. Diese Defizite in exekutiven Funktionen wiederum führen zur Aufrechterhaltung des Abhängigkeitsverhaltens. Betrachten wir unsere Ergebnisse im Zusammenhang mit dieser Theorie, so ist für die Gruppe der Alkoholabhängigen unserer Untersuchungsreihe kein globales Defizit in exekutiven Funktionen zu finden, somit nicht gleichermaßen in der Entscheidungsfindung und Impulskontrolle. Insofern ist die Theorie von Robinson & Berridge (2003) mit unseren Ergebnissen nicht kompatibel. Da sich die Theorie vorwiegend auf Substanzabhängige gemischter Ätiologie bezieht, ist auch hier wie bei den Ergebnissen von Bechara et al., (2001, 2002) anzumerken, dass suchtspezifische und metabolische Gegebenheiten bei unterschiedlichen Substanzabhängigkeiten von denen bei Alkoholabhängigen abweichen. Somit scheint sich herauszukristallisieren, dass das Profil exekutiver Funktionseinbußen bei Alkoholabhängigen deutlich differenzierter zu sehen ist als z. B. bei Morphin-, Kokainabhängigen oder gemischt Abhängigen. Insofern sind die Ergebnisse unserer Untersuchung nicht vollständig mit denen von Robinson & Berridge (2003) kompatibel.

13.4.3 Eigene Theorievorstellungen

Fassen wir die Ergebnisse der exekutiven Funktionen bei Alkoholabhängigen aus unseren Untersuchungen zusammen, so haben wir dreimal ein Defizit in Object Alternation und einmal in einer Inkompatibilitätsaufgabe gefunden. Dagegen waren Working Memory und Entscheidungsfindung nicht beeinträchtigt. Zur Diskussion dieser Ergebnisse lassen sich zwei Linien verfolgen, zunächst eine neuroanatomische Linie mit der Berücksichtigung von experimentellen Studien aus der Tierforschung und daran anschließend die Herstellung eines Bezugs zum Menschen, zweitens eine theoretische mit der Frage nach Einordnung und möglicher Klassifizierung von exekutiven Funktionen.

Aus der experimentellen Forschung mit Primaten ist bekannt, dass die Funktionen des ventrolateralen präfrontalen Cortex von denen des dorsolateralen präfrontalen Cortex getrennt werden können. Funktionen des dorsolateralen Cortex sind conditional learning und working memory (Petrides, 2005). Dabei werden bei

Delayed Response Aufgaben, die im Zusammenhang mit Working Memory stehen, die Brodmann Areale 9 und 46 des mittleren dorsolateralen PFC aktiviert. Bei Affen, die Läsionen des caudalen dorsolateralen PFC (Areale 6 und 8A) hatten, konnte Petrides (2005) zeigen, dass visuelle Assoziationen zwischen einem Lichtsignal und einem Objekt, die eine konditionierte Reaktion bedeuten, nicht gelernt und in Handlung umgesetzt werden konnten. Diese Aufgabe konnten jedoch Affen, die Läsionen im mittleren dorsolateralen PFC hatten, ohne Probleme bewältigen. Im Gegensatz dazu ergeben sich bei Läsionen des Orbitofrontalen Cortex entscheidende Defizite im reversal learning. Das bedeutet, Affen sind nicht in der Lage, das affektive „Shifting“, wenn die Belohnung und Bestrafung zweier Stimuli dauernd wechselt, zu erlernen, bzw. jeweils adäquat zu reagieren.

Entsprechende Studien bei Menschen zur Aktivierung der o. a. präfrontalen Areale bei den genannten Aufgaben sind teilweise durchgeführt worden. Im Zusammenhang mit dem Forschungszweig der komparativen Neuropsychologie wurden tierexperimentelle Paradigmen für Studien bei Menschen genutzt. So haben Braver et al., (1997) klar nachweisen können, dass die Arbeitsgedächtnisbelastung bei n-back Aufgaben mit der Aktivierung im dorsolateralen PFC (Areal 46/9) korreliert und somit einen Nachweis erbracht, dass auch beim Menschen eine Aktivierung des dorsolateralen PFC bei Working Memory erfolgt. Freedman et al., (1998) konnten zeigen, dass auch beim Menschen der Orbitofrontale Cortex bei Aufgaben zum Object Alternation aktiviert ist.

Aufgaben zum reversal learning wurden durch Fellows & Farah (2003), sowie durch Zald et al., (2002) mithilfe von bildgebenden Verfahren bei Menschen untersucht. Dabei zeigten sich Aktivierungen des orbitofrontalen Cortex bei einer entsprechenden Aufgabe in Abgrenzung zu einer Aufgabe zum assoziativen Lernen. Fellows & Farah (2003) beschrieben erstmalig, dass die Funktion des reversal learnings beim Menschen, in ähnlicher Weise wie bei Primaten, der ventral präfrontalen und orbitofrontalen Gehirnregion zugeordnet werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass gerade der orbitofrontale Cortex zum einen bei Menschen hohe interindividuelle Variabilität aufweist und zum anderen in den

Zellformen vom OFC der Primaten abweicht. Wir gehen weiter davon aus, dass bei unserer untersuchten object alternation Leistung im Wesentlichen ein reversal learning erforderlich ist und somit ein Zusammenhang zwischen beidem besteht. Clark et al. (2004) diskutieren Befunde, die die Verknüpfung des ventralen Striatums, als Teil des Belohnungssystems, mit Neuronen des OFC bestätigen und somit eine Erklärung für Veränderungen bei Alkoholabhängigen im object alternation liefern könnten.

Die Rolle des orbitofrontalen und ventromedialen Cortex im Zusammenhang mit exekutiven Funktionen und Gedächtnisfunktionen wurde in den letzten Jahren mit großem Interesse verfolgt (Brand et al., 2006c, 2007) und durch eine Metaanalyse vieler Daten durch Kringelbach (2005) näher erklärt. Danach wird speziell der Belohnungswert von einfachen „Reinforcern“ wie Nahrung, Geschmack und der erwartete Belohnungswert in Aktivität des medialen orbitofrontalen Cortex repräsentiert. Die Aktivität des lateralen orbitofrontalen Cortex steht hingegen in Beziehung zur Bewertung von potentieller Bestrafung, die zu Verhaltensänderungen führen kann und beinhaltet abstrakte Belohnungswerte wie Geldgewinne, Zuwendung etc. Auch von Rolls (2000) und McLeod et al., (1998) wird der Anteil der emotionalen Bewertung von Informationen und Handlungen durch den orbitofrontalen Cortex erwähnt, wobei ein Netzwerk von OFC, Amygdala und Cingulum besteht, das die emotionale Verarbeitung von Reizen steuert. Dabei ist insbesondere bei der Bewertung von potentieller Bestrafung eine Coaktivierung von lateralem OFC und anteriorem Cingulum zu erkennen.

Insofern spielt die emotionale Reizverarbeitung, die in Zusammenwirken des OFC mit dem ventralen Striatum als Belohnungssystem gesteuert wird, bei Alkoholabhängigen eine entscheidende Rolle, da sie ähnlich wie bei Personen mit OFC Läsionen beeinträchtigt scheint. O'Doherty et al., (2001) und Hornak et al., (2004) fanden in einer fMRI und PET Studie des OFC mit einer Entscheidungsfindungsaufgabe, dass Personen mit bilateralen OFC Läsionen nicht in der Lage waren, eine feedback Information zur emotionalen Steuerung von Verhalten einzusetzen. Gleichzeitig scheint das Lernen aufgrund von positivem und negativem Feedback durch die Basalganglien mit beeinflusst zu sein. Bei Alkoholabhängigen scheint es eine Verbindung von gestörtem Reversal Learning

und OFC zu geben, jedoch ist der Nachweis einer funktionellen Störung des OFC und des ventralen Striatums noch nicht gelungen. Insofern stehen wichtige bildgebende Studien sowie neuropsychologische Studien noch aus.

Unsere Ergebnisse zeigten weiter, dass Object alternation und Inkompatibilität bei Alkoholabhängigen gestört sind, was im Zusammenhang zu Reversal learning stehen könnte. Von daher gehen wir davon aus, dass Prozesse des Conditional learnings die kritischen Marker bei Alkoholabhängigen sein müssten. Object Alternation und Response Inhibition enthalten Anforderungen an conditional responding, d. h. es wird zu einem Stimulus ein Response gefordert, dessen Bedeutung abhängig von der Kontextinformation ist.

In unseren Arbeiten wurden exekutive Funktionen durch die Wahl der Paradigmen vorwiegend als Reaktion auf bestimmte Reizgegebenheiten definiert. Working Memory, Object Alternation und Response Inhibition wurden anhand von Aufgaben mit expliziten Regeln operationalisiert. Folgen wir jedoch dem Ansatz des „conditional learning“, so sollten exekutive Funktionen in aktiver Form als Lernprozess bei nicht automatisierten Handlungen begriffen werden und somit als Teil von konditionierten Lernmechanismen.

Dieser Theorie sind wir in einer weiteren Untersuchung (Hildebrandt et al., 2008) mit Substanzabhängigen gefolgt und haben stimulus response learning und stimulus outcome learning in spezifisch konstruierten experimentellen Paradigmen untersucht. Beim Stimulus response learning geht es um die Entwicklung neuer Antworten zu den gleichen Stimuli in Abhängigkeit vom Kontext. Beispiel eines neuropsychologischen Assessments ist die Intradimensional- Extradimensional Shift Aufgabe. Bei dieser Aufgabe wird bei einer Kombination von zwei Stimuli in Abhängigkeit vom Kontext eine andere Antwort gefordert. Somit muss ein Handlungsplan, eine action routine erstellt werden, um den besten Weg zur Lösung zu erzielen. Das Stimulus outcome Learning kann auch als reversal learning verstanden werden. Ein Stimulus der vorher Target war, wird irrelevant und ein irrelevanter Stimulus wird zum Target. Stimulus outcome Learning bedeutet, dass eine Person ein bestimmtes Ziel im Auge hat und die Strategie wechseln muss, wenn erforderlich. Andererseits versteht man auch darunter, dass eine Person ein Ziel im Auge hat, das Objekt der

Bedürfnisbefriedigung jedoch wechselt. Der Hauptfokus richtet sich auf die Präferenz für bestimmte Objekte und das schnelle Umschalten je nach Kontext. Personen, die stimulus outcome learning nicht beherrschen, neigen zu Perseverationen im Verhalten und im Extremfall zu völlig unangepasstem (Sozial)- Verhalten. Wir haben zwei Aufgaben konstruiert, die spezifisch den Bereich des stimulus response learnings und stimulus outcome learnings messen sollten, gleichzeitig aber auch wieder einfache Reaktionsaufgaben passend zur spezifischen Aufgabe eingefügt, um Reaktionszeitunterschiede und einfache Komponenten der Aufgabe subtrahieren zu können.

Im Endergebnis zeigten die Substanzabhängigen kein Defizit im Stimulus response learning, jedoch im Stimulus outcome learning. Zudem war eine erhöhte Impulsivität der Substanzabhängigen zu beobachten, die sich in einer schnelleren Reaktionszeit bei allen Aufgaben, außer der zum Stimulus Outcome bemerkbar machte. Die Frage, ob das Defizit dauerhaft ist oder nur nach dem Entzug auftritt, haben wir versucht anhand einer Aufspaltung der Stichprobe der Substanzabhängigen zu klären. Dabei wurde die Gesamtgruppe in zwei Untergruppen geteilt, eine enthielt Patienten, die weniger als 18 Entgiftungstage hatte und die andere bestand aus Patienten, die mehr als 18 Entgiftungstage hatten. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich der Object alternation Leistung nicht, so dass auch nach abgeschlossener körperlicher Entgiftung mit einem fortgesetzten Mangel an stimulus outcome learning zu rechnen ist. Diese Untersuchung wäre mit Alkoholabhängigen zu wiederholen, um zu prüfen, ob ähnliche Zusammenhänge und Defizite im stimulus response und stimulus outcome learning wie bei gemischt Substanzabhängigen gefunden werden können.

Defizite im Stimulus Outcome learning, im Verfolgen von internalen Präferenzen beim Object Alternation und Mechanismen, die der Alkoholabhängigkeit mit hoher Rückfallwahrscheinlichkeit zugrunde liegen, teilen eine Gemeinsamkeit. Alkoholabhängige sind nicht in der Lage, internale mentale Regeln und Strategien zu verfolgen, wenn sie einen Wechsel von Verhaltenspräferenzen anstreben. In der frühen Phase der Abhängigkeitsentwicklung wird Alkohol als positiver Verstärker betrachtet und konsumiert, um eine Gefühlsbalance zu erreichen.

Später steht die Vermeidung von Entzugserscheinungen als Motiv im Vordergrund für die Alkoholeinnahme. Die Aufmerksamkeitsausrichtung von Alkoholabhängigen geht dann vorwiegend in die Richtung alkoholbezogener Hinweisreize der Umgebung. Insofern werden internal ausgerichtete Verhaltensvorstellungen weniger fokussiert (Noel et al., 2006). Die Vorstellung, abstinent leben zu wollen, hat zwar bewusst schon Raum eingenommen, da Entzugserscheinungen außerordentlich deutlich zu spüren sind, jedoch lässt sich die Bewertung der Lebensbedingungen bei Abhängigkeitserkrankten nur sehr schwer so verändern, dass neues Verhalten gelernt werden kann. Sie geraten aufgrund eines mangelnden stimulus outcome learnings immer wieder in die gleichen Verhaltensstrukturen, die das Konsumieren von Alkohol als Konsequenz ergibt. Alkoholabhängige sind somit nicht in der Lage, bestimmte Umgebungs- und Kontextbedingungen immer wieder neu zu bewerten und mit ihren neuen Zielen in Einklang zu bringen. Dies wäre eine mögliche Erklärung dafür, warum es bei Alkoholabhängigen immer wieder zu erneuten Rückfällen kommt und diese kaum zu verhindern sind, obwohl logische Einsichten der Personen vorliegen und auch Verhaltensstrukturen besprechbar sind. Sollte es sich um Mechanismen handeln, die durch den Fortschritt der Erkrankung Veränderungen im orbitofrontalen Cortex und conditional learning ergeben haben, könnte dies deutliche Auswirkungen auf die Kontrolle des Verhaltens geben.

13.5 Weitere Themen zur Alkoholabhängigkeit

13.5.1 Ätiologische Vorstellungen zur Frage des exekutiven Defizits bei Alkoholabhängigen

Eine weitere Frage ist, ob das exekutive Defizit im conditional learning bereits prämorbid vorhanden gewesen ist oder sich erst im Laufe der Abhängigkeitserkrankung entwickelt hat, bzw. ob dieses Defizit auch nach langfristiger Abstinenz bei Alkoholabhängigen nachweisbar oder wirksam ist.

Das erste Herangehen an die Fragestellung erarbeiteten wir mithilfe einer Korrelationsanalyse zwischen alkoholbezogenen Variablen wie Dauer der Abhängigkeitserkrankung und exekutiver Funktionen. In einer Untersuchung haben wir eine Beziehung zwischen Object Alternation und Länge der Alkoholkarriere gefunden, allerdings in allen anderen Untersuchungen nicht. Insofern könnten wir folgern, dass es sich eher um ein prämorbid Defizit handelt, jedenfalls keine alkoholtoxische Genese wahrscheinlich ist. Dennoch wäre hier dringend eine Langzeitstudie zu bemühen, um die Widersprüche der Ergebnisse aus den Untersuchungen zu klären.

Einen weiteren Hinweis zur Klärung der Frage finden wir in der Untersuchung von Hoffmann (2002), bei der kurzzeitabhängige mit langzeitabhängigen Alkoholkranken verglichen wurden. Der Unterschied zwischen Kurzzeit- und Langzeitabhängigen war im Konzentrationsleistungstest (Düker & Lienert, 1965) und im Reaktionswechsel aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1992) signifikant in dem Sinne, dass Langzeitabhängige eine erheblich schlechtere Leistung aufwiesen als Kurzzeitabhängige. Eine Limitation der Studie liegt allerdings in der fehlenden Kontrollgruppe. Somit wäre in Interpretation der Ergebnisse sowohl ein prämorbid Defizit als auch ein alkoholtoxisches Defizit als Ursache der Beeinträchtigung im Object Alternation denkbar. Zumindest für eine sehr kleine Stichprobe (n=21) konnte Hoffmann (2002) zeigen, dass Alkoholabhängige mit einem Rückfall nach mindestens 9 Monaten retrospektiv signifikant schwerere Defizite im Object alternation (Reaktionswechsel, TAP, Zimmermann & Fimm, 1992) und KLT (Düker & Lienert, 1965) aufwiesen als solche, die keinen Rückfall in diesem Zeitraum hatten. Dieses Ergebnis lässt hoffen, dass in weiteren Studien mit größeren Stichproben kognitive Marker, die für die Wahrscheinlichkeit von Alkoholrückfällen verantwortlich sind, gefunden werden können. Bisher sind Untersuchungen zum sozialen Outcome und Prädiktoren bei Alkoholabhängigkeit selten und haben zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt (Rist, 2004).

Eine weitere ätiologische Frage bezieht sich auf die Natur bzw. die Entwicklung des exekutiven Defizits: Warum ist gerade der mediale und orbitofrontale Cortex von alkoholtoxischen bzw. prämorbidem Effekten betroffen?

Eine Theorie zur alkoholtoxischen Genese könnte beinhalten, dass die Alkoholwirkung sich zuerst auf den OFC auswirkt. Der OFC hat sich aus dem Paläocortex entwickelt und ist somit entwicklungsgeschichtlich älter und mit basaleren Prozessen der kognitiven und emotionalen Verarbeitung beschäftigt. Der dorsolaterale PFC ist Teil des Neocortex und von daher eher mit höheren Funktionen ausgestattet. Aufgaben, die mit dem dorsolateralen PFC zu tun haben, z. B. Working Memory wären gut von Alkoholabhängigen zu bewältigen, während Teile des medialen und orbitofrontalen Cortex bereits alkoholtoxisch beeinträchtigt sein könnten, und exekutive Aufgaben, z. B. Inhibition und Handlungskontrolle Probleme bereiten (Dao- Castellana et al., 1998).

Eine weitere Überlegung beinhaltet den Forschungszweig um das dopaminerge Belohnungssystem (Braus et al., 2001). Danach gibt es Verbindungen des OFC mit dem ventralen Striatum, so dass Veränderungen im Belohnungssystem durch die dauerhafte Alkoholwirkung ebenso zu funktionalen Störungen des OFC führen könnten.

Gleichzeitig zeigen neuropsychologische und bildgebende Untersuchungen, dass Alkoholabhängige auch in der Lage sind, gewisse frontale Funktionsstörungen zu kompensieren. So verwenden sie nicht unbedingt die gleichen frontalen Areale wie Gesunde, wenn sie z. B. eine working memory Aufgabe ausführen, erbringen jedoch trotzdem gute Leistungen. Wie diese kompensatorischen Mechanismen genau funktionieren, ist jedoch noch nicht bekannt (Desmond et al., 2003, Goldstein et al., 2001, de Rosa et al., 2004).

13.6 Ausblick

Trotz eingehender Untersuchungsreihen ist die Frage exekutiver Funktionsstörungen bei Alkoholabhängigen mit und ohne amnestisches Syndrom lange nicht vollständig geklärt. Insofern gibt es noch eine Reihe an Möglichkeiten, die hier angefangenen Überlegungen weiter zu führen.

- ✚ Wie oben bereits angedeutet, wäre die Untersuchung zu stimulus response learning und stimulus outcome learning, die mit Substanzabhängigen durchgeführt wurde, mit Alkoholabhängigen zu replizieren. Beide Gruppen sind aus verschiedenen Gründen (z. B. unterschiedliche Transmitterbeteiligung u. a., siehe oben) nicht unbedingt vergleichbar, so dass hier interessante Gruppenvergleiche anstehen könnten. Dabei würden wir bei Alkoholabhängigen Beeinträchtigungen im stimulus outcome learning erwarten.
- ✚ Weiterhin wäre der begonnene Ansatzpunkt des reversal learnings und des differenzierten feedback oder reinforcement Lernens bei Alkoholabhängigen zu verfolgen. Eine der Fragen ist dabei, ob Alkoholabhängige dazu neigen, eine einmal erfolgreiche Strategie beizubehalten, ohne auf differenzierte Rückmeldung zu achten (exploitative Strategie). Hinweise dazu ergaben die Untersuchungen mit der IOWA Gambling Aufgabe, die letztlich nicht unterschiedlich bei Gesunden und Alkoholabhängigen waren, jedoch tendenziell aufzeigten, dass Alkoholabhängige eine gleichförmige Strategie gewählt haben und sie ohne Veränderung beibehalten haben, denn die Häufigkeiten der Wahl an Karten war über die 100 Trials recht konstant. Differenziert könnte untersucht werden, bei welcher Belohnungskontingenz die Strategie gewechselt wird und ob sich Alkoholabhängige von Gesunden hier unterscheiden. Dies könnte in Folge Hinweise auf günstigere verhaltenstherapeutische Strategien zur Aufrechterhaltung von Abstinenz liefern.

- ✚ Bei Alkoholabhängigen ist immer wieder der Verlust an weißer Gehirnmasse im frontalen Cortex beschrieben worden (s. u. a. Moselhy et al., 2001). Mit neueren Verfahren wie Diffusion Tensor Imaging wäre es möglich, die Faserdichte durch „fibre tracking“ verschiedener Fasern in Korrelation zu kognitiven Markern zu ermitteln. Bei Alkoholabhängigen wäre aufgrund der Defizite in Object Alternation und reversal learning, die im Wesentlichen auf orbitofrontale und ventromediale präfrontale Anteile zurückgeführt werden, an die Untersuchung des fasciculus orbitofrontalis und fasciculus uncinatus zu denken. Erwartet würde einerseits eine Beziehung zwischen Faserdicke und exekutiven Funktionen des Object alternation und reversal learning. Andererseits sollten Alkoholabhängige insgesamt Defizite im Obejct Alternation im Vergleich zu Gesunden aufweisen.
- ✚ Ein weiteres Projekt bezieht sich auf Korsakow Amnestiker und die Problematik der Interferenzanfälligkeit bei Informationsaufnahme und Reproduktion, sowie auf das Quellen- und Kontextgedächtnis. Korsakow Amnestiker zeigen keine Erholung von proaktiver Interferenz, wie Squire et al., (1982) nachweisen konnten. Dieses Ergebnis wäre einerseits zu überprüfen, zum anderen könnte man annehmen, dass sich Korsakow Amnestiker und Gesunde im visuell räumlichen Bereich in der Interferenzanfälligkeit unterscheiden. Zu untersuchen wäre mit einem nicht verbalen räumlichen Lernparadigma, im Vergleich zu einer Wortliste. Dabei vermuten wir, dass Korsakow Amnestiker im Vergleich zu Gesunden im räumlichen Bereich besser abschneiden als im verbalen Bereich, da immer wieder von handlungspraktischem Lernen Korsakow Amnestiker berichtet wird.
- ✚ Bei Korsakow Amnestikern wäre weiter die systematische Untersuchung von Konfabulationen von Interesse. Handelt es sich wie in der Literatur (z. B. Schnider, 1997) angenommen um provozierte Konfabulationen, im Gegensatz zu spontanen Konfabulationen bei Alzheimer Demenz. Dies wäre mit systematisch ausgewerteten Wortassoziationsparadigmen zu

untersuchen und könnte Hinweise auf die Verarbeitung verbaler Information bei Korsakow geben.

- ✚ Nicht zuletzt wären Langzeitstudien zur Entwicklung des exekutiven Defizits bei Alkoholabhängigen mit und ohne amnestisches Syndrom erforderlich. Dies ist sicherlich keine neue Erkenntnis, das Unternehmen allerdings scheitert sehr oft an der schwierigen Rekrutierung von Erkrankten, die freiwillig in jeder Phase der Abhängigkeit beobachtet werden sollen. Dennoch der Hinweis darauf, dass nur eine solche Studie über die Ätiologie und den Verlauf des OA Defizits unter alkoholtoxischen Bedingungen und Abstinenzbedingungen reliabel beitragen kann.

13.7 Grenzen der eigenen Studien

Wir haben oben ausführlich die spezifische Methodik der einzelnen Studien erläutert, hier soll allerdings auf die Grenzen unserer Aussagen Bezug genommen werden. Zunächst wäre an die Erhebung der alkoholspezifischen Variablen zu denken. Neuere Untersuchungen gehen davon aus, dass die Lebenszeitalkoholmenge das am meisten valide Maß zur Beschreibung der Schwere der Alkoholerkrankung ist und von daher als gültiges Kriterium für eine Korrelationsanalyse mit anderen kognitiven Variablen zu verwenden ist. Die Erhebung einer Lebenszeitalkoholmenge ist jedoch mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, da in unterschiedlichen Lebensabschnitten unterschiedliche Alkoholmengen getrunken worden sind und die Angaben der Alkoholabhängigen sehr dezidiert und umfangreich erfragt werden müssen. Von daher wird in den meisten Untersuchungen auf einfachere Mittel zur Erhebung der alkoholspezifischen Variablen zurückgegriffen. Weiter ist die Aussage der Studien durch die Größe der Stichprobe limitiert und durch die Tatsache, dass sich die Patienten in einer klinischen Therapie befunden haben. So gilt sowohl für die Gruppe der Alkoholabhängigen als auch für die Gruppe der Korsakow Amnestiker und der der Kontrollpersonen, dass die Studienergebnisse nur

eingeschränkt auf alle Alkoholabhängigen und alle Korsakow Personen übertragbar sind.

Weitere Grenzen der Aussagen liegen im Untersuchungsdesign, gerne hätten wir noch Aussagen zur Frage der Rückfallwahrscheinlichkeit kombiniert mit kognitiven Parametern getroffen, was gesellschaftlich und therapeutisch recht bedeutsam scheint. Jedoch war dieses aufgrund der Ergebnisse der Korrelationsanalysen nicht möglich. So werden doch Langzeitstudien erforderlich, die methodisch ausgefeilt kognitive Parameter und die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall untersuchen.

Insgesamt wäre weiter die Emotionalität, bzw. die Verarbeitung emotionaler Reize in die Betrachtung kognitiver Strukturen bei Alkoholabhängigen zu berücksichtigen. Da wir insbesondere die Rolle des orbitofrontalen Cortex hervorgehoben haben und dieser Verknüpfungen zur Amygdala aufweist, sowie die Belohnungs- und Bestrafungskontingenzen betreffen, bleibt es unumgänglich, Methoden für das Assessment von Emotionen in weitere Studien mit ein zu beziehen. Dies würde auch die Rolle von Persönlichkeitsmerkmalen u. ä. betreffen, die zwar in den Untersuchungen durch Sichtung der Krankengeschichte, der Exploration und entsprechender Vorbefunde weitgehend berücksichtigt wurde, jedoch nur bezüglich der Frage der Depressivität wirklich quantitativ einzuschätzen gesucht wurde. Von daher sollten weitere Untersuchungen, gerade wenn es im weitesten Sinne um die Rolle der emotionalen Verarbeitung geht, entsprechende Methoden mit einbeziehen.

Zuletzt soll darauf hingewiesen werden, dass die Alkoholabhängigkeit ein sehr komplexes Phänomen darstellt und hier nur einige Aspekte berücksichtigt wurden. So haben wir uns nicht mit schädlichem Alkoholgebrauch, mit der Pharmakologie, Prozessen der Abhängigkeitsentwicklung u. a. näher beschäftigt.

13.8. Zusammenfassung in deutscher Sprache

Ziel dieser Arbeit war die genaue Untersuchung exekutiver Funktionen bei Korsakow Amnestikern und Alkoholabhängigen. Dabei haben wir versucht,

möglichst viele Fehlerquellen, die mit der Stichprobenwahl, der Messmethoden und der Auswertung zusammenhängen, durch methodische Überlegungen zu vermeiden. Zunächst sind Definitionen exekutiver Funktionen sehr unterschiedlich und vielfältig, so dass oft unklar bleibt, welche Komponente eigentlich beobachtet und gemessen wurde. Insofern haben wir uns bemüht, theoretisch bei den Konzeptionen von Bechara (2003) und Smith & Jonides (1999) zu bleiben, um möglichst viel Klarheit in die Ergebnisse der Arbeit zu bringen. Die nächste Sorgfalt betraf die Auswahl der Stichproben, die nach genauen Kriterien bezogen auf demografische Variablen, Trinkvariablen und Intelligenzvariablen (prämorbid und aktuelle Intelligenz) ausgewählt wurde. Die neuropsychologischen Untersuchungsverfahren basierten zunächst auf einfachen Paradigmen angelehnt an tierexperimentelle Studien, wie z. B. delayed response und object alternation, bei denen bildgebende Studien bei Menschen vorlagen und Hinweise auf spezifische präfrontale Aktivierungen geben konnten. Methodisch arbeiteten wir mit der Subtraktionsmethode, die durch Donders begründet wurde, wodurch wirklich exekutive Anteile, nicht etwa Anteile der Reaktionsgeschwindigkeit von gemessenen Variablen ermittelt werden können. Dabei wurden einfache Reaktionszeitkomponenten und Komponenten der einfachen Fehlerkontrolle von dem Aufgabenanteil mit hoher exekutiver Komponente abgezogen. Gleichzeitig wurde bei der Datenauswertung in weiten Teilen auf non-parametrische Verfahren zurückgegriffen, wenn die Stichprobe klein blieb und die Normalverteilung nicht unbedingt gegeben war.

Im Endergebnis ergab sich bei Korsakow Amnestikern eine klare Beeinträchtigung in allen exekutiven Funktionen, die im Übrigen nicht mit der Dauer der Abhängigkeitserkrankung korrelierten, so dass wir unsere frontothalamische Netzwerkhypothese als bestätigt betrachteten. Danach sind diese exekutiven Funktionsstörungen auf die Zerstörungen der Thalamuskern bei Korsakow Amnestikern und nicht auf eine belagende frontale Hirnatrophie zurückzuführen.

Bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom erhielten wir eine sehr differenzierte und moderate Einschränkung eines Teils exekutiver Funktionen. Es waren nur Response inhibition, Response suppression, die internale

Handlungskontrolle und somit object alternation beeinträchtigt, was zusammengefasst auch als Problem des „conditional learnings“ betrachtet werden kann. Diese interpretierten wir als funktionale Störung im ventromedialen und orbitofrontalen Kortex. Alkoholabhängige können offenbar nicht die veränderten Kontextbedingungen für Handlungsalternativen einbeziehen, was möglicherweise bereits als Prädisposition für die Abhängigkeitsentwicklung verstanden werden könnte. Jedoch waren die Ergebnisse zur Ätiologie nicht eindeutig, so dass sich das Defizit auch erst im Verlauf der Abhängigkeitserkrankung entwickelt haben könnte. Bezogen auf die Entscheidungsfindung und Risikoabwägung zeigten Alkoholabhängige keine Unterschiede zu Kontrollpersonen, was eher unerwartet war. Insofern besteht weiterer Untersuchungsbedarf, bei dem exekutive Funktionen als differenzierte Reaktion auf verschiedene Reizmuster in uneindeutigen Situationen aufgefasst werden sollen, wobei Alkoholabhängige im stimulus outcome learning Defizite aufweisen sollten.

13.9. Zusammenfassung in englischer Sprache

The aim of this study was to investigate systematically executive functions in alcohol dependent patients with and without amnesic disorder. First we gave a definition of executive functions in taking pattern from the work of Bechara (2003) and Smith & Jonides (1999). Executive Functions were divided in working memory (planning, monitoring, coding), inhibition and decision making. From a neuroimaging point of view, these components varied with regard to their main prefrontal activity, dorsolateral prefrontal activity in working memory and ventromedial, orbitofrontal activity in inhibition and decision making.

Second the selection of the samples ensued on the assessment of premobid and actual intelligence and other distinct clinic and demografic variables, to ensure comparable groups. Third we consider a specific methodological view on measuring executive functions, while using the subtraction procedure founded by Donders (1868). Simple reaction speed components were subtracted from the

difficult task components, so that the real “frontal” part of cognitive functions will be measured.

Concerning the Korsakow amnesics we prove our fronto thalamic network theory, which means that executive functions should be disproportionately diminished because of the disturbance of the mediodorsal and anterior thalamus nuclei, but not because of global frontal atrophy. For alcohol dependent patients we expected deficits in response strategies and decision making, further more impulsivity and in so far functional damage of the orbitofrontal cortex.

The main result of two investigations for Korsakow amnesics was that executive functions were serious deficient, and the missing correlation between years of alcohol dependence and executive functions confirmed our fronto thalamic theory. Alcohol dependent patients only revealed a deficiency in object alternation, which was very stable because the finding was true for four studies. Unexpectedly decision making was not affected, but the topic seems unclear because of the diminished performance of the control group. We interpreted this deficit as a lack of conditional learning in connection with orbitofrontal cortex functions and the well known relations between the ventral striatum functions and addiction.

In summary further investigations should be mention executive functions as stimulus response and stimulus outcome learning, which examine behavior in situations with high uncertainty. We will suggest a deficit in stimulus outcome learning for alcohol dependent people because of the lack of learning from feedback associations.

14. Literatur

- Abroms, B. D., Fillmore, M. T. (2004). Alcohol-induced impairment of inhibitory mechanisms involved in visual search. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 12 (4), 243- 250.
- Adams, K. M., Grant, I., Reed, R. (1980). Neuropsychology in Alcoholic Men in their late Thirties: One-Year Follow-Up. *American Journal of Psychiatry*, 137 (8), 928-931.
- Adams, K. M., Gilman, S., Johnson-Greene, D., Koeppe, R. A., Junck, L., Kluin, K. J., Martorello, S., Johnson, M. J., Heumann, M., Hill, E. (1998). The Significance of Family History Status in Relation to Neuropsychological Test Performance and Cerebral Glucose Metabolism Studied with Positron Emission Tomography in Older Alcoholic Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 105- 110.
- Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R. R., Kerich, M. J., Hommer, D. W. (1999). Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 56 (4), 356– 363.
- Ambrose, M. L., Bowden, S. C., Whelan, G. (2001). Working Memory Impairments in Alcohol-Dependent Participants without Clinical Amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 185– 191.
- Ardila, A. (1999). A Neuropsychological Approach to Intelligence. *Neuropsychological Review*, 9, 117– 136.
- Anderson, S. W., Damasio, H. Jones, R. D., Tranel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 909- 922.
- Asselen van, M., Kessels, R. P. C., Wester A. J., Postma, A. (2005). Spatial Working Memory and Contextual Cueing in Patients with Korsakoff Amnesia. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, 27, 645– 655.
- Baddeley, A. D., (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D., (1992). Working Memory: The interface between Memory and cognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 281- 288.
- Baldo, J. V., Shimamura, A. P., Delis, D. C., Kramer, J., Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of International Neuropsychology Society*, 7 (5), 586- 596.
- Bardenhagen, F. J., Bowden, S. C. (1998). Cognitive components in perseverative and nonperseverative errors on the Object Alternation task. *Brain and Cognition*, 37, 224– 236.
- Barkley, R. A. (2001). The Executive Functions and Self-Regulation: An Evolutionary Neuropsychological Perspective. *Neuropsychology Review*, 11 (1), 1- 29.
- Bates, M. E., Voelbel, G. T., Buckman, J. F., Labouvie, E. W., Barry, D. (2005) Short-Term Neuropsychological Recovery in Clients. with Substance Use Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, (3), 367 - 377

- Beatty, W.W., Katzung, V. M., Nixon, S. J. (1993). Problem-Solving Deficits in Alcoholics: Evidence from the California Card Sorting Test. *Journal of Studies on Alcohol*, 54, 687- 692.
- Beatty, W.W., Tivis, R., Stott, H. D., Nixon, S. J., Parsons, O. A. (2000). Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24 (2), 149–154.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7– 15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Anderson, S. W. (1998). Dissociation of Working Memory from Decision Making within the Human Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 18 (1), 428- 437.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123, 2189-2202.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hinds, A., Anderson, S. W., Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 39, 376- 389.
- Bechara, A., Damasio, H. (2002a). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, 40, 1675- 1689.
- Bechara, A., Dolan, S., Hinds, A. (2002b). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*, 40, 1690–1705.
- Bechara, A. (2003). Risky Business: Emotion, Decision-Making, and Addiction. *Journal of Gambling Studies*, 19 (1), 23- 51.
- Bechara, A., Martin, E. M., (2004). Impaired Decision Making to Working Memory Deficits in Individuals With Substance Addictions. *Neuropsychology*, 18 (1), 152–162.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: Some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 159– 162.
- Bérachochéa, D. (2005) Interaction between Emotion and Memory: Importance of Mammillary Bodies Damage in a Mouse Model of the Alcoholic Korsakoff Syndrome. *Neural Plasticity*, 12, 4, 275 - 287
- Bertera, J. H. & Parsons, O. A. (1978). Impaired visual search in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2, 9- 14.
- Blume, A. W., Marlatt, G. A., Schmalting, K. B. (2000). Executive Cognitive Function and Heavy Drinking Behavior Among College Students. *Journal of Addictive Behaviors*, 14 (3), 299- 302.
- Blusewicz, M. J., Dustman, R. E., Schenkenberg, T., Beck, E. C. (1977). Neuropsychological Correlates of chronic Alcoholism and Aging. *The Journal of Nervous and Mental Diseases*, 165 (5), 348- 355.

- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., London, E.D., Kiehl, K.A., Mouratidis, M., Contoreggi, C. (2003) Orbitofrontal cortex Dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision- making task. *Neurology*, 57, 1001 – 1007.
- Bondi, M. W., Drake, A. I., Grant, I., (1998). Verbal learning and memory in alcohol abusers and polysubstance abusers with concurrent alcohol abuse. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 319– 328.
- Bowden-Jones, H., McPhillips, M., Rogers, R., Hutton, S., Joyce, E. (2005). Risk- taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17, 3, 417-20.
- Brand, M., Kalbe, E., Fujiwara, E., Huber, M., Markowitsch, H. J. (2003). Cognitive estimation in patients with probable Alzheimer's disease and alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia*; 41 (5), 575- 584.
- Brand, M., Markowitsch, H. J. (2004). Neurokognition psychiatrischer Patienten. *Psychiatrische Praxis*, 31 (2), 200- 209.
- Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., Markowitsch, H. J. (2005). Decision-making deficits of Korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology*, 19, 267– 277.
- Brand, M., Labudda, K., Markowitsch, H. J. (2006a). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Networks*; 19 (8), 1266-1276.
- Brand, M., Markowitsch, H. J. (2006b). Memory processes and the orbitofrontal cortex. In: D. Zald & S. Rauch (Eds.), *The orbitofrontal cortex* (pp. 285-306). Oxford: Oxford University Press.
- Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M. M. P., Markowitsch, H. J. (2007a). Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: Evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*, 45 (6), 1305-1317.
- Brand, M., Recknor, E. C., Grabenhorst, F., Bechara, A. (2007b). Decisions under ambiguity and decisions under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (1), 86- 99.
- Brandt, J., Butters, N., Ryan, Ch., Bayog, R. (1983). Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers. *Archives of General Psychiatry*, 40, 435- 442.
- Braus, D. F., Wrase, J., Grüsser, S., Hermann, D., Ruf, M., Flor, H., Mann, K., Heinz, A. (2001). Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *Journal of Neural transmission*, 108, 887 - 894
- Braver, T. S., Barch, D. M., Cohen, J. D. (1999). Cognition and control in Schizophrenia: A Computational Model of Dopamine and Prefrontal Function. *Biological Psychiatry*, 46 (3), 312– 328.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E. E., Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5, 49- 52.

- Brokate B., Hildebrandt H., Eling P., Fichtner H., Runge K., Timm C. (2003). Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: Continuity or discontinuity? *Neuropsychology* 17: 420–428.
- Brokate, B; Bernsdorff, K; Braamhorst, W; Eling, P; Hildebrandt, H. (2008). Object Alternation in Alcohol Dependent Patients without Amnesic Syndrome. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 19, (1), 33 - 40
- Brun, A., Anderson, J. (2001). Frontal dysfunction and frontal cortical synapse loss in alcoholism – the main cause of alcohol dementia? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12, 289– 294.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. E. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind, *Brain*, 124, 2074- 2086.
- Bundes Ministerium für Gesundheit (BMG). Drogen- und Suchtbericht 2002 (www.bmg.bund.de)
- Butters, N., Brandt, J. (1985). The Continuity Hypothesis: The Relationship of Long-term Alcoholism to the Wernicke- Korsakoff Syndrome. *Recent Developments in Alcoholism*, 3, 207- 226.
- Butters, N. (1985). Alcoholic Korsakoff's Syndrome: Some Unresolved Issues Concerning Etiology, Neuropathology, and Cognitive Deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7 (2), 181- 210.
- Caine, D.; Halliday, G. M., Kril, J. J., Harper, C.G. (1997). Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, 62, 51- 60.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex*, 9, 20- 26.
- Casbon, T. S., Curtin, J. J., Lang, A. R., Patrick, C. J., (2003). Deleterious effects of alcohol intoxication: diminished cognitive control and its behavioral consequences. *Journal of Abnormal Psychology*, 112 (3), 476- 487.
- Cermak, L. S., Peck, E., (1982). Continuum versus premature aging theories of chronic alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 6, 89- 95.
- Cermak, L. S., Verfaellie, M., Letourneau, L., Blackford, S., Weiss, S., Numan, B. (1989). Verbal and nonverbal right hemisphere processing by chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 13(5), 611- 616.
- Ciesielski, K. T., Waldorf, A. V., Jung, R. E. (1995). Anterior Brain Deficits in Chronic Alcoholism. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 183, 756-761.
- Clark, L., Cools, R., Robbins, T.W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition*, 55, 41–53.
- Claus, M. (alias Lucas, E.) (1883). Der Turm von Hanoi.
- Cohen, N. J., Squire, R. L., (1980). Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 10, 210, 207-210.

- Collette, F., Salmon, E., van der Linden, M., Chicherio, C., Belleville, S., Degueldre, C., Delfiore, G., Franck, G. (1999). Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cognitive Brain Research*, 7, 411–417.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Salmon, E. (2001) The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, 14, 2, 258-67.
- Cox, W. M., Fadardi, J. S., Pothos, E. M. (2006). The Addiction-Stroop Test: Theoretical Considerations and Procedural Recommendations. *Psychological Bulletin*, 132 (3), 443- 476.
- von Cramon, D., Zihl, J. (1988). *Neuropsychologische Rehabilitation*. Heidelberg: Springer.
- Crossley, M., D'Arcy, C., Rawson, N. S. B. (1997). Letter and category fluency in community-dwelling canadian seniors: A comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 52- 62.
- Curran, G. M., Booth, B., (1999). Longitudinal Changes in Predictor Profiles of Abstinence from Alcohol use among Male Veterans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23 (1), 141- 143.
- Curran, G. M., Stoltenberg, S. F., Hill, E. M., Mudd, S. A., Bolw, F. C., Zucker, R. A. (1999). Gender differences in the relationships among SES, family history of alcohol disorders and alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol*, 60, 825–832.
- Cutting, J. (1978). Specific Psychological Deficits in Alcoholism. *British Journal of Psychiatry*, 133, 119- 122.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122, 1973- 1987.
- Damasio, A. R., Tranel, D. C., Damasio, H. C. (1991). Somatic Markers and the Guidance of Behavior: Theory and Preliminary Testing. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg & A. L. Benton (Hrsg.), *Frontal Loe Function and Dysfunction*. New York, Oxford: Oxford University Press.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York: Putnam & Sons.
- Dao-Castellana, M. H., Samson, Y., Legault, F., Martinot, J. L., Aubin, H. J., Crouzel, C., Feldman, L. Barrucand, D., Rancurel, G., Feline, A., Syrota, A. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychological Medicine*, 28, 1039- 1048.
- Davies, S. J., Pandit, S. A., Feeney, A., Stevenson, B. J., Kerwin, R. W., Nutt, D. J., Marshall, E. J., Boddington, S., Lingford-Hughes, A. (2005). Is there a cognitive impairment in clinically “healthy” abstinent alcohol dependence? *Alcohol and Alcoholism*, 40 (6), 498– 503.
- Deckel, A. W., Hesselbrock, V., Bauer, L. (1995). Relationship between alcohol-related expectancies and anterior brain functioning in young men at-risk for developing alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 476- 481.

- Deckel, A. W. (1999). Tests of executive functioning predict scores on the Mac Andrew Alcoholism Scale. *Prognostic Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23, 209- 223.
- Delis, D. C., Massman, P. C., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., Kramer, J. K., (1991). Profiles of Demented and Amnesic Patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the Assessment of Memory Disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3 (1), 19– 26.
- Demir, B., Ulug, B. (2002). Neuropsychological functions in early and late alcoholism. *Turkish Journal of Psychiatry*, 13 (1), 15– 21.
- De Rosa, E., Desmond, J. E., Anderson, K. A., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., (2004). The human basal forebrain integrates the old and the new. *Neuron*, 41, 825- 837.
- Desmond, J. E., Chen, S. H., DeRosa, E., Pryor M. R., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 19 (4), 1510- 1520.
- D’Esposito, M. D., Postle, B. R., Jonides, J., Smith, E. E. (1999). The neural substrate and temporal dynamics of interference effects in working memory as revealed by event-related functional MRI. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 96, 7514– 7519.
- Dom, G., De Wilde, B., Hulstijn, W., van den Brink, W., Sabbe, B. (2006) Decision-Making Deficits in Alcohol-Dependent Patients with and without Comorbid Personality Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1670 - 1677.
- Donders, F. C. (1868). Die Schnelligkeit psychischer Prozesse. Reichert’s und du Bois-Reymond’s Archiv. Nachdruck: *Acta Psychologica*, 1969, 30, 412 - 431
- Donohoe, G., Robertson, I. H. (2003). Can Specific Deficits in Executive Functioning Explain the Negative Symptoms of Schizophrenia? A Review, *Neurocase*, 9, 97- 108.
- Downes, J. J., Mayes, A. R., MacDonald, C., Hunkin, N. M. (2002). Temporal order Memory in patients with Korsakoff’s Syndrome and medial temporal amnesia. *Neuropsychologia*, 40, 7, 853 – 861
- Driessen, M. (1999). *Psychiatrische Komorbidität bei Alkoholismus und Verlauf der Abhängigkeit*. Darmstadt: Steinkopf-Verlag.
- Düker, H., Lienert, G.A. (1965) *Konzentrations-Leistungs-Test (KLT)*. Hogrefe Verlag, Göttingen
- Dunn, B. D., Dalgleish, T., Lawrence, A. D. (2006). The somatic marker hypothesis: a critical evaluation. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 30 (2), 239- 271.
- Duus, P. (1995). *Neurologisch- topische Diagnostik: Anatomie – Physiologie - Klinik*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Eckardt, M. J., Matarazzo, J. D. (1981) Test-Retest Reliability of the Halstead Impairment Index in Hospitalized Alcoholic and Nonalcoholic Males with Mild to Moderate Neuropsychological Impairment. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 3, 3, 257 – 269
- Eling, P., Stulemeijer, M., van Luijtelaar, G. (2002). *Dissociation of Response Inhibition: a correlational study*. Unveröffentlichtes Manuskript, University of Nijmegen.

- Eling, P., Derckx, K., Maes, R. (2008). On the historical and conceptional background of the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain & Cognition*, 67, 247 – 253.
- Elliott, R. (2003). Executive Functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49– 59.
- Elliott, R., Dolan, R. J. (1999). Differential neuronal Responses during performance of the delayed Matching and delayed non matching of sample task. *Journal of Neuroscience*, 19 (12), 5066- 5073.
- Ellis, R. J., Oscar-Berman, M. (1989). Alcoholism, aging and functional cerebral asymmetries. *Psychological Bulletin*, 106, 128– 147.
- Evans, J. J., Chua, S. E., McKenna, P. J., Wilson, B. A. (1997). Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 635– 646.
- Evert, D. L., Oscar-Berman, M. (2001). Selective attentional processing and the right hemisphere: effects of aging and alcoholism. *Neuropsychology*, 15, 452– 461.
- Fahle, M., Daum, I. (2002). Perceptual learning in amnesia. *Neuropsychologia*, 40, 1167-1172.
- Fahrenberg, J., Hampel, R., Selg, H. (2001). *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)*, 7. überarbeitete Auflage, Hogrefe Göttingen
- Fallgatter, A. J., Wiesbeck, A., Weijers, H. G., Boening, J., Strik, W.K. (1998). Event Related Correlates of Response Suppression as Indicators of Novelty Seeking in Alcoholics. *Alcohol & Alcoholism*, 33, 5, 475- 48
- Fama, R., Pfefferbaum, A., Sullivant, E. V. (2006). Visuo-perceptual Learning in Alcoholic Korsakoff Syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30 (4), 680- 687.
- Fein, G., Bachman, L., Fisher, S., Davenport, L. (1990). Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *Western Journal of Medicine*, 152 (5), 531- 537.
- Fein, G., Klein, L., Finn, P. (2004). Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28 (10), 1487– 1491.
- Fein, G., Torres, J., Price, L. J., Di Sclafani, V. (2006). Cognitive Performance in Long-Term Abstinent Alcoholic Individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30 (9), 1538– 1544.
- Fein, G., McGillivray, S., Finn, P. (2006a). Normal Performance on a Simulated Gambling Task in treatment naive Alcohol dependent Individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30 (6), 959– 966.
- Feldstein, S. N., Keller, F. R., Portman, R. E., Durham, R. L., Klebe, K. J., Davis, H. P. (1999). A Comparison of Computerized and Standard Versions of the Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 13 (3), 303– 313.
- Fellgiebel, A., Scheurich, A., Siessmeier, T., Schmidt, L. G., Bartenstein, P. (2003). Persistence of disturbed thalamic glucose metabolism in a case of Wernicke Korsakoff Syndrome. *Psychiatry Research*, 124 (2), 105– 112.
- Fellgiebel, A., Siessmeier, T., Winterer, G., Luddens, H., Mann, K., Schmidt, L. G., Bartenstein, P. (2004). Increased PET glucose metabolism corresponds to ataxia in Wernicke Korsakoff Syndrome. *Alcohol & Alcoholism*, 39 (2), 150– 153.

- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2003) Ventromedial prefrontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain*, 126, 1830 – 1837.
- Feuerlein, W., Küfner, H., Soyka, M. (1997). *Alkoholismus – Missbrauch und Abhängigkeit*. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Fillmore, M. T., Vogel-Sprott, M. (2000). Response inhibition under alcohol: effects of cognitive and motivational conflict. *Journal of Studies on Alcohol*, 61 (2), 239- 246.
- Fillmore, M. T. (2003). Drug abuse as a Problem of Impaired Control: Current Approaches and Findings. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 2, 179–197.
- Finn, P. R., Justus, A., Mazas, C., Steinmetz, J. E. (1999). Working Memory, executive processes and the effects of alcohol on Go/Nogo learning: testing a model of behavioral regulation and impulsivity. *Psychopharmacology*, 146, 465- 472.
- Finn, P. R., Sharkansky, E. J., Brandt, K. M., Turcotte, N. (2000). The effects of familial risk, personality, and expectancies on alcohol use and abuse. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 1, 122-33.
- Fitzhugh, L. C., Fitzhugh, K. B., Reitan, R. M. (1960). Adaptive abilities and intellectual functioning in hospitalized alcoholics. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 21, 414-23.
- Fitzhugh, L. C., Fitzhugh, K. B., Reitan, R. M. (1965). Adaptive abilities and intellectual functioning of hospitalized alcoholics: further considerations. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 26, 402-11.
- Fletcher, P. C., Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849– 881.
- Freedman, M., Black, S., Ebert, P., Binns, M. (1998). Orbitofrontal function, object alternation and perseveration. *Cerebral Cortex*, 8, 18- 27.
- Fujiwara, E., Brand, M., Borsutzky, S., Steingass, H.-P., Markowitsch, H. J. (2007). Cognitive performance of detoxified alcoholic Korsakoff syndrome patients remains stable over two years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 1 - 12.
- Fuster, J. M. (1998). *The Prefrontal Cortex*. 3rd Edition. New York: Raven Press.
- Fuster, J. M. (2001). The Prefrontal Cortex – an update. *Neuron*, 30, 319- 333.
- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D., Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, 54, 180- 185.
- Gansler, D. A., Harris, G. J., Oscar-Berman, M., Streeter, C., Lewis, R. F., Ahmed, I., Achong, D. (2000). Hypoperfusion of Inferior Frontal Brain Regions in Abstinent Alcoholics: A Pilot SPECT Study. *Journal of Studies on Alcohol*, 61, 32- 37.
- Gazzaniga, G.C., Ivry, R.B., Mangun, G.R. (2002) Cognitive Neuroscience. In: *Executive Functions and Frontal Lobes* (S. 499-536), New York: Norton & Company
- Giancola, P. R., & Moss, H. B. (1998a). Executive Cognitive Functioning in Alcohol Use Disorders. In Galanter (Eds.), *Recent Developments in Alcoholism*, 14: The Consequences of Alcoholism. New York: Plenum Press.

- Giancola, P. R., Mezzich, A. C., Tarter, R. E: (1998b). Disruptive, Delinquent and Aggressive Behavior in Female Adolescents with a Psychoactive Substance Use disorder. *Journal of Studies on Alcohol*, 59 (5), 560- 567.
- Giancola, P. R. (2000). Executive Functioning: A Conceptual Framework for Alcohol-Related Aggression. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8 (4), 576–697.
- Gilman, S., Adams, K., Koeppe, R. A., Berent, S., Kluin, K. J., Modell, J.G., Kroll, P., Brunberg, J.A. (1990) Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Annual Neurology*, 28, 6, 775-85.
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250, 1– 6.
- Gold, J. M., Berman, K. F., Randolph, C., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R. (1996). PET Validation of a Novel Prefrontal Task: Delayed Response Alternation. *Neuropsychology*, 10, 3– 10.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of the cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58, 3, 601 – 622.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the Prefrontal Cortex and the Central Executive. *Annual Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 15;769, 71-83.
- Goldstein, R. Z., Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Rajaram, S. (2001). Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport*, 12, 2595- 2599.
- Gonzalez, R., Bechara, A., Martin, E.M. (2007) Executive Functions among individuals with methamphetamine or alcohol as drugs of choice: Preliminary observations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 155 – 159.
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., van den Brink, W. (2005). Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Research and cognitive Brain Research*, 23 (1), 137- 151.
- Grant, I., Adams, K. M., Reed, R. (1979). Normal neuropsychological abilities of Alcoholic Men in their late Thirties. *American Journal of Psychiatry* 136 (7), 1263-1269.
- Grant, I., Adams, K.M. (1996). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. New York: Oxford University Press.
- Grant, I. (1987) Alcohol and the Brain: Neuropsychological Correlates. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55 (3), 310- 324.
- Gronwall D. (1977) Paced auditory serial addition task (PASSAT): A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills Research*, 44, 367-373.
- Hanke, M., John, U. (2003). Tabak- oder alkoholattributable stationäre Behandlungen. *Medizinische Wochenschrift*, 128, 1387- 1390.
- Harding, A., Halliday, G., Caine, D., & Kril, J. J., (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*, 123, 141– 154.

- Harper, C. G., Kril, J. J. (1990). Neuropathology of Alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 25 (3), 207– 216.
- Harper, C. (1998). The neuropathology of alcohol-specific brain damage. Or does alcohol damage the brain? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 101- 110.
- Harris, G. J., Oscar-Berman, M., Gansler, A., Streeter, C., Lewis, R. F., Ahmed, I., Achong, D. (1999). Hypoperfusion of the Cerebellum and Aging Effects on Cerebral Cortex Blood Flow in Abstinent Alcoholics: A SPECT Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23 (7) 1219- 1227.
- Hartje, W., Poeck, K. (1997). *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Hasher, L., Stoltzfuss, E. R., Zacks, R. T. & Rypma, B. (1991). Age and Inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 17, 163– 169.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1994). *Beck – Depressions - Inventar (BDI)*. Bern: Huber.
- Hesselbrock, M. N., Weidenman, M. A., Reed, H. B. C. (1985). Effect of Age, Sex, Drinking History and Antisocial Personality on Neuropsychology of Alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 46 (4), 313- 320.
- Hewett, L. J., Nixon, S. J., Glenn, W., Parsons, O. A. (1991). Verbal fluency deficits in female alcoholics. *Journal of Clinical Psychology*, 47 (5), 716– 720.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Eling, P., Lanz, M. (2004). Executive functions, but not working memory, are impaired after long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology*, 18, 203- 211.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Hoffmann, E., Kröger, B., Eling, P. (2006). Conditional responding, but not decision-making is impaired in alcohol-dependent participants without amnesia. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, 28(5), 631- 45.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Fink, F., Müller, S. V., Eling, P. (2008). Impaired stimulus-outcome, but preserved stimulus-response shifting in young substance dependent individuals. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, 30, (in print).
- Hoffmann, R. (2002). Exekutive Funktionen bei Alkoholabhängigen. Unveröffentlichte Diplomarbeit der Universität Magdeburg, Fachbereich Psychologie
- Holdstock, J. S., Mayes, A. R., Cezayirli, E., Aggleton, J. P., Roberts, N. (1999). A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in medial temporal lobe and Korsakoff amnesics. *Cortex*, 35, 479- 501.
- Homewood, J., & Bond, N. W. (1999). Thiamin Deficiency and Korsakoff's Syndrome: Failure to find Memory Impairments Following nonalcoholic Wernicke's Encephalopathy *Alcohol*, 19 (1), 75– 84.
- Horak, M., Soyka, M. (1999). Restitution neuropsychologischer Defizite von Alkoholkranken in der Phase der frühen Abstinenz: Ergebnisse einer neuropsychologischen Studie. *Sucht*, 45 (6), 376- 389.
- Horn W. (1983). *Leistungsprüfsystem (LPS)*. Bern: Hans Huber Verlag.

- Horner, M. D., Waid, L. R., Johnson, D. E., Latham, P. K. & Anton, R. F. (1999). The relationship of cognitive functioning to amount of recent and lifetime alcohol consumption in outpatient alcoholics. *Addictive Behaviors*, 24, 449- 453.
- Horton, A. M., Roberts, C. (2001). Demographic Effects of the trail making test in alcohol Abusers. *International Journal of Neuroscience*, 109, 281– 287.
- Hulse, G.K., Lautenschlager, N.T., Tait, R.J., Almeida, O.P. (2005) Dementia associated with alcohol and other drug use. *International Psychogeriatrics*, 17 Supp., S109 – S127.
- Hunkin, N. M. & Parkin, A. J. (1993). Recency judgements in Wernicke-Korsakoff and post- encephalitic amnesia: Influences of proactive interference and retention interval. *Cortex*, 29, 485- 499.
- Hunkin, N. M.; Parkin, A. J.; Longmore, B. E. (1994). Aetiological variation in the amnesic Syndrome: Comparisons using the List Discrimination Task. *Neuropsychologia*, 32 (7), 819- 825.
- Huppert, F. A., Piercy, M. (1976). Recognition Memory in amnesic Patients: effects of temporal context and familiarity of material. *Cortex*, 12 (1), 3– 20.
- Hutner, N., Oscar-Berman, M. (1996). Visual laterality patterns for the perception of emotional words in alcoholic and aging individuals. *Journal of Studies on Alcohol*, 57 (3), 144- 154.
- Ihara, H., Berrios, G. E., & London, M., (2000). Group and Case Study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, 68, 731– 737.
- Ilmberger (1988). Detusche Version des California Verbal Learning Test (CVLT). München, Institut für Medizinische Psychologie der Universität München
- International Classification of Diseases and related health problems (ICD 10)*. (1994). München: Urban und Schwarzenberg.
- Iversen, S. D., Mishkin, M. (1970). Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Experimental Brain Research*, 11, 376- 386.
- Jacobson, R. R., Lishman, W. A. (1990). Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study. *Psychological Medicine*, 20 (1), 63- 75.
- Jacobson, R. R., Acker, C. F., Lishman, W. A. (1990). Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff' syndrome. *Psychological Medicine*, 20 (2), 321– 334.
- James, T. W., Humphrey, G. K., Gati, J. S., Menon, R. S., Goodale, M. A. (2000). The effects of visual object priming on brain activation before and after recognition. *Current Biology*, 10, 1017 – 1124.
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., Kritchevsky, M., Squire, L. R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 103 (3), 548- 560.
- Jelicic, M., Henquet, C. E., Derix, M. M., Jolles J. (2001). Test-retest stability of the behavioural assessment of the dysexecutive syndrome in a sample of psychiatric patients. *International Journal of Neuroscience*, 110, 73- 78.
- Jenkins R. L., Parsons, O. A.. (1979). Recovery of cognitive abilities in male alcoholics. *Current Alcohol*, 7, 229- 237.

- Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., Koeppe, R. A., Reuter-Lorenz, P. (1998). Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 8410- 8413.
- Jonides, J., Marshuetz, C., Smith, E. E., Reuter-Lorenz, P., Koeppe R. A. (2000). Age differences in behavior and PET activation reveal differences in interference resolution in verbal working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 188-196.
- Joyce, E. N., Robbins, T. W. (1991). Frontal Lobe Function in Korsakoff and Non-korsakoff Alcoholics: Planning and Spatial Working Memory. *Neuropsychologia*, 29 (8), 709- 723.
- Joyce, E. M., Robbins, T. W. (1993): Memory deficits in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics following alcohol withdrawal and the relationship to length of abstinence. *Alcohol and Alcoholism Supplement*, 2, 501– 505.
- Kammer, T., Bellemann, M. E., Göckel, F., Brix, G., Gass, A., Schlemmer, H., & Spitzer, M. (1997). Functional MR Imaging of the prefrontal cortex: Specific activation in a working memory task. *Magnetic Resonance Imaging*, 15, 879- 889.
- Kessels, R. P. C., Postma, A., Wester, A. J., de Haan, E. H. F. (2000). Memory for Object Locations in Korsakoff's Amnesia. *Cortex*, 36, 47– 57.
- Kim, Y. T., Lee, S. J., Kim, S. H.(2006) Effects of the history of conduct disorder on the Iowa Gambling Tasks. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 3, 466-472
- Kish, G. B., Hagen, J. M., Woody, M. M., Harvey, H. L. (1980). Alcoholic's recovery from cerebral impairment as as function of duration of abstinence. *Journal of Clinical Psychology*, 36 584 – 589.
- Kleinknecht, R.A., Goldstein S.G.. (1972) Neuropsychological Deficits Associated with Alcoholism. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 33, 999-1019
- Knight, R. C. & Longmore, B. E. (1994). *Clinical Neuropsychology of Alcoholism*. Howe: Erlbaum.
- Kodituwaku, P. W.; Handmaker, N. S.; Cutler, S. K.; Weathersby, E. K.; Handmaker, S. D. (1995). Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 1558– 1564.
- Kolb, B., Wishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 5 th Edition. New York: Worth Publishers.
- Kopelman, M. D. (1995). The Korsakoff Syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 166, 154– 173.
- Kopelman, M. D., Lasserson, D., Kingsley, D., Bello, F., Rush, C., Stanhope, N., Stevens, T., Goodman, G., Heilpern, G., Kendall, B., Colchester, A. (2001). Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia: correlations with anterograde memory and executive tests in 40 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 71, 23- 28.
- Körkel, J., Schindler, C. (2001). *Rückfallprävention mit Alkoholabhängigen, ein strukturiertes Therapieprogramm*. Heidelberg: Springer.
- Krabbendam, L., Visser, P. J., Derix, M. M. A., Verhey, F., Hofman, W., Verhoeven, W., Tuinier, S. & Jolles, J. (2000). Normal cognitive Performance in Patients with

- chronic Alcoholism in Contrast to Patients with Korsakoff's Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 44- 50.
- Krill, J. J., Halliday, G. M., Svoboda, M. D., Cartwright, H. (1997). The cerebral Cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*, 79 (4), 983– 998.
- Kringelbach, M. L. & Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72, 341–372.
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic Experience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6, 691– 702.
- Laws, K. R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort Studies in Schizophrenia: General Intellectual Deficit in Disguise? *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, 1- 35.
- Leckliter, I. N., Matarazzo, J. D. (1989). The influence of Age, Education, IQ, Gender, and Alcohol Abuse on Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery Performance. *Journal of Clinical Psychology*, 45 (4), 484– 512.
- Lehrl, S., Merz, J., Burkard, G., Fischer, B. (1991). *Mehrfachwahl – Wortschatz – Intelligenztest (MWT – A)*. Erlangen: Perimed Fachbuchverlagsgesellschaft.
- Leng, N. R. & Parkin, A. J. (1988) Double dissociation of frontal dysfunction in organic amnesia. *British Journal of Clinical Psychology*, 27, 359- 362.
- Lindenmeyer, J., (1999). *Alkoholabhängigkeit: Fortschritte der Psychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Lineweaver, T. T., Bondi, M. W., Thomas, R. G., Salmon, D. P. (1999). A Normative Study of Nelson's (1976) modified Version of the Wisconsin Card Sorting Test in Healthy Older Adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 13 (3), 328– 347.
- Linsky, A. S., Straus, M. A., & Colby, J. P. (1985). Stressful events, stressful conditions and alcohol problems in United States: A partial test of Bales's theory. *Journal of Studies on Alcohol*, 46, 72– 80.
- Loberg, T. (1980) Alcohol Misuse and neuropsychological Deficits in men. *Journal of Studies on Alcohol*, 41, 1, 119- 128.
- Luria, A. R. (1973). *The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology*. New York: Basic Books.
- Lurito, J. T., Kareken, D. A., Lowe, M. J., Chen, S. H., Mathews, V. P. (2000). Comparison of rhyming and word generation with fMRI. *Human Brain Mapping*, 10, 99- 106.
- Lusher, J., Chandler, C., Ball, D. (2004) Alcohol dependence and the alcohol Stroop paradigm: evidence and issues. *Drug and Alcohol Dependence* 6,75(3), 225-31
- Lyvers, M., (2000). "Loss of control" in alcoholism and drug addiction: a neuroscientific interpretation. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 8, 225– 249.
- Lyvers, M., Maltzman, I. (1991). Selective effects of alcohol on Wisconsin Card Sorting Test performance. *British Journal of Addiction*, 86 (4), 399- 407.
- MacAndrew, S. B. G.; Jones, G. V. (1993). Spatial Memory in Amnesia: Evidence from Korsakoff Patients. *Cortex*, 29, 235– 249.

- MacLeod, A. K.; Buckner, R. L.; Miezin, F. M.; Petersen, S. E.; Raichle, M. (1998). Right anterior prefrontal cortex activation during semantic monitoring and working memory. *NeuroImage*, 7, 41- 48.
- Mair, G. P., Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1979). Memory disorder in Korsakoff's psychosis. *Brain*, 102, 749- 783.
- Mann, K., Günter, A., Stetter, F., Ackermann, K., (1999). Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test- retest study. *Alcohol and Alcoholism*, 34 (4), 567- 574.
- Markowitsch, H. J. (1992). *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Göttingen: Hogrefe
- Mayes, A. R., & Downes, J. J., (1997). What do theories of the Functional Deficit(s) underlying Amnesia have to explain? *Memory*, 5, 3– 36.
- Mayes, A. R., Daum, I., Markowitsch, H. J., Sauter, B. (1997). The relationship between retrograde and anterograde amnesia in patients with typical global amnesia. *Cortex*, 33 (2), 197- 217.
- Mayes, A. R., Meudell, P. R., Mann, D., & Pickering, A. (1988). Location of Lesions in Korsakoff's Syndrome: Neuropsychological and Neuropathological Data on two Patients. *Cortex*, 24, 367– 388.
- Merriam, E. P., Colby, C. L., Thulborn, K. R., Luna, B., Olson, C. R., Sweeney, J. A. (2001). Stimulus–Response Incompatibility Activates Cortex Proximate to Three Eye Fields. *NeuroImage*, 13, 794– 800.
- Meyer, J. S., Tanahashi, N., Ishikawa, Y., Hata, T., Velez, M., Fann, W. E., Kandula, P., Mortel, K. F., Rogers, R. L. (1985). Cerebral atrophy and hypoperfusion improve during treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 5(3), 376-85.
- Miglioli, M., Butchtel, H. A., Campanini, T., & De Risio, C. (1979). Cerebral hemispheric lateralization of cognitive deficits due to alcoholism. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 167, 212- 217.
- Miller, G. A., Galanter, E. H., Pribram, K. H. (1960). *Plans and the Structure of Behavior*. New York, Holt: Rinehart and Winston.
- Miller, W. R., Orr, J. (1980). Nature and Sequence of Neuropsychological Deficits in Alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 41 (3), 325- 337.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card-sorting. *Archives of Neurology*, 9, 90-100.
- Mishkin M., Manning F. J. (1978). Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Research*, 143, 313- 323.
- Mitchell, A. S., Dalrymple-Alford, J. C., Christie, M.A. (2002) Spatial Working Memory and the Brainstem Cholinergic Innervation to the Anterior Thalamus. *The Journal of Neuroscience*, 1, 22(5):1922–1928
- Miyake, A., Emerson, M. E., Friedman, N. P. (2000). Assessment of executive Functions in Clinical Settings: Problems and Recommendations. *Seminars in Speech and Language*, 21 (2), 169- 183.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, 21, 7733- 7741.

- Morgenstern, J., Bates, M. E. (1999). Effects of Executive Function Impairment on change Processes and Substance Use Outcomes in 12 Step Treatment. *Journal of Studies on Alcohol*, 60 (6), 846- 855.
- Moriyama, Y., Mimura, M., Kato, M., Yoshino, A., Hara, T., Kashima, H., Kato, A., Watanabe, A. (2002). Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26 (8), 1239– 1244.
- Moselhy H. F., Georgiou G., Kahn A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol & Alcoholism*, 36, 357- 368.
- Müller, S. V., von der Fecht, A., Hildebrandt, H., Münte, T. F. (2000). Kognitive Therapie bei Störungen der Exekutivfunktionen. *Neurologie und Rehabilitation*, 6, 313– 322.
- Müller, S. V., Hildebrandt, H., Münte, T. F. (2004). *Kognitive Therapie bei Störungen der Exekutivfunktionen. Ein Therapiemanual*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Munro, C. A., Saxton, J., Butters, M. A. (2000). The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross-sectional study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24 (10), 1510- 1516.
- Nathaniel-James, D. A., Fletcher, P., Frith, C.D. (1997) The functional anatomy of verbal initiation and suppression using the Hayling Test. *Neuropsychologia*, 35, 559-66
- Nathaniel- James, D. A., Fletcher, P. (2002) The role of the dorsolateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *Neuroimage*, 16,(4):1094-1102
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313- 324.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, C. (1991) *Das Zentralnervensystem*. 2. Auflage, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York.
- Noel, X., Paternot, J., van der Linden, M., Sferrazza, R., Verhas, M., Hanak, C., Kornreich, C., Martin, M., De Mol, J., Pelc, I., Verbanck, P. (2001a). Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measured by 99mTc-bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol & Alcoholism*, 36 (6), 556- 563.
- Noel, X., van der Linden, M., Schmidt, N., Sferrazza, R., Hanak, C., Le Bon, O., De Mol, J., Kornreich, C., Pelc, I., Verbanck, P. (2001b). Supervisory attentional system in nonamnestic alcoholic men. *Archives of General Psychiatry*, 58 (12), 1152- 1158.
- Noel, X., Schmidt, N., van der Linden, M., Sferrazza, R., Hanak, C., De Mol, J., Kornreich, C., Pelc, I., Verbanck, P. (2001c). An atypical neuropsychological profile of a Korsakoff syndrome patient throughout the follow-up. *European Neurology*, 46 (3), 140– 147.
- Noel, X., Colmant, M., van der Linden, M., Bechara, A., Bullens, Q., Hanak, C., Verbanck, P. (2006). Time course of attention for alcohol cues in abstinent alcoholic patients: the role of initial orienting. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30 (11), 1871- 1877.
- Norman, D. A., Shallice, T. (1980). *Attention to action: Willed and automatic control of behaviour*. University of California: CHIP Report.
- Norman, D., & Shallice, T., (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In Davidson, R., Schwartz, G., and Shapiro, D., (eds.) *Consciousness and*

- Self Regulation: Advances in Research and Theory, Volume 4.* Plenum, New York, NY. pp. 1-18.
- Norris, G., & Tate, R. L. (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, Concurrent and Construct Validity. *Neuropsychological Rehabilitation* 10 (1), 33- 45.
- Oscar-Berman, M., Pulaski, J. L., Hutner, N., Altman-Weber, D., Freedman, M. (1990). Cross-modal functions in Alcoholism and Aging. *Neuropsychologia*, 28 (8), 851-869.
- Oscar-Berman, M., Shagrin, B., Evert, D. L., Epstein, C. (1997). Impairments of Brain and Behavior. The Neurological Effects of Alcohol. *Alcohol Health & Research World*, 21 (1), 65– 75.
- Oscar-Berman, M., Zola-Morgan, S., Öberg, R. G. E., Bonner, R. T.(1982). Comparative Neuropsychology and Korsakoff's Syndrome. III-Delayed Response, Delayed Alternation and DRL Performance. *Neuropsychologia*, 20, 187– 202.
- Oscar-Berman, M., Bonner; R. T.(1985). Matching and Delayed Matching-to-sample Performance as Measures of visual processing, selective attention and memory in aging and alcoholic Individuals. *Neuropsychologia*, 23, 639– 651.
- Oscar- Berman, M. (1994). Comparative Neuropsychology: Brain Functions in Nonhuman Primates and Human Neurobehavioral Disorders. In: Cermak, L. S. (Ed.), *Neuropsychological Explorations of Memory and Cognition* (pp. 9-31). New York: Plenum Press.
- Oscar- Berman, M., McNamara, P. & Freedman, M. (1991). Delayed-Response tasks: Parallels between experimental ablation studies and findings in patients with frontal lesions. In: H. S. Levin, H. M. Eisenberg, A. L. Benton (Ed.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (pp. 230-255). Oxford: Oxford University Press.
- Oscar- Berman, M. (1987). Neuropsychological Consequences of Alcohol Abuse: Questions, Hypotheses and Models. In: Parsons, O. A., Butters, N., Nathan, P. E., *Neuropsychology of Alcoholism. Implications for Diagnosis and Treatment* (pp. 257-269). New York: Guilford Press.
- Oscar- Berman, M., Pulaski, J. L. (1997). Association Learning and Recognition Memory in Alcoholic Korsakoff Patients. *Neuropsychology*, 11 (2), 282– 289.
- Oscar- Berman, M., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., Couture, A., (2004). Comparison of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28 (4), 667-675.
- Oslin, D., Atkinson, R. M., Smith, D. M., Hendrie, H. (1998). Alcohol Related Dementia: Proposed Clinical Criteria. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 203-212.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Semple, J. Polkey, C. E., Robbins, T. W. (1995). Visuospatial short term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdala-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*, 33, 1– 24.
- Owen, A. M., Evans. A. C., Petrides, M. (1996a). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, 6, 31– 38.

- Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., Evans, A. C. (1996b). Planning and working memory examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience*, 8, 353– 364.
- Parkin, A. J.; Leng, N. R. C.; Hunkin, N. M.(1990). Differential Sensitivity to context in diencephalic and temporal lobe amnesia. *Cortex*, 26, 373– 380.
- Parsons, O. A., Leber, W. R. (1981). The relationship between cognitive dysfunction and brain damage in alcoholics: causal, interactive, or epiphenomenal? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5 (2), 326- 343.
- Parsons, O. A., Nixon, S. J. (1993). Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Clinical Neurology*, 11 (1), 205- 218.
- Parsons, O. A. (1998). Neurocognitive Deficits in Alcoholics and Social Drinkers: A Continuum? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22 (4), 954– 961.
- Passingham, R. (1993). *The frontal lobes and voluntary action*. Oxford: Oxford University Press.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 360, 781– 795.
- Petry, N. M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*, 154, 243- 250.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Adalsteinsson, E., Lim, K. O., Moseley, M. (2000). In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24 (8), 1214- 1221.
- Pfefferbaum, A., Desmond, J. E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G. H., Sullivan, E. V. (2001). Reorganization of Frontal Systems Used by Alcoholics for Spatial Working Memory: An fMRI Study. *Neuroimage*, 14, 7- 20.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V. (2005). Disruption of Brain White Matter Microstructure by Excessive Intracellular and Extracellular Fluid in Alcoholism: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30, 423– 432.
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M.J., Adalsteinsson, E., Sullivan, E.V. (2007). Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic white matter damage. *Brain*, 130, 48 – 64
- Pollux, P. M. J., Wester, A., De Haan, E. H. F. (1995). Random Generation Deficit in Alcoholic Korsakoff Patients. *Neuropsychologia*, 33, 125– 129.
- Postma, A., van Asselen, M., Keuper, O., Wester, A. J., Kessels R. P. (2006). Spatial and temporal order memory in Korsakoff patients. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12, 327– 336.
- Pribram, K. H. (1987). The Subdivisions of the Frontal Cortex Revisited. In: E. Perecman (Eds.), *The frontal lobes revisited*. Hillsdale, New York: Lawrence Erlbaum.
- Quednow, B. B., Kühn, K. U., Hoppe, C., Westheide, J., Maier, W., Daum, I., Wagner, M. (2007). Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA (“Ecstasy”). *Psychopharmacology*, 189, 517 - 530
- Rabbitt, P. (1997). *Methodology of Frontal and Executive Function*. Hove: Psychology Press.

- Rapeli, P., Service, E., Salin, P. Holopainen, A. (1997). A Dissociation Between Simple and Complex Span Impairment in Alcoholics. *Memory*, 5, 741- 762.
- Ratti, M. T., Bo, P., Giardini, A., Soragna, D. (2002). Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurologica Scandinavia*, 105, 276- 281.
- Reed L. J., Lasserson, D., Marsden, P., Stanhope, N., Stevens, T., Bello, F., Kingsley, D., Colchester, A. & Kopelman, M. D. (2003). FDG - PET findings in the Wernicke Korsakoff syndrome. *Cortex*, 39, 1027- 1045.
- Rist, F. (2004) Beeinträchtigung kognitiver Funktionen durch chronischen exzessiven Konsum von Alkohol
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., Rabbitt, P. (1997). A neural Systems Approach to the Cognitive Psychology of Ageing Using the CANTAB Battery. In: Rabbitt, P., *Methodology of Frontal and Executive Functions*. Hove: Psychology Press.
- Robinson, J. E., Heaton, R.K., O'Malley, S.S. (1999) Neuropsychological functioning in cocaine abusers with and without alcohol dependence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 10 - 19
- Robinson, T. E., Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25– 53.
- Rogers, R.D., Andrews, T.C., Grasby, P.M., Brooks, D.J. & Robbins, T.W. (2000). Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 142–162.
- Rolls, E. T. (2000). Memory systems in the brain. *Annual Review of Psychology*, 51, 599-630.
- Ron, M. A. (1987) The Brain of Alcoholics. An Overview. In: Parsons, O. A., Butters, N., Nathan, P. E.: *Neuropsychology of Alcoholism. Implications for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press
- Rourke, S. B., Grant, I. (1999). The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: A 2-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 234-246.
- Rourke, S. B & Loberg, T. (1996). The neurobehavioral correlates of alcoholism. In I. Grant & K. M. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. New York: Oxford University Press, 423-485.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., LaFrance, W. C., Coffey, C. E. (2002). Executive Control Function: A Review of its Promise and Challenges for Clinical Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 377– 405.
- Royall, D.R., Chiodo, L.K., Polk, M.J. (2003) Executive Dyscontrol in Normal Aging: Normative Data, Factor Structure, and Clinical Correlates. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3, 487 - 493
- Rupp, C. I., Fleischhacker, W. W., Drexler, A., Hausmann, A., Hinterhuber, H., Kurz, M. (2006). Executive Function and Memory in Relation to Olfactory Deficits in Alcohol-dependent Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30 (8), 1355– 1362.

- Ryback, R. S. (1971). The Continuum and Specificity of the Effects of Alcohol on Memory. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 32, 995- 1016.
- Sass, H., Wittchen, H-U., Zaudig, M. (2001). *Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen* (DSM IV). 3. Auflage. Goettingen: Hogrefe.
- Schandler, S. L., Clegg, A. D., Thomas, C. S.; Cohen, M. J. (1996). Visuospatial information processing in intoxicated, recently detoxified, and long-term abstinent alcoholics. *Journal of Substance Abuse*, 8 (3), 321- 333.
- Scheurich, A., Müller, M. J., Szegedi, A., Anghelescu, I., Klawe, C., Lörch, B., Kappis, B., Bialonski, H.-G., Haas, S., Hautzinger, M. (2004). Neuropsychological Status of Alcohol-Dependent Patients: Increased Performance Through Goal-Setting Instructions. *Alcohol & Alcoholism*, 39 (2), 119– 125.
- Scheurich, A. (2005). Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18, 319- 323.
- Schimamura, A. P. Jernigan, T. L., & Squire, A. R. (1988). Korsakoff's syndrome: radiological (CT) findings and neuropsychological correlates. *Journal of Neuroscience*, 8 (11), 4400- 4410.
- Schmidt, K.S., Gallo, J.L., Ferri, Ch., Giovanetti, T., Sestito, N., Libon, D.J., Schmidt, P. S. (2005) The Neuropsychological Profile of Alcohol- Related Dementia suggests Cortical and subcortical Pathology. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 20, 5, 286 – 291.
- Schnider, A. (1997). *Verhaltensneurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schweizer, T. A., Vogel-Sprott, M., Dankert, J., Roy, E.A., Skakum, A., Broderick, C.E. (2006) Neuropsychological profile of acute alcohol intoxication during ascending and descending blood alcohol concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 31 (6): 1301 – 1309.
- Selzer, M.-L. (1971). The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *American Journal of Psychiatry*, 127, 1653- 1658.
- Singer, S. V., Teysen, S. (Hrsg.) (1999). *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten.*, Heidelberg: Springer.
- Shallice, T., Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727– 741.
- Smith, E. E., Jonides, J. J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 95, 12061- 12068.
- Smith, E. E., Jonides, J. J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, 283, 1657- 1661.
- Squire, L. R. (1982). Comparisons between Forms of Amnesia: Some deficits are unique to Korsakoff's Syndrome. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 8 (6), 560– 571.
- Stanhope, N., Guinan, G., Kopelman, M. D. (1998). Frequency judgements of abstract designs by patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36 (12), 1387- 1396.
- Stuss, D. T. & Benson, D. (1986). *The Frontal Lobes*. New York.: Raven Press.

- Stuss, D. T., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, 39, 771- 786.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., Murphy, K. J., Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, 38, 388– 402.
- Stuss, D. T., Levine, B. (2002). Adult clinical Neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401- 433.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O., Pfefferbaum, A. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, 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.
- 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. & Marsh, L. (2003). Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's Syndrome. *Neurology*, 61, 1716– 1719.
- Svanum, S. Schladenhauffen, J. (1986). Lifetime and recent alcohol consumption among male alcoholics. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174 (4), 214- 220.
- Swinnen, S. P., Puttemans, V., Lamote, S. (2005). Procedural memory in Korsakoff's disease under different movement feedback conditions. *Behavioural Brain Research*, 159, 127– 133.
- Sylvester, C. C., Wager, T. D., Lacey, S. C., Hernandez, L. Nichols, T. E., Smith, E. E., Jonides, J. (2003). Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia*, 41, 357- 370.
- Taber, K. H., Hurley, R. A., Abi-Dargham, A., Porjesz, B. (2000). Cortical Inhibition in Alcohol Dependence. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12, 173– 176.
- Tapert, S. F., Brown, G. G., Kindermann, S. S., Cheung, E. H., Frank, L. R., Brown, S. A. (2001). fMRI Measurement of Brain Dysfunction in Alcohol- Dependent Young Women. *Alcoholism: Clinical an Experimental Research*, 25 (2), 236– 245.
- Tarter, R. E., Ryan, C. M. (1993). Neuropsychology of Alcoholism: Etiology, Phenomenology, Process, and Outcome. In: Galanter, M. (Eds.), *Recent Developments in Alcoholism*, 1: Diagnosis of Alcoholism. New York: Plenum Press.
- Tarter, R. E., (1975). Brain damage associated with chronic alcoholism. *Diseases of the Nervous System*, 4, 185– 187.
- Tarter, R. E. (1973). An analysis of cognitive deficits in chronic alcoholics. *Journal of Nervous Mental Diseases*, 157, 138– 147.
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug- use behavior: role of automatic and non automatic responses. *Psychological Review*, 97, 147 – 168.

- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36, 499- 504.
- Tuck, R. R., Jackson, M. (1991). Social, neurological and cognitive disorders in alcoholics. *The medical Journal of Australia*, 155 (4), 225– 229.
- Victor, M., Adams, R. D., Collins, G. H. (1989). *The Wernicke Korsakoff Syndrome* (2nd ed.). Philadelphia: Davis Company.
- Vilkki, J., & Holst, P. (1994). Speed and flexibility on word fluency tasks after focal brain lesions. *Neuropsychologia*, 32, 1257- 1262.
- Vilkki, J., Levänen, S., Servo, A. (2002). Interference in dual- fluency tasks after anterior and posterior cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 40, 340- 348.
- Visser, P. J., Krabbendam, L., Verhey, F. R. J., Hofman, P. A. M., Verhoeven, W. M. A., Tuinier, S., Wester, A., Van den Berg, Y. W. M. M., Goessens, L. F. M., Van Der Werf, Y. D. & Jolles, J. (1999). Brain correlates of memory dysfunction in alcoholic Korsakoff's Syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 67, 774– 778.
- Vittadini, G., Buonocore, M., Colli, G., Terzi, M., Fonte, R., Biscaldi, G. (2001). Alcoholic Polyneuropathy: A Clinical and Epidemiological Study. *Alcohol & Alcoholism*, 36 (5), 393– 400.
- Vogel- Sprott, M., Easdon, C., Fillmore, M., Finn, P., Justus, A. (2001). Alcohol and Behavioral Control: cognitive and Neural Mechanisms. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 117- 121.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Hitzemann, R., Fowler, J. S., Overall, J. E. et al. (1994). Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 151, 178- 183.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Overall, J. E., Hitzemann, R., Fowler, J. S. et al. (1997). Regional brain metabolic response to Lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 1278- 1284.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of Clinical Investigation*, 111 (10), 1444- 1451.
- Warrington, E. K., Weiskrantz, L. (1982). Amnesia: A disconnection Syndrome? *Neuropsychologia*, 20, 233- 248.
- Wegner, C. (1990). *Ausmaß, Charakteristik und Reversibilität kognitiver Defizite bei chronischem Alkoholismus*. Eine empirische Studie. Dissertation. Tübingen: Sofort Druck.
- Wegner, A. J., Günthner, A., Fahle, M. (2001). Visual performance and Recovery in recently detoxified Alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 36 (2), 171- 179.
- Weissenborn, R., Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: Their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology*, 165, 306- 312.
- Wetterling, T., Veltrup, C. (1997). *Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen*. Heidelberg: Springer.

- Whitlow, C.T., Liguori, A., Livengood, L.B., Hart, S.L., Mussat-Whitlow, B.J., Lamborn, C.M., Laurienti, P.J., Porrino, L.J. (2004) Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, 107 - 111
- Wiegersma, S., de Jong, E. (1991). Subjective ordering and Working Memory in Alcoholic Korsakoff Patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 847- 853.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., Evans, J. J. (1996). *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*. Thames Valley Test Company.
- Winocur, G.; Kinsbourne, M.; Moscovitch, M.: The Effect of Cuing on Release from Proactive Interference in Korsakoff Amnesic Patients. *Journal of Experimental Psychology* 1981, 7, 56 – 65
- Zald, D. H., Folley, B. S., Pardo, J. V. (2002). Prefrontal Contributions to Delayed Spatial and Object Alternation: A Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychology*, 16, 182– 189.
- Zald, D. H., Curtis, C., Chernitsky, L. A., Pardo, J. V. (2005). Frontal Lobe Activation During Object Alternation Acquisition. *Neuropsychology*, 19, 97– 105.
- Zilles, K., Rehkämper, G. (1998) Funktionelle Neuroanatomie. 3. Auflage, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (1992). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. Freiburg: PsyTest.
- Zinn, S., Stein, R., Swartzwelder, H. S. (2004). Executive functioning early in Abstinence from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1338- 1346.

15. Verzeichnis der Abkürzungen

ALK	Alkoholabhängige
AR	Alternate Response
BA	Brodman Areal
BADS	Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CSS	Contention Sheduling System
CT	Computer Tomografie
CVLT	California Verbal Learning Test, deutsche Fassung
DA	Delayed Alternation
DG	Durchgänge
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
DR	Delayed Response
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
fMRI	Funktionales Magnet Resonanz Imaging
GDT	Game of Dice Task
GT	Gambling Task
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene- revidierte Fassung
ICD	International Classification of Diseases
IED	Intradimensional/ Extradimensional Shift Task aus der CANTAB
IGT	IOWA Gambling Task
INT	Interferenz
IOWA GT	IOWA Gambling Task
IT	Inkompatibilität
KLT	Konzentrationsleistungstest
KON	Kontrollpersonen
KOR	Korsakow Amnestiker
LPS	Leistungsprüfsystem
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (Exstasy)
MRI	Magnet Resonanz Imaging
MWT	Mehrfachwahlwortschatztest
OA	Object Alternation
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PC	Personal Computer
PET	Positron Emmisions Tomografie
PFC	Präfrontaler Cortex
RT	reaction times

RW	Reaktionswechsel
RZ	Reaktionszeiten
SAS	Supervisory Attentional System
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SWM	Spatial Working Memory
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trail Making Test
TOTE	Test Operate Test Exit
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WM	Working Memory

Veröffentlichungen

- Brokate B., Hildebrandt H., Eling P., Fichtner H., Runge K., Timm C. (2003) Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: Continuity or discontinuity? *Neuropsychology*, 17: 420–428.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Lanz, M., Ternes, T., Timm, C. (2003) Exekutivfunktions-leistungen bei Patienten mit multipler Sklerose. *Aktuelle Neurologie*, 118 - 126.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Eling, P., Lanz, M. (2004). Executive functions, but not working memory, are impaired after long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology*, 18, 203- 211.
- Kraus, J.A., Schütze, C., Brokate, B., Kröger, B., Schwendemann, G., Hildebrandt, H. (2005) Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *Journal of Neurology*, 808-813.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Hoffmann, E., Kröger, B., Eling, P. (2006). Conditional responding, but not decision-making is impaired in alcohol-dependent participants without amnesia. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, 28(5), 631- 45.
- Brokate, B., Bernsdorff, K., Braamhorst, W., Eling, P., Hildebrandt, H. (2008). Object Alternation in Alcohol Dependent Patients without Amnesic Syndrome. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 19(1), 33 - 40.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Fink, F., Müller, S. V., Eling, P. (2008). Impaired stimulus-outcome, but preserved stimulus-response shifting in young substance dependent individuals. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, 30, (in print).
- Scheurich, A., Brokate, B. (2009, in print). Neuropsychologie der Alkoholabhängigkeit. Band 8 in der Reihe: Fortschritte der Neuropsychologie, Hogrefe, Göttingen

Lebenslauf

08. 02. 1959	geboren in Frankfurt am Main
16. 06. 1977	Abitur (Karl Rehbein Schule, Hanau)
01. 10. 1977 - 06. 04. 1984	Studium der Psychologie an der Justus – Liebig - Universität in Gießen, Abschluss: Diplom Psychologin
01. 07. 1982 - 01. 04. 1992	Zusatzausbildung zur „Tiefenpsychologisch fundierten Psychodramatherapeutin“, bei Prof. Dr. A. Ploeger am Klinikum Aachen der RWTH Aachen; Abschluss als Lehrtherapeutin
01. 08. 1984 - 01. 04. 1986	Anstellung als Diplom Psychologin in der Klinik für Abhängigkeitskranke: Haus Wiesengrund, Langenbach, staatl. Anerkennung nach den §§ 35, 36 BtmG.
Ab 01. 04. 1986	Anstellung als Diplom Psychologin im Klinikum Bremen - Ost, Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie in verschiedenen Abteilungen, zur Zeit Abteilung Klinische Psychologie, Nebenberufliche Tätigkeit als Rechtspsychologin u.a.
26. 02. 1999	Approbation zur Psychologischen Psychotherapeutin
19. 12. 2001	Zertifizierung zur Fachpsychologin für Rechtspsychologie (BDP)
01.04. 2008 – 16. 04.2009	Promotionsstudiengang Psychologie an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommene Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Zwei Artikel, die im Kapitel 10 und 11 dargestellt werden, sind federführend von Herrn Prof. Dr. H. Hildebrandt veröffentlicht worden. An der Konzeption, der Durchführung und der Auswertung aller Untersuchungen der Arbeit war ich maßgeblich beteiligt. Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung des vorliegenden Textes nicht beteiligt, sofern sie nicht in den Literaturangaben erwähnt sind.

Barbara Brokate