

**Diplomarbeit**

**KOGNITIVE EMPATHIE BEI  
ALKOHOLBEZOGENEN STÖRUNGEN**

**Selbsteinschätzung, Testung und Bildgebung alkoholabhängiger  
PatientInnen im Vergleich zu ProbandInnen mit genetischer  
Vorbelastung**

eingereicht von

**Mario Perak**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische  
Medizin in Kooperation mit der AG Emotional Neuroscience der  
Universitätsmedizin Charité, Berlin**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Theresa Lahousen-Luxenberger und  
Prof. Dr. Anne Beck

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.03.2022*

*Mario Perak eh.*

## Danksagungen

Ich möchte im Rahmen dieser Diplomarbeit herzlich Frau Priv.-Doz. Dr.med. univ.

Theresa Lahousen-Luxenberger für die hervorragende Betreuung danken.

Ebenso möchte mich bei Frau Annika Rosenthal M.Sc. & Prof. Dr. Anne Beck von der AG Emotional Neuroscience (Universitätsmedizin Charité, Berlin) für die Bereitstellung der Datensätze und Unterstützung für diese Arbeit bedanken.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Toma & Mira und meinen Geschwistern Ana & Ivo Perak. Ohne eure Unterstützung wäre es nie möglich gewesen dieses Studium zu absolvieren. Danke für eure bedingungslose Liebe, eure Weisheit und eure Lebensfreude. Jeden Tag seid ihr mir die größten Vorbilder, besten Freunde und stets mein moralischer Kompass.

Nicht unerwähnt sollen meine Großeltern, Ivo (†) & Agata Perak und Mijo (†) & Anđa Šimunović bleiben, die mit ihrem Mühsal und Schweiß den Grundstein für das Leben gelegt haben, dass ich heute führen darf.

Zuletzt möchte ich Alina vom ganzen Herzen danken, die mir in jedem schönen, aber auch schweren Augenblick zur Seite stand. Danke, dass du mich in den Höhen & Tiefen stets begleitet und aufgebaut hast. Ohne dich & deine liebevolle Art wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Abkürzungen .....	iv
Abbildungsverzeichnis .....	vi
Tabellenverzeichnis .....	vii
Zusammenfassung .....	8
Abstract.....	10
1 Einleitung .....	12
1.1 Alkoholbezogene Störungen.....	12
1.1.1 Definitionen.....	12
1.1.2 Epidemiologie.....	19
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren der Alkoholabhängigkeit .....	20
1.1.4 Neurobiologie der Alkoholbezogenen Erkrankungen .....	22
1.2 Kognitive Empathie .....	23
1.2.1 Definition.....	23
1.2.2 Messung der kognitiven Empathie .....	25
1.2.3 Neurobiologie der kognitiven Empathie.....	27
1.3 Bisherige Erkenntnisse kognitiver Empathie bei Alkoholbezogenen Störungen .	29
1.3.1 Selbstauskunft und Testung kognitiver Empathie bei alkoholbezogenen Störungen.....	29
1.3.2 Hirnmorphologische Korrelationen zwischen alkoholbezogenen Störungen & kognitiver Empathie .....	30
1.3.3 Hypothesen dieser Studie .....	31
2 Material und Methoden .....	32
2.1 Rekrutierung .....	32
2.2 ProbandInnen .....	32
2.3 Fragebögen und anamnestiche Faktoren .....	33
2.4 MRT - Analyse .....	34
2.4.1 Normalisierung und Glättung .....	35
2.4.2 Regions of interest (ROI) .....	36
2.5 Datenanalyse .....	38
3 Ergebnisse – Resultate.....	40
3.1 ProbandInnen – Charakteristika und Ergebnisse der Fragebögen .....	40
3.2 VBM-Analyse.....	44
3.2.1 VBM-Gruppenvergleiche .....	44
3.2.2 VBM Korrelationen.....	45
4 Diskussion .....	47
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
4.2 Selbstauskunft und Testung .....	47
4.3 Bildgebung.....	50
4.4 Stärken und Limitationen.....	52
4.5 Ausblick .....	57
Literaturverzeichnis .....	59
Anhang – Tabellen.....	81
Anhang – Fragebögen.....	82

## Abkürzungen

- AA – Alkoholmissbrauch (aus dem Englischen „alcohol abuse“ nach DSM-IV)
- ACC - anteriorer cingulärer Cortex
- AD – Alkoholabhängigkeit (aus dem Englischen „alcohol dependence“ nach DSM-IV)
- ADS - Alcohol Dependence Scale
- APA – American Psychiatric Association (Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft)
- AUD – Alkoholgebrauchsstörung (aus dem Englischen „alcohol use disorder“ nach DSM-5)
- CAT12 - Computational Anatomy Toolbox 12
- DSM - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen)
- ICD-10 - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision* (Zehnte Überarbeitung der internationalen, statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblem)
- ICD-11 - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision* (Elfte Überarbeitung der internationalen, statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblem)
- FoV - Field of View
- fMRT – funktionelle Magnetresonanztomografie
- FS – fantasy-Subscore des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen
- FWHM - full width at half maximum
- GSM - Gyrus supramarginalis
- GTS – Gyrus temporalis superior
- HR – High-risk ProbandInnen mit positiver Familienanamnese alkoholbezogener Störungen
- k – Anzahl der Voxel im beschriebenen Cluster
- MASC - Movie for Assessment of Social Cognition
- mPFC – medialer präfrontaler Cortex
- MRT- Magnetresonanztomografie
- nHR – non-High-risk ProbandInnen mit negativer Familienanamnese alkoholbezogener Störungen
- OFC - Orbitofrontaler Cortex

PD – Personal distress des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen  
PFC – präfrontaler Cortex  
PT – perspectiv-taking des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen  
RMET – “Reading the mind in the eyes” – Test  
ROI – Regions of interest  
SCID-I - Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders  
SNRI - Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren  
SPF-IRI – Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen – Interpersonal Reactivity Index  
SPF-IRI-KE – kognitiv-empathischer Teil des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen –  
Interpersonal Reactivity Index (Bestehend aus der Summe der Subscores von FS und PT)  
SSRI - Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer  
TE – Echozeit (time of echo)  
ToM – Theory of Mind  
TIV – totales intrakranielles Volumen  
TPJ – Temporoparietale Junktion  
TR - Repetitionszeit (Time of repetition)  
u. a. – unter anderem  
v. a. – vor allem  
vmPFC – ventromedialer präfrontalen Cortex  
VBM – voxelbasierte Morphometrie  
WHO – Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 .....	24
Abbildung 2 .....	24
Abbildung 3 .....	26
Abbildung 4 .....	37
Abbildung 5 .....	38
Abbildung 6 .....	45
Abbildung 7 .....	46

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 .....	40
Tabelle 2 .....	41
Tabelle 3 .....	43
Tabelle 4 .....	43
Tabelle 5 .....	45
Tabelle 6 .....	46
Tabelle 7 .....	81
Tabelle 8 .....	81

# Zusammenfassung

## **Einleitung:**

Bisher ist wenig bekannt über den Einfluss einer Alkoholabhängigkeit (AD) auf kognitiv-empathische Fähigkeiten, die sowohl auf die soziale Interaktion als auch auf den Krankheitsverlauf entscheidende Auswirkungen haben können.

Die AD ist eine häufige psychiatrische Erkrankung und beeinflusst nicht nur die PatientInnen selbst, sondern auch deren näheres Umfeld. High-risk-Personen (HR), die mit AD-PatientInnen verwandt sind, tragen ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer AD zu erkranken.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine Analyse der Selbsteinschätzung und objektiver Testung in Bezug auf kognitiv-empathische Fähigkeiten, wobei wir Defizite bei den AD-PatientInnen vermuteten. Bei einer neuroanatomischen Untersuchung der mit kognitiver Empathie assoziierten Hirnareale hypothetisierten wir ein Volumendefizit in der HR- und AD-Gruppe.

## **Methoden:**

Mittels des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (Interpersonal Reactivity Index) (SPF-IRI) verglichen wir die Selbstauskunft der kognitiven Empathie von AD-PatientInnen (n=49), HR-ProbandInnen (n=44) sowie einer Non-high-risk-Kontrollgruppe (nHR) ohne bekannte AD-Familienanamnese (n=44). Mithilfe des Reading Mind in Eyes - Tests (RMET) konnten mögliche Differenzen bezüglich der kognitiv-empathischen Fähigkeiten zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Durch eine voxelbasierte Morphometrie (VBM) konnten die T1-gewichteten MRT-Bilder der Gruppen auf mögliche Unterschiede in den für kognitive Empathie relevanten Hirnarealen analysiert werden. Zudem untersuchten wir mögliche Korrelationen zwischen neuroanatomischen Defiziten und RMET (alle Gruppen) bzw. der Schwere der Abhängigkeit (bei AD).

## **Ergebnisse:**

Bezüglich der kognitiv-empathischen Komponente des Selbstauskunftsfragebogens SPF-IRI konnten keine Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden. Im RMET zeigte sich ein niedrigerer Score der AD-Gruppe im Vergleich zu den nHR-

ProbandInnen. Ebenfalls konnte ein neuroanatomisches Volumendefizit der AD-PatientInnen in der linken temporoparietalen Junktion (TPJ) im Vergleich zur nHR-Gruppe nachgewiesen werden. Zudem konnten wir bei der HR-Gruppe eine positive Korrelation zwischen RMET-Score und dem Hirnvolumen im Bereich des linken Precuneus zeigen.

**Diskussion:**

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit deuten auf ein mögliches Defizit der kognitiven Empathie von AD-PatientInnen sowie eine verzerrte Selbstwahrnehmung diesbezüglich hin. Zudem werden die neuroanatomischen Ergebnisse in den mit kognitiver Empathie assoziierten Hirnarealen erläutert und diskutiert. In weiterer Folge werden Stärken und Limitationen dieser Diplomarbeit exploriert sowie Implikationen für zukünftige Forschungsfragen präsentiert.

# Abstract

## Introduction:

To date, little is known about the impact of alcohol dependence (AD) on cognitive-empathic abilities, which can have crucial effects on both social interaction and progression of the addiction.

AD is a common psychiatric disorder and affects not only the patients themselves, but also their immediate environment. High-risk individuals (HR) who are related to AD patients have an increased risk of developing AD as well.

In this work, we performed an analysis of self-assessment and objective testing in relation to cognitive-empathic abilities, hypothesizing deficits in AD patients. In a neuroanatomical examination of the brain areas associated with cognitive empathy, we hypothesized a volume deficit in the HR and AD groups.

## Methods:

Using the Saarbrücken Personality Questionnaire (Interpersonal Reactivity Index) (SPF-IRI), we compared the self-reported cognitive empathy of AD patients (n=49), HR participants (n=44), and a non-high-risk control group (nHR), without known AD family history (n=44). The Reading Mind in Eyes test (RMET) was used to identify possible differences in cognitive-empathic abilities between the groups.

Using voxel-based morphometry (VBM), T1-weighted MRI images of the groups could be analyzed for possible differences in brain areas relevant for cognitive empathy. In addition, we investigated possible correlations between neuroanatomical deficits and RMET (all groups) or dependence severity (in AD).

## Results:

No differences between groups were demonstrated with respect to the cognitive-empathic component of the SPF-IRI self-report questionnaire. The RMET showed a lower score of AD group compared to nHR participants. Also, a neuroanatomical volume deficit of AD patients in the left temporoparietal junction (TPJ) could be detected compared to the nHR group. In addition, we demonstrated a positive correlation between RMET score and brain volume in the left precuneus region in HR group.

**Discussion:**

The results of this thesis suggest a possible deficit of cognitive empathy in AD patients as well as an impaired self-perception in this regard. Moreover, neuroanatomical findings in brain areas associated with cognitive empathy are explained and discussed. Furthermore, strengths and limitations of this thesis are examined and implications for future research questions are provided.

# 1 Einleitung

Die WHO sieht schädlichen Alkoholkonsum als eines der führenden globalen Gesundheitsrisiken an, welches allein im Jahr 2016 zu circa 3 Millionen Toden weltweit führte (1). Während die dadurch entstehenden jährlichen greifbaren Sozialkosten in der Europäischen Union auf 125 Milliarden Euro geschätzt werden - beispielsweise durch Arbeitslosigkeit, Präventionsmaßnahmen oder der wirtschaftliche Schaden von Straftaten - geht man bei den immateriellen Schäden durch psychosoziale und verhaltensbezogene Effekte sogar von einer Summe von 270 Milliarden Euro aus (2).

Aber nicht nur der gesamtgesellschaftliche Kontext, sondern auch der mögliche negative Einfluss von schädlichem Alkoholkonsum auf familiäre Verhältnisse (3) sowie das erweiterte mitmenschliche Umfeld ist zu berücksichtigen (4).

Da insbesondere in einem solchen sozialen Gefüge Empathie eine entscheidende Rollen spielt (5), ist es Ziel dieser Arbeit, die empathischen Fähigkeiten von Menschen mit alkoholbezogenen Störungen zu untersuchen.

## 1.1 Alkoholbezogene Störungen

### 1.1.1 Definitionen

Zur Definition psychiatrischer Erkrankungen ist es wichtig, die Diagnose nach klaren Kriterien zu erheben, um somit entsprechende Pathologien erkennen und behandeln zu können. Für die Unterteilung der einzelnen Erkrankungen haben sich zwei Klassifikationssysteme bewährt, die Ihre jeweiligen Vor- und Nachteile besitzen. Einerseits das von der WHO veröffentlichte *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision* (ICD-10), zur Nomenklatur aller Erkrankungen, einschließlich der psychiatrischen (6).

Andererseits hat auch die amerikanische psychiatrische Gesellschaft (APA) ein auf psychiatrische Krankheiten spezialisiertes Klassifikationssystem mit dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) wobei für diese Arbeit sowohl die vierte (7) als auch fünfte (8) Auflage erwähnt werden.

Während das ICD-10 auf internationale Homogenität ausgelegt ist und im klinischen Alltag als praxisnäher gilt, wird dem DSM eine höhere Präzision und bessere Eignung für

Forschungsfragen zugeschrieben (9) (10), wobei insbesondere bei den substanzbezogenen Diagnosen eine starke konzeptuelle Ähnlichkeit der Klassifikationssysteme besteht (11).

### **1.1.1.1 ICD-10-Kriterien**

Psychiatrische Erkrankungen werden beim ICD-10 im Kapitel V als *Psychische und Verhaltensstörung* angeführt.

Hier sei insbesondere die Gruppe *F10 bis F19 - Psychische und Verhaltensstörung durch psychotrope Substanzen* erwähnt, wobei die dritte Stelle (*F10 bis F19*) für die jeweiligen Substanzen kodieren. Der Code *F10*, der für *Psychische und Verhaltensstörung durch Alkohol* steht, ist für diese Arbeit hervorzuheben.

Für das klinische Erscheinungsbild wird dieser Code durch eine vierte Stelle ergänzt – beispielsweise steht *F10.0* für eine akute Intoxikation (mit Alkohol). In diesem Kapitel werden nur die für diese Arbeit relevanten, klinischen Erscheinungsbilder eines schädlichen Gebrauchs von Alkohol – *F10.1* (siehe 1.1.1.2) und einer Alkoholabhängigkeit – *F10.2*. (siehe 1.1.1.3) besprochen (6).

### **1.1.1.2 Definition und Diagnostische Kriterien eines schädlichen Gebrauchs von Alkohol (F10.1 nach ICD-10)**

Der schädliche Gebrauch wird als Konsum definiert, der zu Gesundheitsschäden führt, welche sich als körperliche und/oder als psychiatrische Störung (wie einer depressiven Episode nach Alkoholkonsum) manifestieren (6).

Um von einem schädlichen Alkoholgebrauch zu sprechen, müssen alle folgenden Kriterien nach ICD-10 erfüllt sein:

- „● Deutlicher Nachweis, dass der Substanzgebrauch verantwortlich ist (oder wesentlich dazu beigetragen hat) für die körperlichen oder psychischen Schäden, einschließlich der eingeschränkten Urteilsfähigkeit oder des gestörten Verhaltens, das zu Behinderung oder zu negativen Konsequenzen in den zwischenmenschlichen Beziehungen führen kann.
- Die Art der Schädigung sollte klar festgestellt und bezeichnet werden können.

- Das Gebrauchsmuster besteht mindestens seit einem Monat oder trat wiederholt in den letzten zwölf Monaten auf.
- Auf die Störung treffen die Kriterien einer anderen psychischen oder Verhaltensstörung bedingt durch dieselbe Substanz zum gleichen Zeitpunkt nicht zu (außer akute Intoxikation F1x.0)“ (12) (13)

Für den letzten Punkt sei betont, dass ein schädlicher Gebrauch nicht bei PatientInnen mit einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 zu diagnostizieren ist (14).

### **1.1.1.3 Definition und Diagnostische Kriterien einer Alkoholabhängigkeit (F10.2 nach ICD-10)**

Im ICD-10 wird die Alkoholabhängigkeit als Gruppe von Phänomenen des Verhaltens, der Kognition und des Körpers definiert, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln.

Charakteristischerweise besteht ein großer Wunsch, Alkohol zu konsumieren, der oft stark, manchmal übermächtig ist - dies wird „Craving“ genannt. Dazu haben PatientInnen typischerweise Probleme, den Konsum zu kontrollieren und trinken anhaltend trotz schädlicher Folgen.

Der Alkoholkonsum wird vor anderen Interessen, Aktivitäten und Verpflichtungen priorisiert; es erhöht sich die Toleranz und entsprechend die Konsummenge. Zudem kommt es gelegentlich bei Sistieren des Konsums zu einer Entzugssymptomatik (6). Zur Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 müssen über einen Zeitraum von einem Monat mindestens 3 der folgenden 6 Kriterien gleichzeitig erfüllt worden sein. Falls sie nicht gemeinsam über diesen Zeitraum aufgetreten sind, müssen sie über 12 Monate wiederholt bestehen.

- „Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren
- Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums

- Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die substanzspezifischen Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden
- Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrige Dosen erreichten Wirkungen der Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich.
- fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums
- anhaltender Substanz- oder Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen körperlicher oder psychischer Art“ (12) (13)

#### **1.1.1.4 DSM-Kriterien**

Die Kriterien des DSM beziehen sich wie das ICD-10, ebenfalls auf den pathologischen Gebrauch verschiedenster psychotroper Substanzen, wie zum Beispiel Alkohol, Cannabinoide oder Opioide. Im Folgenden bezieht sich das Wort Substanz explizit auf Alkohol.

Die APA lies im Mai 2013 die DSM-IV-Kriterien durch die Klassifikation des DSM-5 ersetzen. Während im Ersteren noch zwischen Alkoholmissbrauch (alcohol abuse - AA) und Alkoholabhängigkeit (alcohol dependence - AD) unterschieden wird, liegt im DSM-5 „nur“ eine zusammengefasste Störung vor: die sogenannte Substanzgebrauchsstörung (substance use disorder), oder in Bezug auf Alkohol – Alkoholgebrauchsstörung (alcohol use disorder – AUD) (7) (8) (15).

Die AUD verfolgt im Gegensatz zur kategorialen Unterscheidung nach ICD-10 und DSM-IV einen dimensionalen Ansatz, indem je nach Ausmaß zwischen einer milden, moderaten oder schweren Störung unterschieden wird (13). (siehe 1.1.1.7) Diese Definition erfolgte unter anderem aus der Motivation somit mehr Informationen für Forschungszwecke zu erhalten (16), aber vor allem auch die Zahl der „diagnostischen Weisen“ zu reduzieren (17).

Dabei handelt es sich um PatientInnen, die unter dem DSM-IV nur eine oder zwei Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit (und keine für Missbrauch) erfüllen und somit nicht mit dieser diagnostiziert werden können (18). Zugleiche weisen sie aber ein deutlich erhöhtes Risiko vor eine AUD bzw. AD zu entwickeln (19) (20).

Auch weitere Studien weisen darauf hin, dass es sich bei alkoholbezogenen Störungen wie AA und AD nicht um zwei unterschiedliche Erkrankungen handeln könnte, sondern um eine Krankheit, die anhand ihrer Schwere in einem Kontinuum definiert wird (21) (22) (23).

Allerdings wird bemängelt, dass durch diese Zusammenführung durch Hinzufügen der AA-Kriterien die klare Diagnose einer AD aufgeweicht würde und somit die „Grenze zwischen dem Auftreten sozialer Probleme im Umgang mit Substanzen wie Alkohol und einer eigentlichen Alkoholabhängigkeit verwischt“ wird (24).

Da für diese Arbeit die Rekrutierung der PatientInnen noch unter den Kriterien einer AD nach DSM-IV erfolgte, werden beide Klassifikationssysteme hier besprochen.

#### **1.1.1.5 Definition und Diagnosekriterien eines Alkoholmissbrauchs (AA) nach DSM-IV**

Alkoholmissbrauch wird definiert als fehlangepasstes Muster des Substanzkonsums, das zu einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung oder Belastung führt.

Es manifestiert sich durch eins (oder mehrere) der folgenden Kriterien innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten:

- Wiederkehrender Substanzkonsum, der dazu führt, dass wichtige Pflichten am Arbeitsplatz, in der Schule oder zu Hause nicht erfüllt werden (z.B. wiederholte Abwesenheit oder schlechte Arbeitsleistung im Zusammenhang mit dem Substanzkonsum; substanzbedingte Abwesenheit, Suspendierung oder Schulverweis; Vernachlässigung von Kindern oder Haushalt)
- Wiederkehrender Substanzkonsum in Situationen, die körperlich gefährlich sind (z.B. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen, wenn er durch den Substanzkonsum beeinträchtigt ist)

- Wiederkehrende juristische Probleme, die mit dem Substanzkonsum im Zusammenhang stehen (z.B. Verhaftungen wegen substanzbedingten Fehlverhaltens)
- Anhaltender Substanzkonsum trotz anhaltender oder wiederkehrender sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Wirkung der Substanz verursacht oder verschlimmert werden (z.B. Streit mit dem Ehepartner über die Folgen einer Intoxikation, körperliche Auseinandersetzungen) (7)

### **1.1.1.6 Definition und Diagnosekriterien einer Alkoholabhängigkeit (AD) nach DSM-IV**

Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV definiert sich ebenfalls als fehlangepasstes Muster des Substanzkonsums, das zu einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung oder Belastung führt.

Allerdings ist sie hier erst zu diagnostizieren, sobald drei (oder mehr) der folgenden Kriterien innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten zutreffen:

- Toleranzentwicklung, definiert durch eine der folgenden Eigenschaften:
  - a) die Notwendigkeit eines deutlich erhöhten Substanzkonsums, um eine Intoxikation oder die gewünschte Wirkung zu erreichen, oder
  - b) eine deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetztem Konsum der gleichen Substanzmenge
- Entzugssymptome, die sich durch einen der folgenden Punkte äußern:
  - a) das charakteristische Entzugssyndrom diese Substanz  
oder
  - b) die gleiche (oder eine eng verwandte) Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden
- Die Substanz wird oft in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum als beabsichtigt eingenommen

- Es gibt den anhaltenden Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzkonsum zu reduzieren oder zu kontrollieren.
- Es wird viel Zeit für Aktivitäten aufgewendet, die notwendig sind, um die Substanz zu erhalten, die Substanz zu konsumieren oder sich von ihren Auswirkungen zu erholen.
- Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden wegen des Substanzkonsums aufgegeben oder reduziert.
- Der Substanzkonsum wird fortgesetzt, obwohl bekannt ist, dass ein anhaltendes physisches oder psychisches Problem vorliegt, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verschlimmert wurde (z.B. aktueller Kokainkonsum trotz Anerkennung einer kokaininduzierten Depression, fortgesetzter Konsum trotz der Erkenntnis, dass ein Ulkus durch Alkoholkonsum verschlimmert wurde) (7)

#### **1.1.1.7 Definition und diagnostische Kriterien einer Alkoholgebrauchsstörung (AUD) nach DSM-5**

Die AUD nach DSM-5 wird, ähnlich wie schon im DSM-IV, als problematisches Verhaltensmuster des Alkoholkonsums definiert, das zu einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung oder Belastung führt (8).

Wie bereits in 1.1.1.4 erwähnt wird bei der Alkoholgebrauchsstörung (AUD) nach DSM-5 ein dimensionaler Ansatz verfolgt (13). Dabei erfolgt die Einteilung je nach Anzahl der erfüllten Merkmale der Patientin/dem Patienten:

- Milde AUD → 2-3 erfüllte Kriterien
- Moderate AUD → 4-5 erfüllte Kriterien
- Schwere AUD → mindestens 6 erfüllte Kriterien

Dabei bezieht sich die Klassifikation auf die letzten zwölf Monate und folgende Kriterien:

- „wiederholter Substanzgebrauch, der zum Versagen bei wichtigen Verpflichtungen in der Schule, bei der Arbeit oder zu Hause führt

- wiederholter Substanzgebrauch in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann
- fortgesetzter Substanzgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme
- Toleranzentwicklung charakterisiert durch ausgeprägte Dosissteigerung oder verminderte Wirkung unter derselben Dosis
- Entzugssymptome oder deren Linderung beziehungsweise Vermeidung durch Substanzkonsum
- Einnahme der Substanz in größeren Mengen oder länger als geplant
- anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
- hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum der Substanz oder um sich von ihren Wirkungen zu erholen
- Aufgabe oder Einschränkung wichtiger Aktivitäten aufgrund des Substanzkonsums
- fortgesetzter Konsum trotz körperlicher oder psychischer Probleme
- Craving, das starke Verlangen nach der Substanz“ (13) (8)

### **1.1.2 Epidemiologie**

Der Pro-Kopf-Alkoholkonsum in Europa ist weltweit der höchste - mittlerweile zeichnet sich eine aber Abnahme ab, während der globale Trend eine deutliche Steigerung zeigt (1) (25) (26).

Dennoch ist laut WHO in der Europäischen Region die Prävalenz an Alkoholgebrauchsstörungen mit 8,8 Prozent ebenfalls weltweit am höchsten. Dies bezieht

sich auf PatientInnen über dem 15. Lebensjahr und teilt sich in schädlichen Gebrauch (AA) mit 5,1 % und Alkoholabhängigkeit (AD) mit 3,7 % auf (1).

Für Deutschland wird ein Anteil von circa 2,8 bis 3,4 % für die AD angegeben (27) (28), in Österreich wird von einer Studie, die im Auftrag *des Bundesministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz* angefertigt wurde, sogar von 5 % Prävalenz ausgegangen (29).

Allerdings wurden in Deutschland auch Daten aus dem *Epidemiologische Suchtsurvey (ESA)* benutzt, deren Alter zwischen 18 und 64 liegt, während im österreichischen *Handbuch Alkohol* vom 15. Lebensjahr aufwärts ausgegangen wird.

Hervorzuheben ist hierbei, dass es sich um Mittelwerte der Gesamtbevölkerung handelt und sich Unterschiede in der Geschlechterverteilung auf tun. In Österreich ist der Anteil der männlichen AD-PatientInnen (7,5 %) 3-mal so hoch im Vergleich zu den weiblichen (2,5 %); in Deutschland ist ein ähnliches Verhältnis zu vermerken mit 4,5 % Prävalenz bei Männern und 1,7 % bei Frauen (29) (28). Global gesehen ist diese Geschlechterdifferenz noch viel ausgeprägter – hier übersteigt der Anteil männlicher Patienten mit 4,5 %, den Anteil der weiblichen Patientinnen (0,8 %) sogar über das 5-fache (1).

Allerdings weisen Studien darauf hin, dass sich diese Geschlechterlücke zunehmend schließe (30). Zudem wird auch kritisiert, dass bei geschlechtsspezifischen Unterschieden weder für die Konsummenge noch das Körpergewicht kontrolliert werde (31).

Es muss aber auch davon ausgegangen werden, dass der Gesamtbevölkerungsanteil wahrscheinlich höher ist, da bei der Erhebung oft marginalisierte Bevölkerungsgruppen ausgeschlossen sind (32) (33), wie beispielsweise Personen ohne festen Wohnsitz, die eine erhöhte Prävalenz der AD aufweisen (34).

Diese Prävalenz ist vor allem in jungen Jahren sehr hoch, erreicht um das 20. Lebensjahr ihren Höhepunkt nimmt aber mit zunehmender Lebensdauer deutlich ab (27) (35) (36).

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen, die einen Behandlungswunsch äußern, liegt mit circa 40 Lebensjahren deutlich später (37) (38) (39), was in dieser Arbeit auch eine Rolle spielen wird. (siehe Diskussion)

### **1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren der Alkoholabhängigkeit**

Die Entstehung einer Alkoholabhängigkeit wird durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren bedingt (40) (41) (42).

Wie bereits in 1.1.2 dargestellt, spielt das Geschlecht der Patientin/des Patienten eine wichtige Rolle, da männliche PatientInnen unter einem höheren Risiko zur Ausprägung einer AD leiden (36) (43).

Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass Menschen mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen wie beispielsweise Neurotizismus (44) und erhöhter Extraversion (45) eher zu der Entwicklung einer AD neigen. Dies gilt auch für psychiatrische Komorbiditäten wie Depressionen (46) (47) und Angst- (48) oder Persönlichkeitsstörungen – hier seien insbesondere die des Clusters B (u. a. antisoziale und Borderline Persönlichkeitsstörung) vorgehoben (49) (50). Der Alkoholkonsum selbst wird dabei unter anderem als Coping-Strategie zu einer Linderung der Angstsymptomatik und/oder depressiven Klinik benutzt (51) (52).

Außerdem liegen bei einigen PatientInnen genetische Vorbelastungen vor, die - unabhängig ihrer Sozialisation - zur Entwicklung dieser Erkrankung beitragen (53) (54). Eine positive Familienanamnese an sich ist folglich ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung von Alkoholkonsumstörungen (55) (56).

Man schätzt aufgrund von Zwillingsstudien den genetischen Einfluss zur Entwicklung einer AD auf circa 50 % ein (57) (58) (59) (60).

Exemplarisch sei dabei das ALDH2\*2-Gen genannt, dass in einer hohen Prävalenz in der asiatischen Bevölkerung für eine inaktivere Acetaldehydenase codiert und somit für eine längere Persistenz von Acetaldehyd und dessen aversiven Effekt sorgt. Zur Folge hat dies für die Genträger von ALDH2\*2 eine unangenehme Symptomatik (wie Flush und Übelkeit) beim Alkoholkonsum, die dazu führt, dass diese seltener eine AD entwickeln (61) (62) (63).

Gleichzeitig sind äußere Faktoren wie das Alter des ersten Alkoholkonsums (64), das soziale Umfeld (65) (66), Traumata in der Kindheit (67), aber auch viele andere exogene Stressoren (68) mitverantwortlich für die Entwicklung einer AD.

Durch die Interaktion von diesen genetischen und äußeren Faktoren (69) tragen Menschen mit positiver Familienanamnese – unabhängig von Alter und Geschlecht - ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung (70) (71).

Entsprechend wird in dieser Studie die Unterscheidung zwischen High-Risk (HR) und non-High-Risk-ProbandInnen (nHR) getätigt.

### 1.1.4 Neurobiologie der Alkoholbezogenen Erkrankungen

Chronisch erhöhter Alkoholkonsum kann im Verlauf zu einem nachgewiesenen erniedrigten Hirnvolumen führen und zwar sowohl regional als auch im gesamten Gehirn (72) (73) sowie im Bereich der weißen als auch grauen Substanz (74) (75) (76). Neben dem Effekt des pathologischen Alkoholkonsums der u. a. in Folge zu einer Verkleinerung der Corpora mammillaria im Diencephalon und somit einer möglichen Wernicke-Enzephalopathie führen kann (77), werden dem chronischen Gebrauch auch insbesondere Atrophien im Bereich des Frontalhirns zugeschrieben (78) (79) (80), dem wir uns im Verlauf dieser Arbeit vermehrt widmen werden. Dabei scheint auch die Schwere der Abhängigkeit mit dem Verlust von grauer Masse zu korrelieren (81).

Studien deuten darauf hin, dass eine Alkoholabstinenz der PatientInnen wieder zu einer Regeneration des Hirnvolumens und der grauen Substanz führen kann (82) (83) – insbesondere sei dieser Effekt in den ersten Monaten zu verzeichnen (84).

Im Vergleich von AD-PatientInnen, die seit 12 Monaten abstinent waren und denen, die während dieses Zeitraums Alkohol konsumiert hatten, konnte in einer Studie bei den weiterhin konsumierenden PatientInnen ein vermindertes Volumen im Bereich des medialen Gyrus frontalis und des lateralen orbitofrontalen Cortex (OFC) gezeigt werden (85).

Dabei ist auch der genetische Einfluss bei positiver Familienanamnese zu berücksichtigen. So zeigte sich, dass bei Menschen mit einem erhöhten familiären Risiko für eine AUD das Amygdalavolumen verringert ist (17,4 Lebensjahre als Mittelwert) (86). Dies konnte auch für eine erhöhte Anzahl ( $n=364$  bzw.  $n=872$ ) und höheres Alter der ProbandInnen reproduziert werden und deutet laut den Autoren auf eine Korrelation zwischen geringerem Amygdala-Volumen und dem AUD-Risiko (87). Auch einige PatientInnen, die selbst an einer AD leiden, zeigen ein erniedrigtes Amygdalavolumen (88).

In weiteren Studien, die ihren Fokus auf junge Adoleszente (ca. 15. Lebensjahr) richteten, sah man, dass Jugendliche mit positiver Familienanamnese eine verringerte Hirnsubstanz u. a. im Bereich des Thalamus, Gyrus frontalis superior, Gyrus parahippocampalis, OFC oder des inferiorer frontaler Gyrus (IFG) (Pars triangularis) aufweisen (89) (90).

## 1.2 Kognitive Empathie

### 1.2.1 Definition

Obwohl „Empathie“ ein bekannter und verbreiteter Begriff ist, gibt es in der Wissenschaft keine einheitliche Definition (91) (92).

Zusammengefasst kann man sagen, dass der Begriff „Empathie“ auf verschiedene Phänomene angewandt werden kann, die ein breites Spektrum abdecken:

- Die Gefühle der Sorge um andere Menschen
- Das Erleben von Gefühlen, die den Gefühlen eines anderen Menschen entsprechen
- Das Wissen, was eine andere Person denkt oder fühlt (93)

Für diese Arbeit widmen wir uns insbesondere der sogenannten *kognitiven Empathie* - der Fähigkeit, über den emotionalen Zustand einer anderen Person nachzudenken.

Demgegenüber steht die *affektive Empathie*, bei der der emotionale Zustand einer anderen Person nachempfunden wird (94) (95) (96) (97). (siehe Abbildung 1)

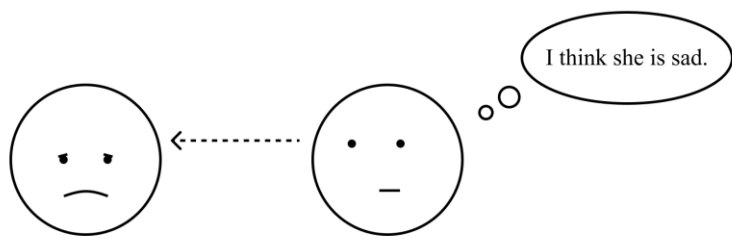
Die Unterscheidung dieser Empathieformen wird durch ihre verschiedenen neuroanatomischen Lokalisationen unterstützt (98) (99).

Allerdings ist stets zu bedenken, dass es trotz dieser Differenzierung zu einer Wechselwirkung und somit Beeinflussung der Formen untereinander kommen kann (100) (101).

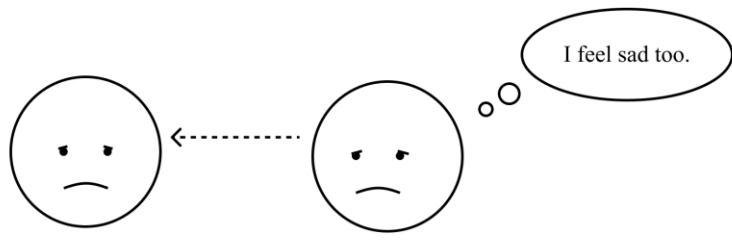
Dazu existieren weitere psychologische Konzepte, die (nahezu) deckungsgleich wie kognitive Empathie definiert sind und für diese Arbeit ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Dabei werden häufig *Theory of Mind* (ToM) (also die Fähigkeit, die Gedanken, Überzeugungen und Gefühle anderer zu verstehen) und Perspektivübernahme als Synonym dafür verwendet (102) (103) (104).

Allerdings spezifizieren auch einige Autoren, dass jeweils nur die affektive – also auf Emotionen bezogene - nicht aber die kognitiven Komponenten von ToM & Perspektivübernahme übereinstimmend mit kognitiver Empathie sind (96) (105) (106). In dieser Arbeit werde ich, um Verwirrungen zu vermeiden, für alle diese Konzepte einheitlich den Begriff „*kognitive Empathie*“ benutzen. (siehe Abbildung 2)

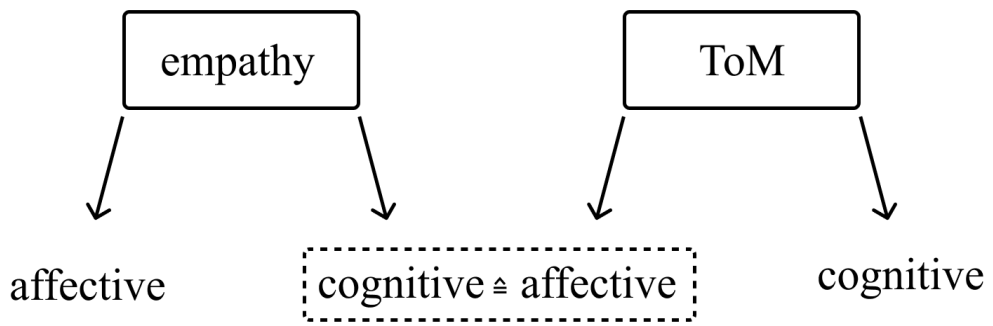


→ cognitive empathy



→ affective empathy

**Abbildung 1**  
Unterschiedliche Darstellung kognitiver und affektiver Empathie



**Abbildung 2**  
Graphische Übersicht und Überschneidungen der Definitionen kognitiver Empathie; ToM = *theory of mind*

## 1.2.2 Messung der kognitiven Empathie

### 1.2.2.1 Fragebögen

Die Messung von Empathie ist aufgrund der verschiedenen Definitionen (siehe 1.2.1) sowie der Abhängigkeit von Sozialleben und Kontext eine herausfordernde Testung (107). Nichtsdestotrotz existieren Fragebögen, die sich dieser Fragestellung widmen. Einer der häufigsten zur Messung von Empathie ist der sogenannte Interpersonal Reactivity Index (IRI) (108) (109).

Es handelt sich um einen Selbstauskunftsfragebogen, in dem vier verschiedene Aspekte von Empathie erhoben werden.

1. *perspective taking (PT)* – die Fähigkeit, spontan in den psychologischen Standpunkt anderer anzunehmen
2. *fantasy (FS)* - die Tendenz, sich gedanklich in die Gefühle und Handlungen fiktiver Figuren in Filmen und Büchern hineinversetzen
3. *empathic concern (EC)* – die Neigung zu „fremd-orientierten“ Gefühlen wie Mitleid/Sorge bei Personen mit Problemen
4. *personal distress (PD)* – die Neigung zu "selbst-orientierten" Gefühlen wie persönlicher Angst/Unbehagen in angespannten zwischenmenschlichen Situationen

Auf Deutsch übersetzt und modifiziert wurde dieser Fragebogen von Paulus, 2009 und als Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF-IRI) benannt (110). Dabei wurde die Anzahl der Fragen von ursprünglich 28 auf 16 reduziert, die eindeutiger auf die jeweiligen Subgruppen bezogen sind. Dazu wurden alle Negativfragen (mit „NICHT“) umformuliert, da eine solche Fragestellung hohe kognitive Fähigkeiten in Anspruch nehmen und nicht zur adäquaten Beantwortung des IRI beitragen (111).

Die oben genannten Subgruppen (PT, FS, EC und PD) können dabei als Messinstrumente dienen, um die jeweiligen Empathieformen zu unterscheiden.

Perspective taking & fantasy bilden die gedankliche Einfühlung in Emotionen anderer ab und sind deswegen zur Messung von kognitiver Empathie geeignet (112) (113).

Empathic concern & personal distress beschreiben hingegen das emotionale Nachempfinden der Probanden und dienen der Darlegung von affektiver Empathie (113) (114).

Neben des SPF-IRI gibt es weitere etablierte Selbstausskunftsfragebögen für Empathie – beispielsweise der Empathy Quotient (EQ). Dieser besteht aus 60 Fragen, die in zwei Typen unterteilt sind: 40 Fragen, die die Empathie der Teilnehmerin/des Teilnehmers beurteilen und 20 Füllfragen, die die ProbandInnen von der ständigen Beantwortung der Empathiefragen ablenken sollen (115). Dieser Fragebogen ist dem Aufbau und der Aussagekraft des SPF-IRI ähnlich (116) (117). Ebenfalls ist hier eine spezifische Unterscheidung durch die Auswertung der einzelnen Elemente in kognitive und affektive Empathie möglich (118).

### 1.2.2.2 Testung kognitiver Empathie

Ein Test zur Überprüfung der kognitiv-empathischen Fähigkeiten von ProbandInnen ist der sogenannte "Reading the Mind in the Eyes" Test (RMET) von Baron-Cohen (119).

Bei diesem ursprünglich für autistische PatientInnen konzipierten Test werden der Probandin/dem Probanden schwarz-weiß Bilder von Augenpartien verschiedener Personen gezeigt. Dabei muss die Probandin/der Proband dem Blick der Person eine bestimmte Emotion zuordnen. (siehe Abbildung 3) Dabei werden vier verschiedene Emotionen zur Auswahl gegeben, wovon nur eine korrekt ist. Die 36 Elemente werden in 16 neutrale, 8 positive und 12 negative Bilder mit dazugehörigen Antwortmöglichkeiten unterteilt (120).



**Abbildung 3**  
Übungsbeispiel des RMET (119) – Auswahlmöglichkeiten wären hier: eifersüchtig – **panisch** – arrogant – gehässig (Korrekte Antwort = panisch)

Einige Quellen sehen den RMET als Maß für allgemeine ToM und unterscheiden nicht zwischen der affektiven und kognitiven Komponente (121) (122).

Aufgrund der hier notwendigen Kernkompetenz, sich in den emotionalen Zustand einer anderen Person einzudenken, wird dieser Test aber auch spezifisch als Parameter für kognitive Empathie (bzw. affektive ToM) angesehen (123) (124) (125).

Als ein weiterer bewährter Test sei der *Faux pas story test* nach Stone et al, 1998 (126) genannt. In diesem wird von den ProbandInnen verlangt zu erkennen, wenn etwas Unangebrachtes gesagt wurde, also ein sogenannter Fauxpas begangen wird. Eine wichtige Kernkompetenz ist dabei das Eindringen in einen unangenehmen Gefühlszustand einer anderen Person – und ist somit eine valide Prüfung kognitiver Empathie (127).

### **1.2.3 Neurobiologie der kognitiven Empathie**

Bildgebende Studien konnten eine Reihe von Hirnarealen nachweisen, die an der ToM-Funktion beteiligt zu sein scheinen. Bereits zu Beginn des Jahrtausends konnte – verglichen mit dem Vorlesen von physischen Details (beispielsweise die Körpergröße einer Person) – beim Erzählen von mentalen Zuständen Anderer mittels fMRT eine ausgeprägte Aktivierung der temporoparietalen Junction (TPJ) nachgewiesen werden (128). Ebenso zeigte sich beim Ansehen von Geschichten und Cartoons, die für das Verständnis ToM-Fähigkeiten voraussetzten, eine höhere Aktivität im Areal des Precuneus & des medialen präfrontalen Cortex (129).

In den folgenden Jahren wurde in zahlreichen weiteren Hirnarealen eine Assoziation zur ToM gefunden. Beispielsweise sah man eine Korrelation zwischen einer verringerter ToM und einem kleineren Volumen der grauen Hirnmasse in den Bereichen des präzentralen & postzentralen Gyrus sowie des mittleren frontalen Gyrus (130).

Es folgten Erkenntnisse, nach denen ToM auch neuroanatomisch in einen kognitiven und affektiven Anteil getrennt werden konnte. Eine erhöhte Aktivität für affektive ToM (und somit kognitive Empathie) konnte im Bereich des ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) festgestellt werden (131), während die kognitive Komponente im dorsalen Teil des PFC (132) sowie im Bereich des mittleren frontalen und superioren temporalen Gyrus (133) überwiegt.

Für Empathie sah man ebenfalls Vielzahl von Hirnregionen involviert. In fMRT-Untersuchungen konnte bereits 2003 beim Beobachten & Imitieren emotionaler Zustände eine höhere Aktivierung im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (IFG), des superioren temporalen Cortex, der Insula und Amygdala gesehen werden (134) ebenso wie im anterioren cingulären Cortex (ACC) oder dem Cerebellum beim Beobachten schmerzhafter Tätigkeiten (135).

Weitere Studien konnten unterschiedliche Hirnregionen für kognitive und affektive Empathie beobachten (98) (136). Diese zeigten beispielsweise eine starke Zugehörigkeit der anterioren Insula zur affektiven Komponente, während für die kognitive die TPJ überwiegt (137) (138) (139) (140).

Eine weitere wichtige Region ist der Bereich des OFC (141), in dem eine größere kortikale Dicke mit besserer kognitiv-empathischer Leistung einhergeht (142).

Zudem zeigten sich ebenfalls hirnmorphologische Veränderungen, die mit dem RMET-Score und somit der kognitiv-empathischen Performance assoziiert sind. Unter anderem ergab sich ein niedrigerer Score bei reduziertem Amygdala- (143) (144) und TPJ-Volumen (145); ebenso wie eine verringerte Aktivierung im Bereich des vmPFC (146).

In VBM-Analysen konnte bei reduzierter grauer Substanz im Bereich des ventrolateralen PFC (als Teil des IFG) eine schlechtere RMET-Performance nachgewiesen werden (147) – umgekehrt korrelierte der Score positiv mit einem größeren Volumen im Bereich des Precuneus (148).

In der Summe ergab sich ein neuroanatomischer Fokus für kognitive Empathie in folgenden Regionen:

- Temporoparietale Junction (TPJ)
- Precuneus
- Inferiorer frontaler Gyrus (IFG)
- Amygdala
- ventromedialer präfrontaler Cortex (vmPFC)
- Orbitofrontaler Cortex (OFC)

Wichtig dabei ist zu beachten, dass diese Regionen nicht separiert für kognitive Empathie zu betrachten sind, sondern auch für weitere sozialneurowissenschaftliche Phänomene wie beispielsweise kognitive ToM (TPJ, Precuneus) (96) und affektiver Empathie (Amygdala) (149).

Gleichzeitig sind diese Hirnregionen für ebenso wichtige physiologische Funktionen wie Angst (Amygdala) (150) (151) oder die Sprachproduktion (IFG einschließlich Broca-Areal) zuständig (152).

### **1.3 Bisherige Erkenntnisse kognitiver Empathie bei Alkoholbezogenen Störungen**

#### **1.3.1 Selbstauskunft und Testung kognitiver Empathie bei alkoholbezogenen Störungen**

Bei einigen PatientInnen mit alkoholbezogenen Störungen konnte nachgewiesen werden, dass es mögliche Defizite bezüglich der Entschlüsselung basaler emotionaler Gesichtsausdrücke gibt (153) (154) und diese mit erhöhten interpersonellen Problemen einhergehen könnten (155).

Mit Hilfe des Empathy Quotient (EQ) wurde ein mögliches allgemein-empathisches Defizit bei Alkoholabhängigkeit nachgewiesen (156) (157).

Bezogen auf kognitive Empathie deutete sich im SPF-IRI an, dass alkoholabhängige PatientInnen einen niedrigeren Score im Vergleich zu Gesunden, aber auch ProbandInnen mit erhöhtem familiären Risiko vorweisen könnten (158). Allerdings gibt es auch gegenteilige Ergebnisse, die keinen signifikanten Unterschied im kognitiven Teil des IRI zeigen, sondern das Defizit vor allem auf der affektiv-empathischen Ebene sehen (159). Zur objektivierbaren Einschätzung kognitiv-empathischer Fähigkeiten diente eine Studie von Maurage et al, 2016, die mittels kleiner Filmausschnitte und einem dazugehörigen Fragebogen die unterschiedlichen ToM-Fähigkeiten von AD-PatientInnen untersuchte. Dort beobachtete man eine verringerte affektive ToM- (also kognitiv-empathische) Performance der Betroffenen (160). Auch im Faux pas – Test mit standardisierten Geschichten (126), zeigte sich bei AD-ProbandInnen signifikant schlechtere Ergebnisse ebenso wie in der RMET-Performance (161). Auch andere Studien konnten einen verminderten RMET-Score im Vergleich zu gesunden ProbandInnen nachweisen und deuteten somit auf mögliche kognitiv-empathische Defizite der PatientInnen (162) (163). Da bereits vorher Studien bei Kindern von alkoholabhängigen PatientInnen auf eine verminderte emotionale Verarbeitungsfähigkeit hinwiesen (164) (165), wurde dies explizit

auch für kognitive Empathie untersucht. Bei der Gegenüberstellung von gesunden ProbandInnen (nHR) sowie solchen mit erhöhtem familiären Risiko (HR) zeigten sich im RMET aber keine Unterschiede (166).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich bei einer akuten Alkoholintoxikation die kognitive-empathische Leistung im RMET-Test deutlich verschlechtert (167). Erol et al, 2016 konnten bei AD-PatientInnen, die seit 3 Wochen alkohol-detoxikiert waren, ein Defizit im Empathy Quotient sowie bei der zeitlimitierten Erkennung von Gesichtsemotionen nachweisen. Dieser Unterschied im Vergleich zu gesunden ProbandInnen konnte nach 3-monatiger Abstinenz als nicht mehr signifikant festgestellt werden – die empathischen Fähigkeiten besserten sich (168).

### **1.3.2 Hirnmorphologische Korrelationen zwischen alkoholbezogenen Störungen & kognitiver Empathie**

Um die Korrelation zwischen kognitiv-empathischer Fähigkeiten & alkoholbezogenen Störungen besser einschätzen zu können, wurden mehrere MRT-Untersuchungen durchgeführt.

Bei der Erkennung von bestimmten Gesichtsemotionen konnte bei HR-Jugendlichen (Durchschnitt circa 14,7 Jahre) eine geringere Amygdala-Konnektivität mit dem Gyrus frontalis superior im Vergleich zu nHR-Jugendlichen nachgewiesen werden (169).

Eine weitere Studie zeigte bei HR-Jugendlichen eine Anomalie in der Aktivierung des Precuneus und okzipitalen Cortex als Reaktion auf den fazialen Emotionsabgleich (170).

Bei jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter ca. 23 Jahre) zeigten HR-ProbandInnen eine unterschiedliche Gehirnaktivierung während des RMET im Vergleich zu nHR-Personen. Dabei sah man im fMRT, dass die HR-ProbandInnen eine signifikant verminderte BOLD-Reaktion im rechten, mittleren temporalen Gyrus und dem linken IFG vorweisen. (171).

Eine weitere fMRT-Studie - die ihren eigentlichen Schwerpunkt auf PatientInnen mit einer bekannten Schizophrenie setzte - untersuchte auch explizit bei 12 ProbandInnen mit AD (ohne Schizophrenie), die kognitiv-empathischen Fähigkeiten mittels eines modifiziertes RMETs. In der fMRT-Messung kam es zu verminderter Aktivität des rechten anterioren insulären Kortex während der Durchführung dieses RMET (172).

In einer anderen MRT-Studie wurde die kortikale Dicke bestimmter kognitiv-empathischer Hirnregion bei HR-, nHR- und AUD-ProbandInnen bestimmt. Dabei korrelierte eine

reduzierte kortikale Dicke im Bereich des IFG sowie des mittleren und superioren frontalen Gyrus mit einem niedrigen kognitiv-empathischen Score im SPF-IRI. Dazu konnten im Vergleich von AUD-Gruppe zu HR- und nHR-ProbandInnen eine verminderte Dicke im Bereich des superioren und medialen frontalen Gyrus sowie zum Precuneus festgestellt werden. Zwischen nHR und HR-ProbandInnen kam es zu keinen signifikanten, kortikalen Unterschieden.

Im SPF-IRI unterschieden sich die Gruppen signifikant in Bezug auf die kognitive Empathie Subskalen (FS und PT), aber nicht bei den affektiv-empathischen Subskalen (PD und EC). Allerdings wurden in dieser Studie kein Ausschluss von 11 PatientInnen mit antidepressiver Medikation (wie SSRI, SNRI, Johanniskraut oder trizyklischen Antidepressiva) (siehe Diskussion) durchgeführt (158).

### **1.3.3 Hypothesen dieser Studie**

Aufgrund der oben beschriebenen Erkenntnisse lauten unsere Hypothesen:

A) Eine schlechtere Leistung der AD-Gruppe im Fragebogen SPF-IRI mit Fokus auf die Bereiche FS und PT, die in der Summe als Maß für kognitive Empathie dienen

B) Ein verminderter RMET-Score der AD-PatientInnen

C) Eine verminderte Hirnmasse der AD-ProbandInnen in den für kognitive Empathie relevanten Regionen

D) Weitere himmorphologische Veränderungen der AD-Gruppe

E) Eine ausgeprägtere Schwere der Abhängigkeit (gemessen über ADS) könnte mit himmorphologischen Defiziten korrelieren

F) Signifikante Unterschiede zwischen nHR und HR-ProbandInnen in den oben genannten Hirnarealen

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Rekrutierung**

Für diese Studie wurden Daten von folgenden ProbandInnen ausgewertet und verglichen: PatientInnen mit einer Alkoholabhängigkeit (AD) nach DSM-IV (n=49); HR-ProbandInnen mit Verwandten 1. Grades, die an einer AD leiden, selbst aber nicht betroffen sind (n=44) und einer nHR-ProbandInnen, die nicht an einer AD leiden sowie keine alkoholabhängigen erstgradigen Verwandten haben (n=44).

Die Daten wurden an der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Deutschland) zwischen 2016 und 2019 im Forschungskonsortium der SysMedAlkoholism im Rahmen des Teilprojekts 10 (<https://www.sys-med.de/de/konsortien/sysmedalcoholism/tp-10/>) erhoben.

Zudem wurden die Daten, der in 2.3 stehenden Fragebögen sowie des MRTs, ebenfalls im Rahmen des Forschungskonsortiums SysMedAlkoholism ermittelt.

Um alkoholabhängige Personen für diese Studie zu rekrutieren, wurden TeilnehmerInnen eines früheren, abgeschlossenen Projekts (NGFN-PLUS, Teilprojekt 13) erneut angeschrieben und um eine erneute Teilnahme an der aktuellen Studie gebeten.

Zusätzlich wurden durch Werbung in unterschiedlichen Suchtberatungsstellen und Kliniken in Berlin weitere AD-PatientInnen rekrutiert. Sowohl HR- als auch nHR-ProbandInnen aus der Kontrollgruppe wurden über Annoncen, Flyer sowie über das Online-Portal *Ebay-Kleinanzeigen* rekrutiert.

Vor der Einladung der InteressentInnen zur Testung wurde ein telefonisches Vorab-Screening durchgeführt, um mögliche Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen.

### **2.2 ProbandInnen**

Nach einem Vorab-Screening wurden die TeilnehmerInnen im Alter zwischen 18-73 Jahren entweder der Gruppe der Alkoholabhängigen (AD), der HR-Gruppe der Angehörigen oder der nHR-Kontrollgruppe zugeordnet. Personen mit einer aktuellen Diagnose von Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, die sich einer Entzugsbehandlung unterzogen hatten und zum Zeitpunkt des Telefonscreenings seit mindestens sieben Tagen abstinent waren, wurden als alkoholabhängige TeilnehmerInnen berücksichtigt. Die

Einstufung als Verwandter 1. Grades erfolgte auf der Grundlage von Selbstauskünften. Es wurde dabei ermittelt, welche Person in der Familie alkoholabhängig ist bzw. war und ob die Diagnose einer Ärztin/eines Arztes, einer Psychiaterin/eines Psychiaters oder einer Psychologin/eines Psychologen vorlag. Wurde die Diagnose bejaht, erfolgte ein kurzes halbstrukturiertes Interview, – das Family History Assessment Module (173) - das eine Erkundung des alkoholbezogenen Verhaltens und der Probleme des betroffenen Familienmitglieds ermöglichte. Das Interview diente als zusätzliche Bestätigung der AD-Diagnose der verwandten Person. Die InteressentInnen für die gesunde Kontrollgruppe wurden ebenfalls nach den Ein- und Ausschlusskriterien befragt.

Als Ausschlusskriterien galten: (a) Anamnestische oder aktuelle psychiatrische Achse-1-Störung mittels eines strukturierten, klinischen Interviews für DSM-IV Achse-I-Erkrankungen (SCID-I) (174) mit Ausnahme von Missbrauch oder Abhängigkeit von Nikotin sowie früheren Einzelepisoden von Depression, Angststörung und Anpassungsstörung; (b) Gebrauch von psychotropen Substanzen im letzten Monat; (c) Missbrauch oder Abhängigkeit von anderen psychoaktiven Substanzen als Alkohol und Nikotin (entsprechend bei positivem Drogenscreening auf Opiate, Cannabinoide, Benzodiazepine, Barbiturate, Kokain, Amphetamine); (d) Körperliche Erkrankungen, die die zu untersuchenden Parameter beeinflussen könnten (z. B. psychoorganisches Syndrom); (e) fMRT-Kontraindikationen (z. B. metallische oder elektrische Teile im Körper, Klaustrophobie, Schwangerschaft); (f) unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache.

TeilnehmerInnen, die eines oder mehrere Kriterien erfüllten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Zudem wurde von uns ein weiterer Ausschluss von ProbandInnen mit Neuroleptika- und/oder Antidepressiva-Medikation durchgeführt.

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (EA1/052/09, Ethik-Kommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin). Nachdem sie eine mündliche und schriftliche Studienbeschreibung erhalten hatten, gaben alle TeilnehmerInnen ihre schriftliche Einwilligung gemäß der Deklaration von Helsinki ab.

## **2.3 Fragebögen und anamnestische Faktoren**

Im Rahmen der Studie erfolgten bei allen ProbandInnen die Überprüfung des IQs mittels eines Wortschatztestes von Schmitz & Metzler, 1992 (175). Zudem wurden die Anzahl der gesamten Ausbildungsjahre (Schulzeit und Weiter- bzw. Ausbildungszeit) sowie die

Anzahl der Ausbildungsjahre nach Schulabschluss erhoben, wobei wir uns nur auf den ersten Parameter konzentrierten. Bei AD-ProbandInnen erfolgte vor Durchführung des MRTs eine Befragung bezüglich der Abstinenztage.

Es erfolgte die Messung des Selbstauskunftfragebogens Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF-IRI) (110) mit 16 Elementen zur Ermittlung empathischer Fähigkeiten. Wir fokussierten uns, wie bereits bei 1.2.2.1 erwähnt, auf die Summe der Komponenten perspective-taking (PT) und fantasy (FS), um eine effektive Aussage über die kognitiv-empathische Selbsteinschätzung zu treffen.

Eine zusätzliche Testung der kognitiv-empathischen Fähigkeiten erfolgte mittels „Reading the Mind in the Eyes“ Test (RMET) (119) in dem anhand von 36 Augenpartien der jeweils korrekte emotionale Zustand zugeordnet werden muss. (Siehe auch 1.2.2.2)

Bei den AD-PatientInnen wurde außerdem der „Alcohol Dependence Scale“ (ADS) erhoben - ein quantitativer Index, für den Schweregrad der Alkoholabhängigkeit, der 25 Fragen enthält. Dieser umfasst mehrere Aspekte des Umfangs der Alkoholabhängigkeit wie die beeinträchtigte Kontrolle über den Alkoholkonsum, auffälliges Trinkverhalten, Toleranz, Entzugserscheinungen und zwanghaftes Trinken (176).

## **2.4 MRT - Analyse**

Die strukturelle neuronale Bildgebung wurde mit einem 3T-Ganzkörpertomographen (MAGNETOM Trio; Siemens, Deutschland) durchgeführt. Für jede Teilnehmerin/jeden Teilnehmer wurde ein hochauflösendes T1-gewichtetes anatomisches Bild mit einer dreidimensionalen, durch Magnetisierung vorbereiteten schnellen Gradientenechosequenz aufgenommen. (Repetitionszeit (TR) = 2,3 Sekunden, Echozeit (TE) = 3,03 Millisekunden, Neigungswinkel = 9 °, Schichtdicke = 1 mm, Voxelgröße = 1 9 1 9 1 mm, Field of View (FoV) = 256, und Matrix = 256 x 256) Die ProbandInnen wurden angewiesen, sich während des MRT-Scans ruhig zu verhalten, um den bewegungsbedingten Verlust an Datenqualität zu minimieren.

Es erfolgte eine MRT-Vorverarbeitung (sogenanntes Preprocessing). Die strukturellen Bilder wurden mit der Software SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) - einem Softwarepaket, das für die Ausführung in MATLAB (Version 7.8.0; The MathWorks, Natick, MA) entwickelt wurde - vorverarbeitet und analysiert.

Die MRT-Bilder im niftii-Format wurden in weiterer Folge mit CAT12 (Computational Anatomy Toolbox 12; C. Gaser, Structural Brain Mapping Group, Jena University Hospital, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>) analysiert, um eine sogenannte voxelbasierte Morphometrie (VBM durchzuführen. Ein Voxel (volumetrisches Pixel oder volumetrisches Bildelement) bezeichnet dabei ein dreidimensionales Analogon eines Pixels (177). Bei der voxelbasierten Morphometrie handelt es sich um ein computergestütztes, neuroanatomisches Verfahren bei dem durch einen voxelweisen Vergleich mehrerer Hirnbilder, Unterschiede in den lokalen Konzentrationen des Hirngewebes gemessen werden können (178).

### 2.4.1 Normalisierung und Glättung

Um eine solche VBM-Analyse durchzuführen, wurden die T1-Bilder auf den MNI-Raum zu normalisiert. Dabei handelt es sich um eine Methode, die alle Gehirnbilder der ProbandInnen auf ein Standard-Koordinatensystem anpasst („normalisieren“) um die Variabilität zwischen den ProbandInnen zu verringern und somit einen effektiven Vergleich zu ermöglichen (179) (180).

Zudem wurden die T1-Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert. Zur Qualitätsprüfung gehörte zusätzlich eine visuelle Inspektion der einzelnen Bilder aller ProbandInnen – mithilfe dieser konnten zwei ProbandInnen, die starke Verwacklungen aufwiesen, bereits im Vorhinein aus der Studie ausgeschlossen werden. Die weiteren Daten wurden einer Qualitätskontrolle unterzogen, indem die entsprechenden Berichtsdateien analysiert wurden, die CAT12 für jede Probandin/jeden Probanden bereitgestellt hatte. Die Ergebnisse belegen einen Durchschnittswert von „B“ (gut) für die Parameter: Auflösung (Resolution), Rauschen (Noise), Verzerrung (Bias) und gewichteter Durchschnitt (Weighted average).

Um die Vereinheitlichung der Gehirne der ProbandInnen weiter zu verbessern, erfolgt eine Glättung der MRT-Bilder – das sogenannte „Smoothing“. Dies findet durch ein „Verwischen“ mithilfe einer Gauss-Filtermaske (Kernel genannt) statt.

Im Glättungsprozess erhalten die Voxel den durchschnittlichen Anteil der grauen Substanz aller Voxel in der Nähe. Der Bereich dieser Nähe wird durch den Kernel bestimmt. Für eine genauere Schätzung der Unterschiede im Volumen der grauen Substanz in kortikalen Regionen hat sich dabei ein FWHM (entspricht einem Maß für die Verteilung der gewichteten Voxel innerhalb des Kernels) von 8 mm als besser erwiesen als andere

Kernelgrößen (181).

Vor der statistischen Analyse wurde das totale intrakranielle Volumen (TIV) automatisch von CAT12 für jede Probandin/jeden Probanden erfasst, um als Kovariate zur Korrektur der unterschiedlichen Hirngrößen der ProbandInnen verwendet zu werden.

## 2.4.2 Regions of interest (ROI)

Zudem führten wir eine sogenannte ROI-Analyse durch. Diese bezeichnet eine spezifischere Untersuchung bestimmter neuroanatomischer Regionen, die auf Grundlage ihrer zytoarchitektonischen Struktur (z. B. Brodmann-Areale) oder anatomischer Orientierungspunkte wie Sulci in verschiedene Bereiche eingeteilt werden können (182). Dies dient zur Kontrolle des Fehlers vom Typ I durch Begrenzung der Anzahl der statistischen Tests auf einige wenige Regionen sowie zur Durchführung einer selektiven Analyse der relevanten Hirnregionen (183).

Auf der Grundlage früherer Studien konzentrierten wir unsere Analysen auf Hirnareale, die eng mit kognitiver Empathie in Verbindung stehen. (Siehe 1.2.3.) A-priori-ROIs für die Maskierung und Small-Volume-Korrekturen wurden mithilfe eines MATLAB-Skripts aus dem Neuromorphometrics-Atlas (<https://www.neuromorphometrics.com/>) generiert.

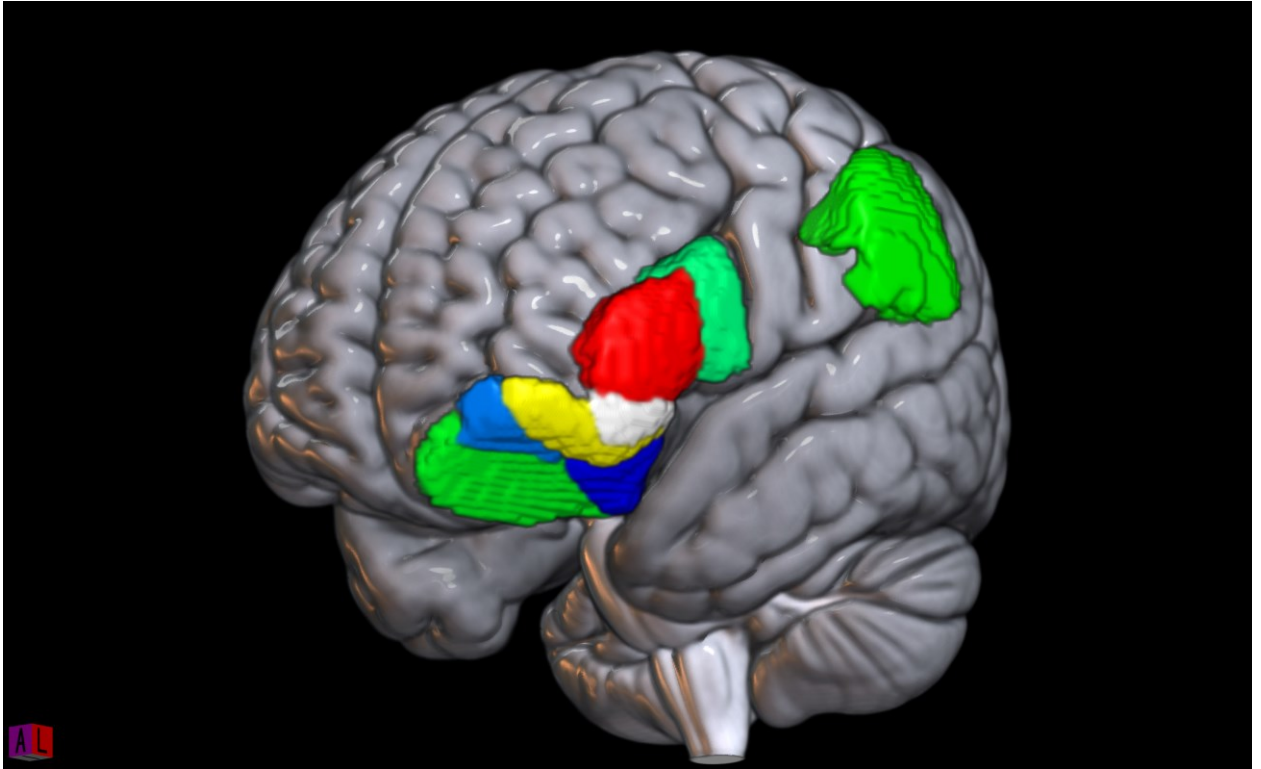
Einzelne unilaterale anatomische Beschriftungsmasken wurden erstellt für (a) Amygdala; (b) IFG aufgeteilt in einen opercularen, orbitalen und triangularen Anteil; (c) Gyrus supramarginalis für die TPJ; (d) Precuneus und (e) OFC aufgeteilt in einen anterioren, posterioren, lateralen und medialen Anteil – wobei der mediale Anteil des OFC hier deckungsgleich mit dem vmPFC gesehen werden kann (184). Diese wurden anschließend mit der ImCalc-Funktion in SPM 12 zu einer großräumigen ROI-Maske zusammengeführt. (Siehe Abbildung 4 und Abbildung 5)

Um zu vermeiden, dass signifikante Ergebnisse aufgrund von verrauschten Signalen entstehen, führten wir wie im CAT12-Manual vorgeschlagen eine Anpassung des Schwellenwerts (=Mindestanzahl der Voxel) (auch extent threshold genannt) durch. Dafür erfolgte zuerst eine Analyse (ohne Angabe dieser Voxelmandestanzahl), bei der uns CAT12 eine empirisch ermittelte Ausdehnungsschwelle angab. Anschließend erfolgte diese Analyse nur mit diesem angepassten Wert. Die Peak-Voxel, die sich zwischen den Gruppen signifikant unterschieden, wurden in den Koordinaten des Montreal Neurological Institute (MNI) angegeben.

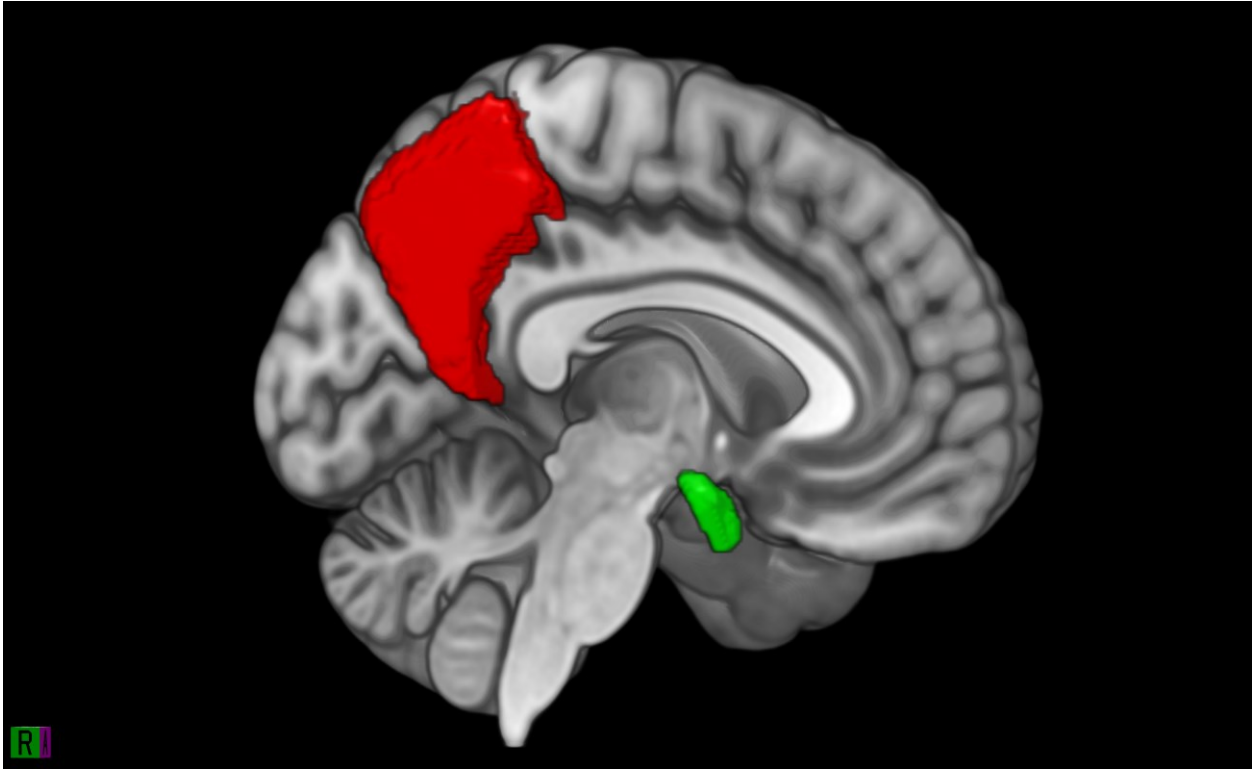
Danach wurde aufgrund der Random-Feldtheorie (RFT) eine FWE-Anpassung (familywise

error rate) durchgeführt – eine statistische Methode zur Evaluation eines Fehlers 1. Grades mit einem Wert von  $p < 0,05$  (185).

Die Darstellung dieser Regionen erfolgte in dieser Studie mittels des Bilddarstellungsprogramms MRICroGL (<https://www.nitrc.org/projects/mricrogl>).



**Abbildung 4**  
ROI-Maske kognitiv-empathischer Hirnregionen in Neuromorphometrics  
(von anterolateral)



**Abbildung 5**  
ROI-Maske kognitiv-empathischer Hirnregionen in Neuromorphometrics im Saggitalschnitt  
(von medial)

## **2.5 Datenanalyse**

Die statistische Analyse wurde mittels der Software SPSS (Version 27; SPSS Inc., Chicago, IL (USA)) durchgeführt. Mithilfe dieser erfolgte die Darstellung der demographischen Daten der einzelnen Gruppen. Durch Boxplots wurden vor der Hauptanalyse für die einzelnen Parameter Ausreißer identifiziert, die mehr als den 1,5-fachen Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt sind. Dies diente der Erfüllung der Voraussetzungen für die Hauptanalyse.

Anschließend kam es zu Gruppenvergleichen dieser Daten mittels der statischen Methode einer ANOVA. In der Varianzanalyse konnten signifikant unterschiedliche demographische Daten nachgewiesen werden (siehe 3.1), weswegen eine erweiterte Analyse nach Schneider et al, 2015 (186) vorgenommen wurde. Diese beinhaltete die Durchführung einer ANCOVA mit den demographischen Daten als Kovariaten zur Einschätzung der Überlagerung der für uns relevanten Empathie-Parameter (SPF-IRI-KE und RMET). Anschließend erfolgte eine ANOVA, einschließlich Bonferroni-korrigierter post-hoc Test, ohne diese Kovariaten zur Evaluierung des Effekts auf SPF-IRI-KE und

RMET durch die Diagnose. Als statistisch signifikant wurde dabei stets ein p-Wert von  $<0,05$  erachtet.

Die statistische Analyse der Bildgebung erfolgte, wie bereits in 2.4 erwähnt, mithilfe der voxelbasierten Morphometrie durch CAT12 – unter smoothing, einem angepasstem extent threshold sowie der Korrektur mittels der Small-Volume-Funktion. Der statistisch signifikante Wert betrug FWE-korrigiert stets  $p_{FWE} <0,05$  – wobei dieser für das Peak-Voxel in SPM12 angegeben wird.

Nach der ROI-Analyse (siehe 2.4) wurde zudem die explorative Analyse des gesamten Gehirns (sogenanntes Wholebrain) getätigt, um weitere Unterschiede in der grauen Substanz in allen Hirnregionen zu untersuchen. Die Gruppenvergleiche zwischen nHR, HR und AD erfolgten mittels ANCOVA; die Korrelationsanalysen wurde mittels multipler Regressionen für den Parameter RMET für alle einzelnen Gruppen und ADS für die AD-PatientInnen durchgeführt. Dabei wurde stets auf das totale intrakranielle Volumen (TIV), Alter und Geschlecht kontrolliert.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 ProbandInnen – Charakteristika und Ergebnisse der Fragebögen

Die demografischen Daten – einschließlich Geschlechterverteilung, Alter, IQ, Anzahl der Ausbildungsjahre, RMET-Score und SPF-IRI-Scores aller ProbandInnen sowie das ADS-Ergebnis sind in der Tabelle 1 zu finden.

	Diagnose								
	nHR			HR			AD		
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Geschlecht weiblich	17			30			12		
männlich	27			14			37		
Alter		40,61	10,25		36,57	12,26		48,88	11,36
Ausbildungsjahre		16,81	3,81		16,22	3,88		15,34	3,01
IQ-Wert (WST)		107,02	10,22		102,66	10,77		106,65	10,31
SPF-IRI FS		8,55	3,38		9,07	3,14		8,59	3,06
SPF-IRI EC		9,82	2,58		10,14	2,28		9,63	2,54
SPF-IRI PT		10,64	2,67		10,36	1,95		9,84	2,11
SPF-IRI PD		5,36	2,46		5,45	2,38		7,08	2,98
SPF-IRI - KE		19,18	4,89		19,43	4,32		18,43	4,31
RMET-Score		25,00	3,86		24,55	4,22		22,51	4,75
ADS		NA	NA		NA	NA		18,90	9,29

**Tabelle 1**  
**Demographische Daten**

nHR=Gesunde ProbandInnen; HR=Risiko-ProbandInnen; AD=Alkoholabhängige ProbandInnen; SD = Standardabweichung; NA= nicht angegeben; Ausbildungsjahre=Anzahl der Jahre in Schule+Ausbildung; WST = Wortschatztest; SPF-IRI= Saarbrückener Persönlichkeitsfragebogen - Interpersonal Reactivity Index; FS = fantasy; EC = empathic concern; PT = perspective taking; PD = personal distress; KE = Kognitive Empathie (Summe aus FS + PT); RMET = Reading the mind in the eyes Test; ADS = Alcohol dependence scale

Mit Hilfe eines Boxplots wurden vor der Hauptanalyse für Alter, IQ nach WST, SPF-IRI-KE, RMET und ADS (für AD-PatientInnen) Ausreißer identifiziert und aus den weiteren Analysen entfernt. Bei der Abstinenzdauer der AD-Gruppe konnte eine Vielzahl an Ausreißer im Boxplot identifiziert werden, weswegen dieser Parameter für die weiteren statistischen Analysen nicht berücksichtigt wurde.

Bei Prüfung der Normalverteilung von Alter, IQ, SPF-IRI-KE, RMET und ADS (bei der

AD-Gruppe) mittels Shapiro-Wilk-Tests konnten wir für fast alle Gruppen in allen Parametern keine Signifikanz messen ( $p > 0,05$ ) – lediglich das Alter in der HR-Gruppe ( $p = 0,01$ ) sowie SPF-IRI-KE bei den nHR-ProbandInnen ( $p = 0,03$ ) zeigten einen signifikanten Wert. In Anbetracht der ProbandInnen-Anzahl pro Gruppe von  $n \geq 44$  (also deutlich mehr als  $n=30$ ) können wir aber von einer Normalverteilung der einzelnen Parameter ausgehen.

Zudem wurde ein Chi-Quadrat-Test zur Untersuchung der Verteilung des Geschlechts zwischen den Gruppen und eine einseitige ANOVA zur Untersuchung von Alter, IQ und Ausbildungsdauer durchgeführt. Das Geschlecht der TeilnehmerInnen war in den drei Gruppen ungleichmäßig verteilt ( $\chi^2(2, N = 137) = 18,57, p < 0,001$ ). Die durchgeführten Varianzanalysen für die demographischen Daten ergaben ebenfalls signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter. ( $F(2,134) = 14,39, p < 0,001$ ).

Hingegen war für die Parameter IQ nach Wortschatztest ( $F(2,134) = 2,39, p = 0,096$ ) und der Dauer der Bildungsjahre (Schulzeit + Ausbildungsdauer) ( $F(2,134) = 2,00, p = 0,139$ ) keine signifikante Diskrepanz zu messen.

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p-Wert
Geschlecht ( $\chi^2$ ) *	/	2	/	18,57	< ,001
Alter *	3690,52	2	1845,26	14,39	< ,001
Ausbildungsjahre	51,11	2	25,55	2,00	,139
IQ-Wert (WST)	520,09	2	260,05	2,39	,096

**Tabelle 2**  
**Chi<sup>2</sup> und ANOVA der demographischen Daten – Zwischen den Gruppen (nHR, HR und AD)**

WST=Wortschatztest, df= Freiheitsgrade; \*=signifikant

Um dem Problem der unterschiedlichen Mittelwerte bei Alter und Geschlecht zu begegnen und um die Power der Studie in weiterer Folge zu erhalten, erfolgte das statistische Vorgehen nach Schneider et al, 2015 (186).

Zur Überprüfung, ob mögliche SPF-IRI-KE- und RMET-Differenzen durch die Gruppen beeinflusst oder diese Effekte von den Kovariaten überlagert werden, erfolgte eine Analyse, in der Alter, Geschlecht und IQ als Kovariaten beinhaltet sind. Dabei wurde die kontinuierlichen, unabhängigen Variablen Alter und IQ der jeweiligen ProbandInnen um ihren Gruppen-internen Mittelwert zentriert.

Anschließend erfolgte die Durchführung zweier ANCOVAs für RMET und für SPF-IRI-

KE, die die Kovariaten Alter, IQ und Geschlecht beinhalteten.

Um die Voraussetzung dieser statistischen Methode zu erfüllen, erfolgte eine Prüfung der Homogenität der Varianzen und der Regressionssteigungen, um einen Fehler zweiter Art zu verhindern. Dabei zeigten sich bei Prüfung der Homogenität der Regressionssteigungen in beiden ANCOVAs (jeweils für RMET und SPF-IRI-KE) sowohl für die Interaktionsterme zwischen Diagnose\*Alter ( $p > 0,05$ ), Diagnose\*IQ ( $p > 0,05$ ) sowie Diagnose\*Geschlecht ( $p > 0,05$ ) keine signifikanten Unterschiede. Ebenso konnte für beide ANCOVAs bei der Überprüfung der Varianzhomogenität mittels Levene-Test kein signifikantes Ergebnis ( $p > 0,05$ ) ermittelt, weswegen wir die Gleichheit der Varianzen annehmen können. (Tabelle im Appendix)

In der anschließend durchgeführten RMET-ANCOVA zeigte sich - kontrolliert für die genannten Kovariaten - die Diagnose bzw. Gruppe als signifikanter Faktor für den RMET-Score. ( $F(2,130) = 4,08$ ;  $p = 0,02$ ;  $\eta^2 = 0,059$ ),

Gleichzeitig ist anzumerken, dass in diesem Modell das Geschlecht sich nicht als signifikant erwies ( $F(1,130) = 0,025$ ;  $p = 0,88$ ;  $\eta^2 < 0,00$ ), während Alter ( $F(1,130) = 7,828$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,057$ ) und IQ ( $F(1,130) = 4,43$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta^2 = 0,033$ ) einen Effekt bezüglich der RMET-Performance zeigten.

Im nächsten Schritt nach Schneider et al, 2015 (186) erfolgte die Durchführung einer ANOVA mit RMET als abhängige Variable ohne diese Kovariaten. In dieser zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Effekt durch die Diagnose ( $F(2,134) = 4,459$   $p = 0,13$ ). (Tabelle 3)

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte dabei einen signifikanten Unterschied zwischen der nHR- und AD-Gruppe ( $p_{\text{Bonferroni}} = 0,019$ ) während dieser Test zwischen nHR & HR, aber auch zwischen HR und AD-ProbandInnen nicht signifikant war. (Beide  $p_{\text{Bonferroni}} > 0,05$ ) (Tabelle 4)

Für den kognitiv-empathischen Teil des SPF-IRI (SPF-IRI-KE) führten wir das gleiche statistische Verfahren aus - eine ANCOVA mit den Kovariaten Alter, IQ und Geschlecht. Hier zeigte sich, dass die Diagnose bzw. die Gruppe kein signifikanter Parameter für den SPF-IRI-KE-Score ( $F(2,130) = 0,111$ ;  $p = 0,895$ ;  $\eta^2 = 0,002$ ) ist. Im gleichen Modell wurde für diesen kognitiv-empathischen Fragebogen keine Signifikanz für das Alter ( $F(1,130) = 0,109$ ;  $p = 0,742$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ) festgestellt. Hingegen zeigten IQ ( $F(1,130) =$

17,269;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,117$ ) und Geschlecht ( $F=(1,130)=4,342$ ;  $p=0,039$ ;  $\eta^2 =0,032$ ) einen signifikanten Effekt.

In der hier anschließend durchgeführten ANOVA ohne Kovariaten konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Diagnose/Gruppe auf den SPF-IRI-KE-Score ( $F(2,134) = 0,632$ ;  $p = 0,533$ ) nachgewiesen werden. (Tabelle 3) Da kein Gruppenunterschied zu erkennen war, ist entsprechend auch ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test nicht notwendig.

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p-Wert
RMET	165,66	2	82,83	4,46	,013*
SPF-IRI-KE	25,65	2	12,82	,63	,53

**Tabelle 3**

**ANOVA der Empathie-Parameter**

RMET = Reading Mind in Eyes; SPF-IRI-KE = kognitiv-empathischer Teil des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen -Interpersonal Reactivity Index; df= Freiheitsgrade \*=signifikant

		N	Mittelwert	SD	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	
						Untergrenze	Obergrenze
RMET	nHR *	44	25,00	3,86	,58	23,83	26,17
	HR	44	24,55	4,22	,64	23,26	25,83
	AD *	49	22,51	4,75	,68	21,15	23,87
SPF-IRI-KE	nHR	44	19,18	4,89	,74	17,69	20,67
	HR	44	19,43	4,32	,65	18,12	20,75
	AD	49	18,43	4,31	,66	17,19	19,67

**Tabelle 4**

**Daten der ANOVA der Empathie-Parameter im Gruppenvergleich**

RMET = Reading Mind in Eyes; SPF-IRI-KE = kognitiv-empathischer Teil des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen -Interpersonal Reactivity Index; nHR=Gesunde ProbandInnen; HR=High-risk-ProbandInnen; AD=Alkoholabhängige ProbandInnen; N = Anzahl der ProbandInnen pro Gruppe; SD = Standardabweichung; Std.-Fehler = Standardfehler; \* = RMET in Bonferroni post-hoc-Test signifikant bei  $nHR > AD$  ( $p_{Bonferroni}=0,019$ )

## 3.2 VBM-Analyse

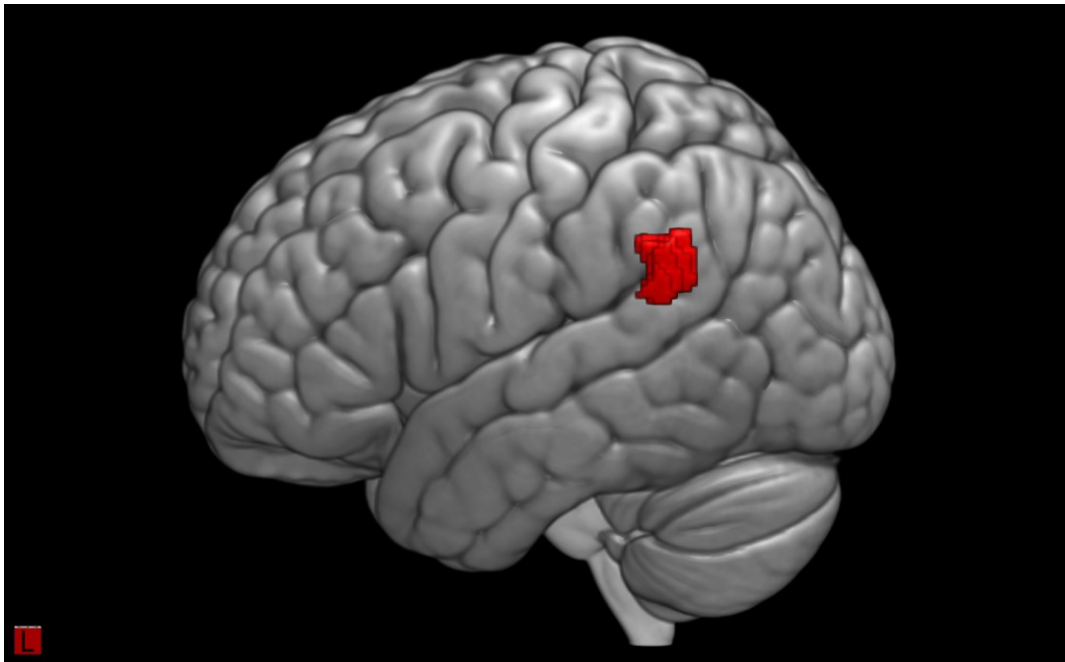
### 3.2.1 VBM-Gruppenvergleiche

In der durchgeführten Analyse, kontrolliert für Alter, Geschlecht und TIV, konnte mittels ROI-Maske ein genereller, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Bereich des linken Gyrus supramarginalis (GSM) festgestellt werden ( $k=199$ ;  $F=11,62$ ;  $p_{FWE} = 0,046$ ).

Um zu analysieren zwischen welchen Gruppierungen diese Differenz vorliegt, wurden die einzelnen Gruppen miteinander verglichen.

Im Vergleich zwischen nHR-Gruppe und den AD-PatientInnen zeigte sich ein Cluster, dass über den linken GSM hinaus auch in die Nachbarregion des linken superioren temporalen Gyrus (GTS) erstreckt und somit auch die TPJ umfasst. (siehe Abbildung 6) Dieses Cluster hat eine Voxelanzahl von  $k=622$ . Für den linken GSM weist es einen  $p_{FWE} < 0,005$  und linken GTS einen fast signifikanten Wert von  $p_{FWE} = 0,07$  auf. (siehe Tabelle 5) Zwischen HR und AD-ProbandInnen war derselbe signifikante Unterschied in dieser Region nicht zu erkennen. Zwar zeigten weitere ROI-Vergleiche zwischen HR und AD-Gruppe Unterschiede im Bereich des rechten Precuneus – allerdings weisen diese keine signifikanten  $p_{FWE}$ -Wert auf. ( $k = 122$ ;  $T = 3,66$ ;  $p_{FWE} = 0,21$ ) Auch nHR und HR-ProbandInnen konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede vorweisen.

In der Wholebrain-Analyse zeigte sich lediglich – ähnlich wie oben erwähnt - ein signifikanter Unterschied zwischen nHR und AD im linken GSM ( $k=1088$ ;  $T=4,81$ ;  $p_{FWE} = 0,038$ ). In allen anderen neuroanatomischen Regionen in diesem Vergleich sowie den anderen Gruppenvergleichen (nHR und HR; HR und AD) sah man keine signifikanten Differenzen.



**Abbildung 6**

Rot = Cluster im Bereich der linken TPJ bei Vergleich zwischen nHR > AD-Gruppe (ROI)

Region	T	k	p <sub>FWE</sub>	MNI		
				x	y	z
Li. GSM	4,81	622	0,0047	-61,5	-52,5	33
Li. GTS	4,02		0,07	-61,5	-49,5	19,5

**Tabelle 5**

**VBM-Vergleich: non-High-Risk > Alkoholabhängige**

Li = Links; GSM = Gyrus supramarginalis; GTS = Gyrus temporalis superior; k = Voxelanzahl; MNI einschl. x,y,z = Koordinaten des Montreal Neurological Institute; p<sub>FWE</sub> = p-Wert angepasst an family wise error

### 3.2.2 VBM Korrelationen

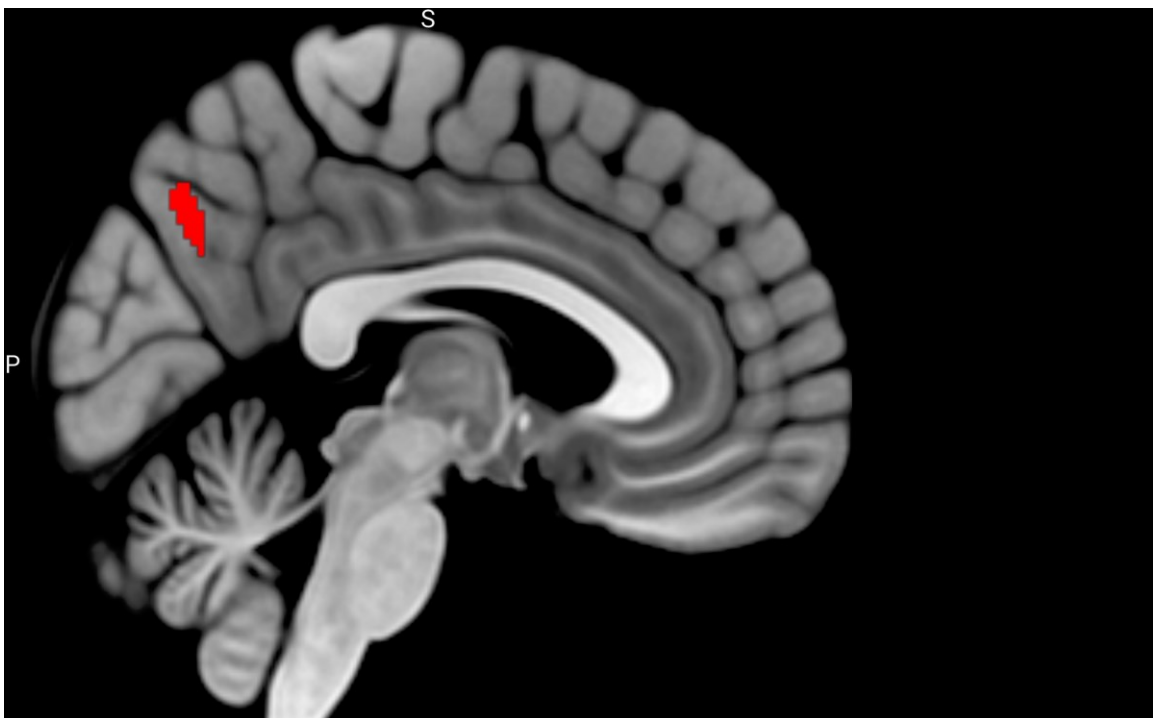
In den durchgeführten Regressionsanalysen zeigte sich lediglich für die HR-ProbandInnen eine positive Korrelation zwischen RMET-Score und dem linken Precuneus (p<sub>FWE</sub> = 0,024). (siehe Tabelle 6 und Abbildung 7)

Dies war der einzige signifikante Korrelationswert sowohl für die ROI- als auch für die Wholebrain-Analysen. Zwar präsentierten sich beispielsweise in der AD-Gruppe auch Cluster im Bereich des rechten Precuneus, die mit dem RMET-Score korrelieren und

deuteten somit auf eine Tendenz in diese Richtung – allerdings konnten diese nicht die notwendige Signifikanz erreichen ( $k=192$ ;  $T=4,08$ ;  $p_{FWE} = 0,14$ ) Die im Gruppenvergleich (siehe 3.2.1) nachgewiesene verminderte Voxelzahl der AD-Gruppe im Bereich der linken TPJ korreliert in den Regressionsanalysen nicht mit dem RMET-Score.

Auch für den ADS-Score in dieser Gruppe konnte keine signifikante neuroanatomische Korrelation festgestellt werden.

In der nHR-Gruppe zeigte sich kein einziger  $p_{FWE}$ -Wert unter 0,05 und somit auch keine Korrelation zwischen RMET und TPJ.



**Abbildung 7**  
 Rot = mit RMET-Score korrelierendes Cluster des linken Precuneus in HR-Gruppe  
 (Ansicht von medial)  
 S = sagittal, P = posterior

Region	T	k	$p_{FWE}$	MNI		
				x	y	z
Li. Precuneus	4,87	366	0,024	-3	-67,5	40,5

**Tabelle 6**  
**VBM-Korrelation mit RMET-Score bei High-Risk-Gruppe**  
 Li= Links; k = Voxelanzahl; MNI einschl. x,y,z = Koordinaten des Montreal Neurological Institute;  $p_{FWE}$  = p-Wert angepasst an family wise error

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Diese Diplomarbeit beschäftigte sich mit den kognitiv-empathischen Fähigkeiten bei alkoholabhängigen PatientInnen (AD) und ProbandInnen mit genetischer Vorbelastung (HR) sowie einer Kontrollgruppe (nHR). Dabei wollten wir mittels verschiedener Methoden die kognitive Empathie überprüfen und untersuchten diese mittels Selbstauskünften (SPF-IRI), einer bewährten Testung (RMET) sowie einer Analyse der dafür relevanten neuroanatomischen Regionen.

Dabei konnte nachgewiesen werden, dass bezüglich der eigenen Einschätzung mittels des SPF-IRI keine Differenzen zwischen den Gruppen zu erkennen sind. Jedoch zeigte sich im RMET, dass die AD-PatientInnen im Vergleich zur nHR-Gruppe Defizite aufweisen. Folglich deutet dies auf eine mögliche Diskrepanz zwischen Selbsteinschätzung und objektiver Testung in Bezug auf kognitive Empathie.

Außerdem konnte bei alkoholabhängigen ProbandInnen in den für kognitive Empathie relevanten Hirnregion in Form der TPJ ein neuroanatomischer Volumenverlust festgestellt werden. In der HR-Gruppe konnte eine Korrelation des RMET-Scores mit dem linken Precuneus nachgewiesen werden.

Entgegen unserer Hypothesen konnten wir innerhalb dieser Studie keine neuroanatomische Korrelation zur Schwere der Abhängigkeit (ermittelt über ADS) feststellen. Im Allgemeinen zeigten sich, verglichen mit anderen Studien, wenige neuroanatomische Defizite der AD-PatientInnen. Auch sah man entgegen unseren Erwartungen keine relevanten Differenzen zwischen den nHR und HR-Gruppe – weder im SPF-IRI, dem RMET noch in der Neuroanatomie.

### **4.2 Selbstauskunft und Testung**

Die Tatsache, dass es in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede im SPF-IRI-KE, sich aber im RMET ein Defizit der AD-Gruppe zeigte, kann von mehreren Faktoren erklärt werden.

Einige Quellen lieferten Hinweise für eine allgemeinen, signifikant schlechtere Performance der AD-PatientInnen bei Selbstauskunftsfragebögen bezüglich Empathie

(156) (157) (187). Dies wird von anderen Quellen spezifiziert und von einem Defizit im Bereich affektiver Empathie in Selbstauskunftsfragebögen berichtet (159). Auch in einer weiteren Studie, die sich mit PatientInnen mit Mehrfachabhängigkeit (62% mit AD) auseinandersetzt, wird eine erhaltene kognitive Komponente bei verminderter affektiver Empathie geschildert (188). Andere Daten hingegen deuten auf mögliche spezifische Nachteile von AD-ProbandInnen im kognitiv-empathischen Teil des IRI hin (189). In der Summe zeigen sich folglich zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Im Gegensatz dazu zeigten sich bei der Testung kognitiver Empathie mittels „Reading mind in the eyes Test“ (RMET) konstantere Ergebnisse. So deuteten mehreren Studien auf eine signifikant schlechtere Performance der AD-Gruppe (161) (162) (163) (172).

Erwähnenswert ist hierbei, dass in diesen Studien eine Abstinenz von durchschnittlich 30 Tagen oder weniger gegeben war. Matyassy et al, 2006 zeigten, dass zwischen gesunden ProbandInnen und AD-PatientInnen mit einer Abstinenz von über 6 Monaten keine signifikanten Abweichungen im RMET-Test nachzuweisen sind (190). Stavro et al, 2013 hingegen berichten in ihrer Meta-Analyse auch bei längerer Abstinenzdauer (2-12 Monate) von möglichen kognitiven Defiziten bei AD-PatientInnen berichten (191).

Foisy et al, 2007 konnten bei einer AD nach 3-monatiger Abstinenz den Verbleib sozio-kognitiver Defizite beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken feststellen, (192) während für die gleiche Dauer eine erhebliche Besserung der selbstwahrgenommenen Empathie (gemessen mit EQ) bei Erol et al, 2016 festgestellt wurde (168). Diese gegenteilige Erkenntnis – bessere Selbsteinschätzung bei schlechterer objektiver Testung - stimmt mit unseren Ergebnissen überein. Allerdings muss man beachten, dass unsere Studie die Dauer der Abstinenz in den Analysen nicht einbezogen hat.

Gleichzeitig deckt sich dies auch mit den Resultaten von Thoma et al, 2013 (161) – welche keine Differenzen im SPF-IRI-KE sahen, dafür aber sehr wohl im RMET. Die auf den ersten Blick widersprüchliche Aussage – also die Diskrepanz zwischen Selbstauskunft und Testung – kann mit einer möglichen beeinträchtigten Metakognition bei einer AD erklärt werden (193). Ein dahingehendes Defizit könnte bei diesen PatientInnen häufiger vorkommen (194). Dabei ist Metakognition als das Nachdenken über die eigenen kognitive Prozesse definiert (195) und ist u. a. wichtig für adäquates Sozialverhalten (196) und Problemlösungskompetenzen (197) .

In Schmidt et al, 2017 (158) wird ebenfalls von widersprüchlichen Ergebnissen berichtet. So weisen ProbandInnen mit einem höheren PT-Score eine niedrige kortikale Dicke auf. Die Autoren führen dies auf eine verminderte kortikale Dicke in den neuroanatomisch

relevanten Hirnregionen des „kognitiven Kontrollnetzwerks“ (198) zurück, die in weiterer Folge zu einer beeinträchtigten Selbsteinschätzung der eigenen Fähigkeiten führen könnte. Thoma et al, 2013 (161) erklärten die bei Ihnen ebenfalls festgestellte Diskrepanz mit einer möglichen Komorbidität der Major Depression und den entsprechenden kognitiven Einschränkungen der PatientInnen. Allerdings konnten wir die Major Depression bereits im Vorhinein ausschließen. (siehe 2.2 und 4.4)

Auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie steht eine verzerrte Selbstwahrnehmung im IRI zur Debatte (199). Bei neurodegenerativen Erkrankungen konnte man diesen Bias ebenfalls feststellen und vermutet eine Überschätzung des *empathic concern* – also die Neigung zu „fremd-orientierten“ Gefühlen wie Mitleid (200).

Einige neuropsychiatrische PatientInnen scheinen dazu zu tendieren ihre eigenen positiven Eigenschaften (wie es beispielsweise Empathie ist) falsch einzuschätzen (201) während sie zusätzlich unter einer Beeinträchtigung ihrer Metakognition leiden könnten (202).

Mögliche Konsequenzen bei ungenauen Einschätzungen des Sozialverhaltens könnten weitreichend sein - ausgeprägte soziale Fähigkeiten führen zum Aufbau von persönlichen Beziehungen; dahin gehende Beeinträchtigungen hingegen möglicherweise zu sozialer Ablehnung und Isolation (203).

Gleichzeitig weisen AD-PatientInnen, die mehr soziale Unterstützung erhalten, ein höheres subjektives Wohlbefinden auf, was mit besseren Behandlungsergebnissen verknüpft sein könnte (204). Ebenso wirkt sich ein größeres soziales Netzwerk positiv auf die Abstinenzdauer aus (205) wie auch auf die Behandlungsweiterbetreuung der PatientInnen (206). Dies wiederum könnte zu einem verminderten Alkoholkonsum führen (207).

Zudem können tiefe Freundschaften sowie ein ausgeprägtes familiäres Netzwerk sich positiv auf die Remissionsdauer auswirken (208) und unterstreichen somit die Tragweite der beschriebenen Erkenntnisse.

Aber auch unabhängig von einer verzerrten Selbstwahrnehmung sind die möglichen Konsequenzen einer objektiv nachweisbaren Schwäche kognitiv-empathischer Fähigkeiten bedeutsam. Ein niedriger RMET-Score kann mit erhöhter Einsamkeit einhergehen (209) sowie mit einem kleineren sozialen Netzwerk (210). Im Allgemeinen scheint eine beeinträchtigte adäquate Erkennung von Emotionen anderer Personen zu weitreichenden sozialen Problemen führen zu können (211). Zudem wurde beobachtet, dass bei AUD-PatientInnen, die einen Rückfall erlitten oder/und die Behandlung abgebrochen hatten, zu Beginn der Behandlung schlechtere Leistungen bei der Erkennung von Gesichtsemotionen

vorwiesen, verglichen mit AUD-PatientInnen, die die Behandlung abgeschlossen hatten (212).

Außerdem konnten wir in unserer Studie keinen schlechteren RMET-Score der HR-Gruppe nachweisen. Damit reihen wir uns mit der Erkenntnis ein, dass kognitiv-empathische Defizite bei HR-ProbandInnen nicht im Vorhinein, sondern erst mit der Entwicklung einer AUD bzw. AD einhergehen könnten (166).

Es ist auch möglich, dass Probleme in der sozialen Kognition von AD-PatientInnen, die eine positive Familienanamnese haben, die direkte Konsequenz eines übermäßigen Alkoholkonsums selbst sein könnten (167), in weiterer Folge zu dieser Erkrankungen führen und (wie oben erwähnt) durch Isolation und soziale Ablehnungen krankheitserhaltend wirken könnten.

Aufgrund unserer Erkenntnisse aus dieser Studie vermuten wir, dass es sich bei dieser Diskrepanz zwischen Selbstwahrnehmung und Testung der kognitiv-empathischen Fähigkeiten um ein mögliches Merkmal der Alkoholabhängigkeit (bzw. AUD) handeln könnte – dies gilt es in zukünftigen Forschungsfragen zu untersuchen. Ein objektives kognitiv-empathisches Defizit von AD-PatientInnen scheint eine mögliche Erscheinung innerhalb dieser Erkrankung sein zu können.

Des Weiteren möchten wir weitere Implikationen für zukünftige Forschungsfragen anstoßen, die sich mit kognitiv-empathischen Fähigkeiten im Verlauf der Abstinenzdauer auseinandersetzen, da dahingehend die Datenlage noch sehr dünn ist.

Zudem gilt es zu untersuchen, ob erhöhter Alkoholkonsum bei HR-PatientInnen mit einem stärkeren kognitiv-empathischen Defizit im Vergleich zur Normalbevölkerung einhergeht.

### **4.3 Bildgebung**

Unsere Studie liefert Hinweise, dass AD-ProbandInnen neuroanatomische Unterschiede in den für kognitive Empathie relevanten Hirnregionen vorweisen könnten. Das oben beschriebene Cluster im Bereich des linken GSM und des linken GTS umfasst die TPJ. Da der GTS ein Gyrus ist, der sich länglich von rostral nach kaudal erstreckt, erfolgte eine Inspektion der Cluster-Anteile. Diese Anteile umfassten den dorsokaudalen Teil des linken GTS und somit die linke TPJ. Kanske et al, 2015 berichteten in ihren Ergebnissen, dass diese anatomische Region wesentlich zum Verständnis emotionaler Zustände beitragen

könnte (213).

Wie bereits in 1.2.3 angeführt ist dieses Areal im besonderen Umfang für kognitive Empathie zuständig (128) (145), während es deutlich weniger Relevanz für die affektive Komponente hat (140) (214). Andere neuroanatomische Studien, die ihren Fokus auf Empathie bei AD-PatientInnen legten, konnten beispielsweise eine signifikant verminderte kortikale Dicke im Bereich des IFG (158) zeigen. Hingegen handelt es sich bei diesen Untersuchungen, unseres Wissens nach, um die erstmalige Feststellung von einem Defizit in der Region des TPJ im Rahmen einer Empathiestudie von AD-ProbandInnen. In Zusammenschau der bisherigen Erkenntnisse dieses Hirnareals für kognitive Empathie, untermauert dies die Relevanz unserer Ergebnisse.

Ausgenommen der oben beschriebenen neuroanatomische Defizite, gab es, entgegen unseren Erwartungen, keine weiteren Regionen mit verminderter grauer Masse in der AD-Gruppe – auch nicht in den Wholebrain-Analysen. Andere Studien, die ähnliche Vergleiche durchgeführt haben, konnten in mehr Regionen eine verminderte graue Masse nachweisen (215) (216).

Zudem konnten wir ausschließlich für die HR-ProbandInnen eine signifikante positive Korrelation des RMET-Score mit dem linken Precuneus feststellen – während diese neuroanatomische Wechselwirkungen in der nHR- und AD-Gruppe nicht vorlag. Dem Precuneus wird in Literatur ebenfalls eine wichtige Rolle bezüglich kognitiver Empathie beigemessen (148) (217).

Auch in einer Studie bei jüngeren ProbandInnen (Durchschnittlich 12,2 Jahre alt), mit positiver familiärer Anamnese bezüglich einer Substanzgebrauchsstörung (vor allem AUD) konnte gesehen werden, dass während der Testung des Erkennens von Gesichtsemotionen die Aktivität im Bereich des Precuneus größer ist (170). Eine weitere fMRT-Studie für HR-Jugendliche (Durchschnitt 13,6 Jahre) konnte eine verminderte Aktivität in dem für kognitive Empathie relevanten Areal des IFG feststellen (218). Auch eine geringere kortikale Dicke bei Adoleszenten mit positiver AUD-Familienanamnese (Durchschnitt 15,5 Jahre) im Bereich des OFC und des IFG konnte nachgewiesen werden. (90) Eine fMRT-Studie konnte bei jungen Erwachsenen (Durchschnitt 22,6 Jahre) sogar während der Durchführung eines RMETs ebenfalls im Bereich des IFG eine Veränderung bei der HR-Gruppe zeigen (171). Schmidt et al, 2017 haben, im Gegensatz dazu, von keinen neuroanatomischen Korrelationen der HR-Gruppe zu kognitiver Empathie berichten können. Allerdings liegt hier, wie bereits oben angesprochen, eine Selbsteinschätzung und

keine objektivierte Testung vor (158).

Einhergehend mit den bisherigen Erkenntnissen, vermuten wir, dass HR-ProbandInnen eine engere Verknüpfung zwischen Neuroanatomie und ihren kognitiv-empathischen Fähigkeiten vorweisen könnten.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien, konnten wir für die HR-Gruppe aber keine Veränderungen in den für kognitive Empathie relevanten Hirnregionen feststellen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Grund dafür könnte das höhere Alter der HR-ProbandInnen in unserer Studie (Durchschnitt = 36,6 Jahre) im Vergleich zu den anderen Arbeiten sein. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Holla et al, 2018, die einen Alterseffekt für neuroanatomischen Veränderungen von HR-ProbandInnen im Vergleich zu nHR-Jugendlichen nachweisen konnten. Dabei fiel auf, dass HR-ProbandInnen erst ab einem Alter von  $\geq 19,7$  Jahren keine signifikant unterschiedliche kortikale Dicke im Bereich der TPJ und des IFG aufwiesen, vorher aber schon (219).

Ungefähr in demselben Alter ist die Prävalenz der AD am höchsten (27) (36). Da sich starker Alkoholkonsum unmittelbar auf die kortikalen Strukturen auswirken kann (85) (220) und die HR-ProbandInnen dahingehend eine höhere Verknüpfung zu ihren kognitiv-empathischen Fähigkeiten haben könnten, scheint es von höchster Relevanz zu sein diese Phase genauer zu untersuchen. Es liegt nahe, dass in genau diesem Alter (oder jünger) eine frühe Intervention eingeleitet werden und somit auch möglichen kognitiv-empathischen Defiziten zuvorgekommen werden könne, die eine AD-Erkrankung verstärken würden.

Nichtsdestotrotz deuten unsere Ergebnisse an, dass ab einem bestimmten Alter (um das 20. Lebensjahr) keine neuroanatomische Diskrepanz durch eine HR-Konstellation im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisbar ist. Unabhängig davon scheinen bei HR-ProbandInnen, kognitive Empathie und Neuroanatomie auch über das junge Erwachsenenalter hinaus verstärkt miteinander in Verbindung zu stehen. Ob diese ältere Gruppe nun empfänglicher für Defizite ihrer sozialen Kognition bei Alkoholkonsum ist, gilt es in der zukünftigen Forschung zu klären.

#### **4.4 Stärken und Limitationen**

Uns ist wichtig zu betonen, dass Empathie-Selbstauskunftsfragebögen, Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft aufweisen können. Ob die selbstberichtete allgemeine

Tendenz, empathisch auf Andere zu reagieren, auch das Vorkommen und die Intensität empathischer Reaktionen beeinflusst, ist umstritten (221). Manche Autoren berichten von Problemen mithilfe kognitiv-empathischer Selbstauskünfte, Aussagen über die tatsächlichen Fähigkeiten der ProbandInnen zu treffen, – während sie eine separate Untersuchung von Selbstauskunft und Testung (beispielsweise mittels RMET) als valide betrachten (222) (223). Im Gegensatz zu unserer Analyse wurde während anderer Studien meist nur eine dieser Komponenten betrachtet, was wir als eine Stärke unserer Studie sehen.

Allerdings sprechen auch andere Quellen dem RMET selbst die Legitimation zur Untersuchung kognitiv-empathischer Fähigkeiten ab. Laut Oakley, Brewer, Bird, & Catmur, 2016 diene dieser Test vor allem dem Erkennen von Emotionen und nicht einem tieferen Verständnis mentaler, affektiver Zustände (224). Als Alternative wird von den Autoren der MASC (Movie for Assessment of Social Cognition) (225) genannt. In dieser Testung wird von den ProbandInnen ein 15-minütiger Film mit vier Personen in geselliger Runde angesehen und Fragen zu deren mentalen Zuständen beantwortet. Dieser Test würde auf einer höheren kognitiven Ebene eine Bewertung der Rückschlüsse auf die Emotionen anderer erlauben und nicht auf niedrigeren Ebenen (wie bei der visuellen Kategorisierung im Falle des RMET) agieren (224) (226).

Zudem ist aufgrund verschiedener Definitionen und Überschneidungen des Konzeptes der kognitiven Empathie die Gefahr gegeben, dass relevante Studien möglicherweise im Vorhinein nicht beachtet wurden (siehe 1.1.1). Für weitere Studien möchten wir implizieren, dass es zu einer Präzision dieser psychologischen Konzepte kommen sollte.

Beispielsweise sorgt eine Unterscheidung von „ToM“ und „affektiver ToM“ in zukünftigen Projekten für noch genauere und besser vergleichbare Ergebnisse.

In unserer Arbeit haben wir versucht uns lediglich einem psychologischen Konzept, also der kognitiven Empathie, in den Aspekten Selbsteinschätzung, Testung und Neurobiologie zu widmen, um so eine selektivere Analyse zu gewährleisten. Nichtsdestotrotz besteht dadurch die Gefahr, dass wir relevante andere soziokognitive Fähigkeiten außer Acht gelassen haben könnten. Exemplarisch sei dabei die affektive Empathie genannt, die verwandt mit der kognitiven Komponente ist und in Wechselwirkung zu dieser steht (100). Dabei ist es beispielsweise möglich, dass Menschen aufgrund einer ausgeprägten affektiven Empathie in emotional belastenden Situationen eine verminderte kognitiv-empathische Leistung aufweisen (227). Es gilt in Zukunft zu untersuchen, ob das kognitiv-

empathische Defizit der alkoholabhängigen PatientInnen möglicherweise auch aufgrund einer niedrigeren emotionalen Stresstoleranz der AD (187) (228) zustande kommen könnte sowie einer einhergehenden überschießenden affektiv-empathischen Reaktion.

Aber auch bei alkoholbezogenen Störungen liegt eine Definitionsproblematik vor. Der AD nach DSM-IV steht seit mehreren Jahren schon die DSM-5-Diagnose der AUD gegenüber. Beide Erkrankungen beschreiben nicht zwangsweise dasselbe Krankheitsbild - beispielsweise können einige Merkmale der AUD nicht in den der Diagnosekriterien der AD enthalten sein. Dies schränkt die Vergleichbarkeit unserer Erkenntnisse mit denen der anderen Studien ein, exemplarisch seien hier die von uns öfter zitierten Studien von Schmidt et al, 2017 (158) oder Holla et al, 2018 (219) genannt, die in ihrer Arbeit von einer AUD bzw. AUD-Risiko sprechen. Mögliche Probleme bei der Vergleichbarkeit seien auch angesichts der baldigen Einführung des ICD-11 angeführt (229).

Eine Stärke unserer Arbeit im Vergleich zu denen, die unserem Aufbau am ähnlichsten sind, liegt in einer höheren Fallzahl unserer ProbandInnen im Vergleich zu den Studien von Schmidt et al, 2017 (bei AUD n=13; bei HR n=14) sowie Gizewski et al, 2013 (bei AD n=12) (158) (172).

Zusätzlich haben wir aufgrund des Einflusses einer aktiven Depression auf die kognitiv-empathischen Fähigkeiten, diese im Vorhinein ausgeschlossen (230) (231).

Aber auch Antidepressiva selbst könnten zu verminderten empathischen Fähigkeiten führen (232), ebenso wie sich Neuroleptika auf den RMET auswirken könnten (233). Deswegen wurden unsererseits PatientInnen mit dieser Medikation von dieser Studie ausgeschlossen. Beides steht im Kontrast zu der Arbeit von Schmidt et al, 2017 in dem 8 von 13 AUD-PatientInnen eine antidepressive Medikation erhielten sowie eine leichte bzw. mittlere Depression nicht als Ausschlusskriterium galt (158).

Allerdings schlossen wir aber auch keine PatientInnen mit vergangen depressiven Episoden aus, was als Limitation gesehen werden kann. Dies geschah aufgrund der hohen Komorbidität mit einer AD (47) und einer entsprechend schwer realisierbaren Rekrutierung der ProbandInnen. Andererseits auch aufgrund einer bekannten Erholung der soziokognitiven Fähigkeiten, bei Überstehen einer depressiven Episode (234).

Nichtsdestotrotz sind noch höhere Fallzahlen für sichere Erkenntnisse notwendig, ebenso wie mögliche Studien, die noch selektiver bezüglich psychiatrischer Komorbiditäten sein könnten.

Als eine weitere wichtige Limitation ist nennen, dass wir uns in dieser Studie bei den Charakteristika von AD-ProbandInnen vor allem auf die Schwere der Alkoholabhängigkeit auf den ADS konzentrierten und nicht auf andere wegweisende Parameter. Beispielsweise wären vor allem die Dauer der AD, aber auch die Menge des täglich konsumierten Alkohols möglicherweise relevant gewesen. Diese hätten eventuell die Dynamik der AD in Bezug auf kognitiv-empathische Fähigkeiten noch besser beschreiben können. So berichten Bora & Zorlu, 2017 von ToM-Defiziten bei längerer Krankheitsdauer sowie bei einer höheren täglichen Konsummenge (235). Die gleichen Parameter haben aber auch einen wichtigen Einfluss auf die Hirnmorphologie der AD-PatientInnen und könnten bei größerer Ausprägung zu neuroanatomischen Defiziten führen (236). Umso wichtiger ist in weiteren Untersuchungen, dies zu berücksichtigen.

Bezüglich der VBM-Ergebnisse ist es noch relevant zu erwähnen, dass viele der Studien (allen voran für die HR-Gruppe) an jungen Menschen durchgeführt worden sind. (Altersspanne: circa 12 – 23. Lebensjahr) (siehe oben im Text)

Aufgrund grundlegenderer neuroanatomischer Unterschiede, vor allem aber ausgeprägter neuronaler Plastizität und Reorganisationsprozesse, die in dieser Altersspanne der Adoleszenz stattfinden (237), sind diese Ergebnisse nicht zwangsläufig auf unsere Studie mit einem höheren Durchschnittsalter (36,6 Lebensjahre) anwendbar.

Gleichzeitig handelt es sich bei unserer Arbeit aber auch um neuartige Erkenntnisse über die neuroanatomische Beziehung von kognitiver Empathie bei alkoholbezogenen Störungen sowie bei Personen mit positiver Familienanamnese über das junge Erwachsenenalter hinaus.

Auch im Aufbau unserer MRT-Erkenntnisse wiesen wir gewisse Schwächen auf.

Wir entschieden uns in unserer ROI-Maske für die Region des vmPFC indem wir mittels Neuromorphometrics den Bereich des medialen OFC als deckungsgleich sahen (184) und den mPFC nicht als Region in Betracht zogen. Wir erhofften uns eine spezifischere Analyse und beriefen wir uns dabei vor allem auf Healey und Grossman, 2018, die eine wesentliche Unterscheidung im Bereich des mPFC sahen: Der ventrale Teil (vmPFC) sei eher für kognitive Empathie (bzw. affektive ToM) zuständig, während der dorsale Teil (dmPFC) für kognitive ToM verantwortlich sei (96). Andere Quellen machten diese Unterscheidung nicht und berichteten von einer Assoziation des mPFC mit kognitiver Empathie (238).

Außerdem gäbe es mögliche weitere Hirnareale, die ebenfalls mit kognitiver Empathie

assoziiert sein könnten, aber in unserer ROI-Maske keinen Stellenwert hatten. Moore et al, 2015 sahen beispielsweise eine erhöhte Aktivität im Bereich der Insula für kognitive Empathie (99), was aber im Widerspruch zu anderen Erkenntnissen steht, die diese Region eher mit der affektiven Komponente in Verbindung bringen (140) (239).

Es ist somit aber nicht ausgeschlossen, dass wir im Rahmen dieser Studie eine relevante Hirnregion in unseren spezifischeren ROI-Analysen nicht berücksichtigt haben.

Allerdings ist auch die Aussagekraft des von uns beschriebenen neuroanatomischen Defizits der AD-Gruppe limitiert – die TPJ spielt in anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen auch für weitere Funktionen, wie Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle (240). Eine noch spezifischere Aussage über die kognitiv-empathischen Areale wäre also getroffen worden, wenn zugleich weitere Defizite in den in 1.2.3. beschriebenen Regionen (beispielsweise OFC oder IFG) gefunden worden wären (241) (242).

Eine weitere Limitation unserer Studie ist die Streuung bezüglich der Abstinenzdauer. Folglich entschlossen wir uns diese in den Analysen nicht miteinbeziehen, weder für die Fragebögen noch in der Bildgebung, obwohl diese sich auf unsere ermittelten Parameter hätte auswirken können. (siehe 1.1.4 und 4.2).

Neben den oben genannten Punkten weist diese Studie eine weitere wesentliche Limitation auf. Da alkoholranke PatientInnen und vor allem über Suchtberatungseinrichtungen rekrutiert wurden, ergab sich eine recht homogene Gruppe älterer alkoholabhängiger Personen. Gleiches gilt für die Verteilung des Geschlechts, da AD-PatientInnen im höheren Umfang männlich sind und sich das in unserer Studie auch entsprechend widerspiegelt. Dies hat allerdings weniger mit einer schlechten Auswahl der ProbandInnen zu tun, als viel eher damit, dass es sich nicht um eine randomisiert-kontrollierte Studie handelt, sondern um ein Klassifikationsdesign in dem die Ausprägung der Kovariaten typische Eigenschaft von AD-PatientInnen sind (eher männlich und älter, da erst später Behandlungswunsch (37)).

Nichtsdestotrotz war aufgrund der ungleichen Kovarianzmatrizen von Alter und Geschlecht die Interpretation einer standardmäßigen ANCOVA-Analyse nicht möglich. Daher wurde ein von Schneider et al., 2015 (186) vorgeschlagenes alternatives Verfahren durchgeführt. Für die Interpretation der Hauptvariablen (RMET und SPF-IRI-KE) wurde eine ANOVA-Analyse verwendet. In dieser ANOVA wiederum wurden die Kovariablen nicht berücksichtigt. Es deuten sich aber in der Präanalyse zur Evaluation der Aussagekraft

der ANOVA an, dass Alter und IQ den RMET-Score beeinflussen könnten, ebenso wie IQ und Geschlecht den SPF-IRI-KE. (siehe 3.1) Auch in der Literatur lassen sich Quellen finden, die andeuten, dass IQ, Alter und Geschlecht eine wichtige Rolle bezüglich kognitiver Empathie spielen könnten. So wirkt sich beispielsweise ein hoher IQ positiv auf den RMET aus (243), ein höheres Alter dagegen schlechter (244). Zudem scheinen weibliche ProbandInnen eine höhere Kompetenz im Bereich der affektiven Empathie aufzuweisen, gleichzeitig, aber auch bessere Leistungen in der kognitiven Komponente zu erbringen (245) (246).

Um noch aussagekräftigere Varianzanalysen in zukünftigen Untersuchungen zu gewährleisten, wäre es daher empfehlenswert, TeilnehmerInnen einzubeziehen, die eine geringe Variabilität in Bezug auf die demografischen Daten zwischen den Gruppen aufweisen, beispielsweise sei das Design einer randomisiert-kontrollierten Studie angeführt.

## **4.5 Ausblick**

In weiterer Zukunft gilt es zu klären, ob sich die kognitiv-empathische Performance in Folge längerer Abstinenz bessert. Studien deuten an, dass viele kognitive Fähigkeiten bei sehr langer Abstinenz (durchschnittlich 6,7 Jahre) wieder auf dem Niveau der altersentsprechenden Normalbevölkerung liegen könnten (247).

Eine weitere Möglichkeit die kognitiv-empathischen Fähigkeiten zu beeinflussen, könne aus der Gabe von Oxytocin resultieren, das nachweislich den RMET-Score erhöhen könne (248). Erste Studien an AD-PatientInnen konzentrierten sich aber vor allem auf die Alkoholmenge und die Anzahl der Tage, an denen konsumiert wurde, untersuchten aber nicht die Effekte auf die kognitive Empathie (249). Dies könnte man in zukünftigen Projekten stärker miteinbeziehen.

In einer longitudinalen Interventionsstudie konnte nachgewiesen werden, dass ein mehrmonatiges kognitives Training sowohl die Empathie für den affektiven Zustand anderer als auch die kognitive Komponente verbesserte. Dies führte in weiterer Folge zu neuroanatomischen Veränderungen wie einer ausgeprägteren kortikalen Dicke in Hirnregionen, die mit kognitiver Empathie assoziiert sind (250) (251).

Aber auch bekannte psychotherapeutischer Verfahren führten in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei Depressionen zu einer Besserung RMET-Scores (252).

In der Summe bietet sich also eine Vielzahl verschiedener Möglichkeiten zur positiven Beeinflussung kognitiv-empathischer Fähigkeiten sowie deren neuroanatomischen

Korrelaten.

In der Gesamtansicht hat sich gezeigt, dass mangelnde kognitive Empathie bei Alkoholabhängigkeit weitreichende Folgen für die PatientInnen und den klinischen Verlauf ihrer Erkrankung haben könne. Zukünftige TherapeutInnen & ForscherInnen sollten sich der Tragweite dieses möglichen Defizits bewusst sein und ein aktives Vorgehen zur Verbesserung der kognitiven Empathie anstreben.

## Literaturverzeichnis

1. WHO | Global status report on alcohol and health 2018. WHO. 2019;
2. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. London; 2006.
3. Moss HB. The impact of alcohol on society: A brief overview. Vol. 28, Social Work in Public Health. Taylor & Francis Group ; 2013. p. 175–7.
4. Levola J, Kaskela T, Holopainen A, Sabariego C, Tourunen J, Cieza A, et al. Psychosocial difficulties in alcohol dependence: a systematic review of activity limitations and participation restrictions. *Disabil Rehabil.* 2014;36(15):1227–39.
5. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research. Vol. 30, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2006. p. 855–63.
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. 2011.
7. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. Fourth edition. Washington, DC : American Psychiatric Association, [1994] ©1994;
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013. 271–279 p.
9. Möller HJ, Laux G, Deister A. Duale Reihe Psychiatrie. Stuttgart: Hippokrates. 1996;
10. Saß H. Psychiatrische Klassifikationssysteme und Forensische Psychiatrie. *Forensische Psychiatr Psychol Kriminologie.* 2015;9(3):127–9.
11. Saunders JB, Degenhardt L, Reed GM, Poznyak V. Alcohol Use Disorders in ICD-11: Past, Present, and Future. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019 Aug 23;43(8):1617–31.
12. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Organization WH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10, Kapitel V (F, klinisch-diagnostische Leitlinien / hrsg. von H. Dilling, W. Mombour und M. H. Schmidt. Bern : Huber;
13. Batra A, Müller CA, Mann K, Heinz A. Abhängigkeit und schädlicher Gebrauch von Alkohol: Diagnostik und Behandlungsoptionen. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(17):301–10.
14. Hasin D. Classification of Alcohol Use Disorders. Vol. 27, *Alcohol Research and Health.* National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2003. p. 5–17.

15. Tyburski EM, Sokolowski A, Samochowicz J, Samochowicz A. New diagnostic criteria for alcohol use disorders and novel treatment approaches - 2014 update. *Arch Med Sci*. 2014 Dec 1;10(6):1191–7.
16. Hasin DS, Liu X, Alderson D, Grant BF. DSM-IV alcohol dependence: A categorical or dimensional phenotype? *Psychol Med*. 2006 Dec;36(12):1695–705.
17. Takahashi T, Lapham G, Chavez LJ, Lee AK, Williams EC, Richards JE, et al. Comparison of DSM-IV and DSM-5 criteria for alcohol use disorders in VA primary care patients with frequent heavy drinking enrolled in a trial. *Addict Sci Clin Pract*. 2017 Dec 19;12(1):1–10.
18. Peer K, Rennert L, Lynch KG, Farrer L, Gelernter J, Kranzler HR. Prevalence of DSM-IV and DSM-5 alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use disorders in a largely substance dependent sample. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jan 1;127(1–3):215–9.
19. Harford TC, Yi HY, Grant BF. The five-year diagnostic utility of “diagnostic orphans” for alcohol use disorders in a national sample of young adults. *J Stud Alcohol Drugs*. 2010 Jan 21;71(3):410–7.
20. Eng MY, Schuckit MA, Smith TL. A five-year prospective study of diagnostic orphans for alcohol use disorders. In: *Journal of Studies on Alcohol*. Alcohol Research Documentation Inc.; 2003. p. 227–34.
21. Bucholz KK, Heath AC, Reich T, Hesselbrock VM, Krarner JR, Nurnberger JI, et al. Can We Subtype Alcoholism? A Latent Class Analysis of Data from Relatives of Alcoholics in a Multicenter Family Study of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996 Nov 1;20(8):1462–71.
22. Harford TC, Yi HY, Faden VB, Chen CM. The dimensionality of DSM-IV alcohol use disorders among adolescent and adult drinkers and symptom patterns by age, gender, and race/ethnicity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 May;33(5):868–78.
23. Saha TD, Chou SP, Grant BF. Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2006 Jul;36(7):931–41.
24. Maier W, Falkai P, Heinz A. Wann wird seelisches Leiden zur Krankheit? *NeuroTransmitter*. 2013 May;24(5):12–6.
25. Seitz N-N, Lochbühler K, Atzendorf J, Rauschert C, Pfeiffer-Gerschel T, Kraus L. Trends des Substanzkonsums und substanzbezogener Störungen. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Sep 2;116(35–36):585–91.

26. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):2493–502.
27. Pabst A, Kraus L, Gomes De Matos E, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012.
28. Atzendorf J, Rauschert C, Seitz N-N, Lochbühler K, Kraus L. Gebrauch von Alkohol, Tabak, illegalen Drogen und Medikamenten. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Sep 2;116(35–36):577–84.
29. Uhl A, Strizek J, Hojni M. *Handbuch Alkohol Österreich Band 3: Ausgewählte Themen*. 2020;
30. Keyes KM, Grant BF, Hasin DS. Evidence for a closing gender gap in alcohol use, abuse, and dependence in the United States population. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Jan 11;93(1–2):21–9.
31. Zakiniaez Y, Potenza MN. Gender-related differences in addiction: a review of human studies. *Curr Opin Behav Sci*. 2018 Oct 1;23:171–5.
32. Roche AM, Freeman T, Skinner N. From data to evidence, to action: Findings from a systematic review of hospital screening studies for high risk alcohol consumption. Vol. 83, *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier; 2006. p. 1–14.
33. Shield KD, Rehm J. Difficulties with telephone-based surveys on alcohol consumption in high-income countries: The Canadian example. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012 Mar;21(1):17–28.
34. Fazel S, Khosla V, Doll H, Geddes J. The prevalence of mental disorders among the homeless in western countries: systematic review and meta-regression analysis. *PLoS Med*. 2008;5(12):e225.
35. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou SP, Dufour MC, Pickering RP. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Jun 11;74(3):223–34.
36. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul 1;64(7):830–42.
37. LoCastro JS, Potter JS, Donovan DM, Couper D, Pope KW. Characteristics of first-time alcohol treatment seekers: The COMBINE study. *J Stud Alcohol Drugs*. 2008

- Jan 4;69(6):885–95.
38. Saunders SM, Zygowicz KM, D'Angelo BR. Person-related and treatment-related barriers to alcohol treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2006 Apr 1;30(3):261–70.
  39. Kadden RM, Donovan D, Litt MD, Cooney NL. Psychometric properties of the California Psychological Inventory Socialization scale in treatment-seeking alcoholics. *Psychol Addict Behav.* 1996;10(3):131–46.
  40. Schäfer M, Heinz A. Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit BT - Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen — Diagnostik — Therapie. In: Singer M V, Teysen S, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 480–7.
  41. Mann K. Alkoholabhängigkeit BT - Psychiatrie und Psychotherapie. In: Gastpar MT, Kasper S, Linden M, editors. Vienna: Springer Vienna; 2003. p. 55–63.
  42. Zucker RA, Gomberg ESL. Etiology of Alcoholism Reconsidered. The Case for a Biopsychosocial Process. *Am Psychol.* 1986 Jul;41(7):783–93.
  43. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin Psychol Rev.* 2004 Dec 1;24(8):981–1010.
  44. Jackson KM, Sher KJ. Alcohol Use Disorders and Psychological Distress: A Prospective State-Trait Analysis. *J Abnorm Psychol.* 2003;112(4):599–613.
  45. Marlyne Kilbey M, Downey K, Breslau N. Predicting the emergence and persistence of alcohol dependence in young adults: The role of expectancy and other risk factors. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1998;6(2):149–56.
  46. Gilman SE, Abraham HD. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Aug 1;63(3):277–86.
  47. Grant BF, Harford TC. Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend.* 1995 Oct 1;39(3):197–206.
  48. Kranzler HR, Rosenthal RN. Dual Diagnosis: Alcoholism and Co-Morbid Psychiatric Disorders. *Am J Addict.* 2003 May 6;12(SUPPL. 1):s26–40.
  49. Trull TJ, Waudby CJ, Sher KJ. Alcohol, Tobacco, and Drug Use Disorders and Personality Disorder Symptoms. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2004 Feb;12(1):65–75.
  50. Bucholz KK, Hesselbrock VM, Heath AC, Kramer JR, Schuckit MA. A latent class analysis of antisocial personality disorder symptom data from a multi-centre family study of alcoholism. *Addiction.* 2000 Apr 1;95(4):553–67.
  51. Grant V V., Stewart SH, O'Connor RM, Blackwell E, Conrod PJ. Psychometric

- evaluation of the five-factor Modified Drinking Motives Questionnaire — Revised in undergraduates. *Addict Behav.* 2007 Nov 1;32(11):2611–32.
52. Holahan CJ, Moos RH, Holahan CK, Cronkite RC, Randall PK. Drinking to cope, emotional distress and alcohol use and abuse: a ten-year model. *J Stud Alcohol.* 2001;62(2):190–8.
  53. Goodwin DW, Schulsinger F, Møller N, Hermansen L, Winokur G, Guze SB. Drinking Problems in Adopted and Nonadopted Sons of Alcoholics. *Arch Gen Psychiatry.* 1974 Aug 1;31(2):164–9.
  54. Goodwin DW, Schulsinger F, Knop J, Mednick S, Guze SB. Psychopathology in Adopted and Nonadopted Daughters of Alcoholics. *Arch Gen Psychiatry.* 1977 Sep 1;34(9):1005–9.
  55. Lieb, R., Merikangas, K. R., Höfler, M., Pfister, H., Isensee, B., & Wittchen HU. Parental alcohol use disorders and alcohol use and disorders in offspring: a community study. *Psychol Med.* 2002;32(1):63–78.
  56. Elliott JC, Carey KB, Bonafide KE. Does family history of alcohol problems influence college and university drinking or substance use? A meta-analytical review. *Addiction.* 2012 Oct 1;107(10):1774–85.
  57. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry.* 1999 Jan 1;156(1):34–40.
  58. Heath AC, Bucholz KK, Madden PAF, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychol Med.* 1997 Nov;27(6):1381–96.
  59. Han C, McGue MK, Iacono WG. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: Univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction.* 1999 Jul 1;94(7):981–93.
  60. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: Evidence from family, adoption and twin studies. Vol. 103, *Addiction.* John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 1069–81.
  61. Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet.* 1992;88(3):344–6.
  62. Assanangkornchai S, Noi-Pha K, Saunders JB, Ratanachaiyavong S. Aldehyde

- dehydrogenase 2 genotypes, alcohol flushing symptoms and drinking patterns in Thai men. *Psychiatry Res.* 2003 May 1;118(1):9–17.
63. Li TK. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. Vol. 61, *Journal of Studies on Alcohol*. Alcohol Research Documentation Inc.; 2000. p. 5–12.
  64. Dawson DA, Goldstein RB, Patricia Chou S, June Ruan W, Grant BF. Age at first drink and the first incidence of adult-onset DSM-IV alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Dec 1;32(12):2149–60.
  65. Burk WJ, van der Vorst H, Kerr M, Stattin H. Alcohol use and friendship dynamics: Selection and socialization in early-, middle-, and late-adolescent peer networks. *J Stud Alcohol Drugs.* 2012 Jan 21;73(1):89–98.
  66. Nation M, Heflinger CA. Risk factors for serious alcohol and drug use: The role of psychosocial variables in predicting the frequency of substance use among adolescents. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2006 Sep 1;32(3):415–33.
  67. Nelson EC, Heath AC, Madden PAF, Cooper ML, Dinwiddie SH, Bucholz KK, et al. Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: Results from a twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Feb 1;59(2):139–45.
  68. Keyes KM, Hatzenbuehler ML, Hasin DS. Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: The epidemiologic evidence for four main types of stressors. Vol. 218, *Psychopharmacology*. Springer; 2011. p. 1–17.
  69. Miles DR, Silberg JL, Pickens RW, Eaves LJ. Familial influences on alcohol use in adolescent female twins: Testing for genetic and environmental interactions. *J Stud Alcohol.* 2005 Jan 4;66(4):445–51.
  70. Sher KJ, Walitzer KS, Wood PK, Brent EE. Characteristics of Children of Alcoholics: Putative Risk Factors, Substance Use and Abuse, and Psychopathology. *J Abnorm Psychol.* 1991;100(4):427–48.
  71. Grant BE. The impact of a family history of alcoholism on the relationship between age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *Alcohol Res Heal.* 1998;22(2):144–7.
  72. Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, et al. Alcohol Intake and Cerebral Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging in A Community-Based Population of Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in

- Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2004 Jan 1;35(1):16–21.
73. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. Vol. 44, *Alcohol and Alcoholism*. Oxford Academic; 2009. p. 136–40.
  74. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, et al. Reduced Cerebral Grey Matter Observed in Alcoholics Using Magnetic Resonance Imaging. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991 Jun 1;15(3):418–27.
  75. de la Monte SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol*. 1988 Sep 1;45(9):990–2.
  76. Mann K, Agartz I, Harper C, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R, et al. Neuroimaging in alcoholism: Ethanol and brain damage. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 104S-109S.
  77. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010 Dec 1;17(12):1408–18.
  78. Harper C, Kril J. If you drink your brain will shrink. Neuropathological considerations. Vol. 1, *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. Supplement. 1991. p. 375–80.
  79. Pfefferbaum A, Sullivan E V., Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997 May 1;21(3):521–9.
  80. Kubota M, Nakazaki S, Hirai S, Saeki N, Yamaura A, Kusaka T. Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: Study of 1432 non-alcoholic subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jul 1;71(1):104–6.
  81. Bullock K, Cservenka A, Ray LA. Severity of alcohol dependence is negatively related to hypothalamic and prefrontal cortical gray matter density in heavy drinking smokers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(3):281–90.
  82. Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan E V. Structural Brain Alterations Associated With Alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1995;19(4):266–72.
  83. Wang GY, Demirakca T, Van Eijk J, Frischknecht U, Ruf M, Ucar S, et al. Longitudinal mapping of gyral and sulcal patterns of cortical thickness and brain volume regain during early alcohol abstinence. *Eur Addict Res*. 2016 Jan 1;22(2):80–9.
  84. Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug*

- Alcohol Depend. 2005 Jun 1;78(3):263–73.
85. Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, Gazdzinski S, Mon A, Fryer SL, et al. Cortical Thickness, Surface Area, and Volume of the Brain Reward System in Alcohol Dependence: Relationships to Relapse and Extended Abstinence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Jun 1;35(6):1187–200.
  86. Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS, Lowers L, Shen S, Hall J, et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry.* 2001 Jun 1;49(11):894–905.
  87. Dager AD, McKay DR, Kent JW, Curran JE, Knowles E, Sprooten E, et al. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Jan 1;40(2):412–20.
  88. Wrase J, Makris N, Braus DF, Mann K, Smolka MN, Kennedy DN, et al. Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *Am J Psychiatry.* 2008 Sep;165(9):1179–84.
  89. Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN. Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol.* 2007 Mar 1;12(1):122–32.
  90. Henderson KE, Vaidya JG, Kramer JR, Kuperman S, Langbehn DR, O’Leary DS. Cortical Thickness in Adolescents with a Family History of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018 Jan 1;42(1):89–99.
  91. de Vignemont F, Singer T. The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci.* 2006 Oct 1;10(10):435–41.
  92. Leiberg S, Anders S. The multiple facets of empathy: a survey of theory and evidence. *Prog Brain Res.* 2006 Jan 1;156:419–40.
  93. Decety J. The neuroevolution of empathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Aug 1;1231(1):35–45.
  94. Gladstein GA. Understanding empathy: Integrating counseling, developmental, and social psychology perspectives. *J Couns Psychol.* 1983 Oct;30(4):467–82.
  95. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J. Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: Anatomical and cognitive correlates. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004 Nov;26(8):1113–27.
  96. Healey ML, Grossman M. Cognitive and Affective Perspective-Taking: Evidence for Shared and Dissociable Anatomical Substrates. *Front Neurol.* 2018 Jun

- 25;9(JUN):491.
97. Zaki J, Ochsner K. The neuroscience of empathy: Progress, pitfalls and promise. Vol. 15, *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2012. p. 675–80.
  98. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: A double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*. 2009 Mar 1;132(3):617–27.
  99. Moore RC, Dev SI, Jeste D V., Dziobek I, Eyer LT. Distinct neural correlates of emotional and cognitive empathy in older adults. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2015 Apr 30;232(1):42–50.
  100. Reniers RLEP, Corcoran R, Drake R, Shryane NM, Völlm BA. The QCAE: A questionnaire of cognitive and affective empathy. *J Pers Assess*. 2011;93(1):84–95.
  101. Beussink CN, Hackney AA, Vitacco MJ. The effects of perspective taking on empathy-related responses for college students higher in callous traits. *Pers Individ Dif*. 2017 Dec 1;119:86–91.
  102. Blair RJR. Responding to the emotions of others: Dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn*. 2005 Dec 1;14(4):698–718.
  103. Marshall WL, Hudson SM, Jones R, Fernandez YM. Empathy in sex offenders. *Clin Psychol Rev*. 1995 Jan 1;15(2):99–113.
  104. Stietz J, Jauk E, Krach S, Kanske P. Dissociating empathy from perspective-taking: Evidence from intra- And inter-individual differences research. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2019.
  105. Decety J, Cowell JM. The complex relation between morality and empathy. Vol. 18, *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Ltd; 2014. p. 337–9.
  106. Shamay-Tsoory SG, Harari H, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex*. 2010 May 1;46(5):668–77.
  107. Hemmerdinger JM, Stoddart SD, Lilford RJ. A systematic review of tests of empathy in medicine. *BMC Med Educ* 2007 71. 2007 Jul 25;7(1):1–8.
  108. Davis MH. A multidimensional approach to individual differences in empathy. *Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85. 1980.
  109. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol*. 1983;44(1):113–26.
  110. Paulus C, *Erziehungswissenschaft FR*. Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen

- SPF (IRI) zur Messung von Empathie: Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index. 2009.
111. Lauterbach O, Hosser D. Assessing empathy in prisoners - A shortened version of the interpersonal reactivity index. *Swiss J Psychol.* 2007 Jun;66(2):91–101.
  112. Grynberg D, Luminet O, Corneille O, Grèzes J, Berthoz S. Alexithymia in the interpersonal domain: A general deficit of empathy? *Pers Individ Dif.* 2010 Dec 1;49(8):845–50.
  113. Gilet AL, Mella N, Studer J, Griihn D, Labouvie-Vief G. Assessing dispositional empathy in Adults: A french validation of the interpersonal reactivity index (IRI). *Can J Behav Sci.* 2013;45(1):42–8.
  114. Atoui M, El Jamil F, El Khoury J, Doumit M, Syriani N, Khani M, et al. The relationship between clinical insight and cognitive and affective empathy in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2018 Jun 1;12:56–65.
  115. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The Empathy Quotient: An Investigation of Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism, and Normal Sex Differences. *J Autism Dev Disord* 2004 342. 2004 Apr;34(2):163–75.
  116. Lawrence, E. J., Shaw, P., Baker, D., Baron-Cohen, S., & David AS. Measuring empathy: reliability and validity of the Empathy Quotient. *Psychol Med.* 2004 Jul;34(5):911–20.
  117. Groen Y, Fuermaier ABM, Den Heijer AE, Tucha O, Althaus M. The Empathy and Systemizing Quotient: The Psychometric Properties of the Dutch Version and a Review of the Cross-Cultural Stability. *J Autism Dev Disord* 2015 459. 2015 Apr 25;45(9):2848–64.
  118. Muncer SJ, Ling J. Psychometric analysis of the empathy quotient (EQ) scale. *Pers Individ Dif.* 2006 Apr 1;40(6):1111–9.
  119. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “Reading the Mind in the Eyes” Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001 Feb 7;42(2):241–51.
  120. Harkness K, Sabbagh M, Jacobson J, Chowdrey N, Chen T. Enhanced accuracy of mental state decoding in dysphoric college students. *Cogn Emot.* 2005;19(7):999–1025.
  121. Vellante M, Baron-Cohen S, Melis M, Marrone M, Petretto DR, Masala C, et al. The “reading the Mind in the Eyes” test: Systematic review of psychometric

- properties and a validation study in Italy. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013 Jul 1;18(4):326–54.
122. Schuwerk T, Vuori M, Sodian B. Implicit and explicit Theory of Mind reasoning in autism spectrum disorders: The impact of experience. *Autism*. 2015 May 22;19(4):459–68.
123. Preller KH, Hulka LM, Vonmoos M, Jenni D, Baumgartner MR, Seifritz E, et al. Impaired emotional empathy and related social network deficits in cocaine users. *Addict Biol*. 2014 May 1;19(3):452–66.
124. Demers LA, Koven NS. The relation of alexithymic traits to affective theory of mind. *Am J Psychol*. 2015;128(1):31–42.
125. Cabinio M, Rossetto F, Blasi V, Savazzi F, Castelli I, Massaro D, et al. Mind-reading ability and structural connectivity changes in aging. *Front Psychol*. 2015;6(NOV).
126. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind. *J Cogn Neurosci*. 1998 Sep 1;10(5):640–56.
127. Shur S, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y. Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance. *Cogn Neuropsychiatry*. 2008 Nov;13(6):472–90.
128. Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind.” *Neuroimage*. 2003 Aug 1;19(4):1835–42.
129. Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD. Reading the mind in cartoons and stories: An fMRI study of “theory of mind” in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*. 2000 Jan 1;38(1):11–21.
130. Díez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J, Cabrera-Zubizarreta A, Gómez-Beldarrain MÁ, Gómez-Esteban JC, et al. Neuroanatomical correlates of theory of mind deficit in Parkinson’s disease: A multimodal imaging study. *PLoS One*. 2015 Nov 1;10(11):e0142234.
131. Shamay-Tsoory SG, Tibi-Elhanany Y, Aharon-Peretz J. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc Neurosci*. 2006;1(3–4):149–66.
132. Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex*. 2010 Jun 1;46(6):769–80.

133. Schlaffke L, Lissek S, Lenz M, Juckel G, Schultz T, Tegenthoff M, et al. Shared and nonshared neural networks of cognitive and affective theory-of-mind: A neuroimaging study using cartoon picture stories. *Hum Brain Mapp.* 2015 Jan 1;36(1):29–39.
134. Carr L, Iacoboni M, Dubeaut MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Apr 29;100(9):5497–502.
135. Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage.* 2005 Feb 1;24(3):771–9.
136. Tundo A, Filippis R de, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry.* 2015;5(3):330.
137. Mutschler I, Reinbold C, Wankerl J, Seifritz E, Ball T. Structural basis of empathy and the domain general region in the anterior insular cortex. *Front Hum Neurosci.* 2013 Apr 20;0(APR 2013):177.
138. Karpouzian-Rogers T, Cobia D, Petersen J, Wang L, Mittal VA, Csernansky JG, et al. Cognitive Empathy and Longitudinal Changes in Temporo-Parietal Junction Thickness in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021 May 14;0:687.
139. Schulte-Rüther M, Markowitsch HJ, Fink GR, Piefke M. Mirror Neuron and Theory of Mind Mechanisms Involved in Face-to-Face Interactions: A Functional Magnetic Resonance Imaging Approach to Empathy. *J Cogn Neurosci.* 2007 Aug 1;19(8):1354–72.
140. Oliver LD, Vieira JB, Neufeld RWJ, Dziobek I, Mitchell DG V. Greater involvement of action simulation mechanisms in emotional vs cognitive empathy. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2018 Apr 1;13(4):367–80.
141. Bernhardt BC, Singer T. The neural basis of empathy. Vol. 35, *Annual Review of Neuroscience.* Annual Reviews; 2012. p. 1–23.
142. Uribe C, Puig-Davi A, Abos A, Baggio HC, Junque C, Segura B. Neuroanatomical and functional correlates of cognitive and affective empathy in young healthy adults. *Front Behav Neurosci.* 2019 Apr 30;13:85.
143. Baribeau DA, Dupuis A, Paton TA, Hammill C, Scherer SW, Schachar RJ, et al. Structural neuroimaging correlates of social deficits are similar in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis from the POND Network. *Transl Psychiatry.* 2019 Dec 1;9(1):1–14.

144. Batista S, D'Almeida OC, Afonso A, Freitas S, Macário C, Sousa L, et al. Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Mult Scler*. 2017 Sep 1;23(10):1358–66.
145. Sato W, Uono S, Kochiyama T, Yoshimura S, Sawada R, Kubota Y, et al. Structural correlates of reading the mind in the eyes in autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci*. 2017 Jul 12;11:361.
146. Gunther Moor B, Op de macks ZA, Güroğlu B, Rombouts SARB, Van der molen MW, Crone EA. Neurodevelopmental changes of reading the mind in the eyes. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012 Jan;7(1):44–52.
147. Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, et al. Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Schizophr Res*. 2008 Oct 1;105(1–3):165–74.
148. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Sawada R, Kubota Y, Yoshimura S, et al. Structural neural substrates of reading the mind in the eyes. *Front Hum Neurosci*. 2016 Apr 11;10(APR2016):1–7.
149. Dvash J, Shamay-Tsoory SG. Theory of mind and empathy as multidimensional constructs: Neurological foundations. *Top Lang Disord*. 2014 Dec 12;34(4):282–95.
150. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Dev Rev*. 2008 Mar 1;28(1):62–77.
151. Keifer OP, Hurt RC, Ressler KJ, Marvar PJ. The physiology of fear: Reconceptualizing the role of the central amygdala in fear learning. Vol. 30, *Physiology*. American Physiological Society; 2015. p. 389–401.
152. Costafreda SG, Fu CHY, Lee L, Everitt B, Brammer MJ, David AS. A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: Role of the left inferior frontal gyrus. Vol. 27, *Human Brain Mapping*. 2006. p. 799–810.
153. Philippot P, Kornreich C, Blairy S, Baert I, Dulk A Den, Bon O Le, et al. Alcoholics' Deficits in the Decoding of Emotional Facial Expression. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Jun 1;23(6):1031–8.
154. D'Hondt F, Campanella S, Kornreich C, Philippot P, Maurage P. Below and beyond the recognition of emotional facial expressions in alcohol dependence: from basic perception to social cognition. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Nov 18;10:2177–82.
155. Kornreich C, Philippot P, Foisy M-L, Blairy S, Raynaud E, Dan B, et al. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in

- alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2002 Jul 1;37(4):394–400.
156. Amenta S, Noël X, Verbanck P, Campanella S. Decoding of Emotional Components in Complex Communicative Situations (Irony) and Its Relation to Empathic Abilities in Male Chronic Alcoholics: An Issue for Treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Feb 1;37(2):339–47.
  157. Martinotti G, Nicola M Di, Tedeschi D, Cundari S, Janiri L. Empathy Ability Is Impaired in Alcohol-Dependent Patients. *Am J Addict*. 2009 Mar 4;18(2):157–61.
  158. Schmidt T, Roser P, Ze O, Juckel G, Suchan B, Thoma P. Cortical thickness and trait empathy in patients and people at high risk for alcohol use disorders. *Psychopharmacol* 2017 23423. 2017 Oct 3;234(23):3521–33.
  159. Maurage P, Grynberg D, Noël X, Joassin F, Philippot P, Hanak C, et al. Dissociation Between Affective and Cognitive Empathy in Alcoholism: A Specific Deficit for the Emotional Dimension. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Sep 1;35(9):1662–8.
  160. Maurage P, D’Hondt F, Timary P de, Mary C, Franck N, Peyroux E. Dissociating Affective and Cognitive Theory of Mind in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Sep 1;40(9):1926–34.
  161. Thoma P, Winter N, Juckel G, Roser P. Mental state decoding and mental state reasoning in recently detoxified alcohol-dependent individuals. *Psychiatry Res*. 2013 Feb 28;205(3):232–40.
  162. Nandrino JL, Gandolphe MC, Alexandre C, Kmiecik E, Yguel J, Urso L. Cognitive and affective theory of mind abilities in alcohol-dependent patients: The role of autobiographical memory. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Oct 1;143(1):65–73.
  163. Maurage P, Grynberg D, Noël X, Joassin F, Hanak C, Verbanck P, et al. The “Reading the Mind in the Eyes” test as a new way to explore complex emotions decoding in alcohol dependence. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;190(2–3):375–8.
  164. Miranda R, Meyerson LA, Buchanan TW, Lovallo WR. Altered Emotion-Modulated Startle in Young Adults With a Family History of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002 Apr 1;26(4):441–8.
  165. Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT. Reduced Amygdala Activation in Young Adults at High Risk of Alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Biol Psychiatry*. 2007 Jun 1;61(11):1306–9.
  166. Kopera M, Glass JM, Heitzeg MM, Wojnar M, Puttler LI, Zucker RA. Theory of Mind Among Young Adult Children From Alcoholic Families. *J Stud Alcohol*

- Drugs. 2015 Jan 21;75(5):889–94.
167. Mitchell IJ, Beck SR, Boyal A, Edwards VR. Theory of Mind Deficits following Acute Alcohol Intoxication. *Eur Addict Res.* 2011 Apr;17(3):164–8.
  168. Erol A, Kirdok AA, Zorlu N, Polat S, Mete L. Empathy, and its relationship with cognitive and emotional functions in alcohol dependency. *Nord J Psychiatry.* 2017 Apr 3;71(3):205–9.
  169. Cservenka A, Fair DA, Nagel BJ. Emotional Processing and Brain Activity in Youth at High Risk for Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 Jul 1;38(7):1912–23.
  170. Hulvershorn LA, Finn P, Hummer TA, Leibenluft E, Ball B, Gichina V, et al. Cortical activation deficits during facial emotion processing in youth at high risk for the development of substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Aug 1;131(3):230–7.
  171. Hill SY, Kostelnik B, Holmes B, Goradia D, McDermott M, Diwadkar V, et al. fMRI BOLD Response to the Eyes Task in Offspring From Multiplex Alcohol Dependence Families. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Dec 1;31(12):2028–35.
  172. Gizewski ER, Müller BW, Scherbaum N, Lieb B, Forsting M, Wiltfang J, et al. The impact of alcohol dependence on social brain function. *Addict Biol.* 2013 Jan 1;18(1):109–20.
  173. Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, et al. Comparison of Direct Interview and Family History Diagnoses of Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Aug 1;19(4):1018–23.
  174. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition. SCID-I/P New York, NY, USA.; 2002.
  175. Schmidt K, Metzler P. WST- Wortschatztest. Beltz, Weinheim. 1992;
  176. Ross HE, Gavin DR, Skinner HA. Diagnostic validity of the MAST and the alcohol dependence scale in the assessment of DSM-III alcohol disorders. *J Stud Alcohol.* 1990 Jan 4;51(6):506–13.
  177. Chmielewski S, Tompalski P. Estimating outdoor advertising media visibility with voxel-based approach. *Appl Geogr.* 2017 Oct 1;87:1–13.
  178. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *Neuroimage.* 2000 Jun 1;11(6):805–21.
  179. DL C, P N, TM P, AC E. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994 Mar

- 1;18(2):192–205.
180. Laird AR, Robinson JL, McMillan KM, Tordesillas-Gutiérrez D, Moran ST, Gonzales SM, et al. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: Validation of the Lancaster transform. *Neuroimage*. 2010 Jun 1;51(2):677–83.
  181. Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, et al. Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. *Neuropsychopharmacol* 2007 322. 2006 Oct 18;32(2):429–38.
  182. Nieto-Castanon A, Ghosh SS, Tourville JA, Guenther FH. Region of interest based analysis of functional imaging data. *Neuroimage*. 2003 Aug 1;19(4):1303–16.
  183. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007 Mar 1;2(1):67–70.
  184. Walton ME, Chau BKH, Kennerley SW. Prioritising the relevant information for learning and decision making within orbital and ventromedial prefrontal cortex. Vol. 1, *Current Opinion in Behavioral Sciences*. Elsevier Ltd; 2015. p. 78–85.
  185. Nichols T, Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review: *Stat Methods Med Res*. 2003 Jul 2;12(5):419–46.
  186. Schneider BA, Avivi-Reich M, Mozuraitis M. A cautionary note on the use of the Analysis of Covariance (ANCOVA) in classification designs with and without within-subject factors. *Front Psychol*. 2015;0(APR):474.
  187. Mohagheghi A, Amiri S, Mousavi Rizi S, Safikhanlou S. Emotional intelligence components in alcohol dependent and mentally healthy individuals. *Sci World J*. 2015;2015.
  188. Ferrari V, Smeraldi E, Bottero G, Politi E. Addiction and empathy: a preliminary analysis. *Neurol Sci* 2013 356. 2014 Jan 1;35(6):855–9.
  189. Maurage F, Timary P de, Tecco JM, Lechantre S, Samson D. Theory of Mind Difficulties in Patients with Alcohol Dependence: Beyond the Prefrontal Cortex Dysfunction Hypothesis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Jun 1;39(6):980–8.
  190. Mátyássy, A., Kelemen, O., Sárközi, Z., Janka, Z., & Kéri S. Recognition of complex mental states in patients with alcoholism after long-term abstinence. *Alcohol Alcohol*. 2006 Sep 1;41(5):512–4.
  191. Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in

- alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol.* 2013 Mar 1;18(2):203–13.
192. Foisy M-L, Kornreich C, Fobe A, D’Hondt L, Pelc I, Hanak C, et al. Impaired Emotional Facial Expression Recognition in Alcohol Dependence: Do These Deficits Persist With Midterm Abstinence? *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Mar 1;31(3):404–10.
193. Berre A-P Le, Sullivan E V. Anosognosia for Memory Impairment in Addiction: Insights from Neuroimaging and Neuropsychological Assessment of Metamemory. *Neuropsychol Rev* 2016 264. 2016 Jul 22;26(4):420–31.
194. Ramey T, Regier PS. Cognitive impairment in substance use disorders. *CNS Spectr.* 2019 Feb 1;24(1):102–13.
195. Flavell JH. Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive–developmental inquiry. *Am Psychol.* 1979;34(10):906.
196. Frith CD. The role of metacognition in human social interactions. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2012;367(1599):2213–23.
197. Veenman MVJ, Spaans MA. Relation between intellectual and metacognitive skills: Age and task differences. *Learn Individ Differ.* 2005 Jan 1;15(2):159–76.
198. Li W, Qin W, Liu H, Fan L, Wang J, Jiang T, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *Neuroimage.* 2013 Sep 1;78:46–58.
199. Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J. Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 May;92(1–3):85–9.
200. Sollberger M, Rosen HJ, Shany-Ur T, Ullah J, Stanley CM, Laluz V, et al. Neural substrates of socioemotional self-awareness in neurodegenerative disease. *Brain Behav.* 2014 Mar 13;4(2):201–14.
201. Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL. Self awareness and personality change in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 May 1;76(5):632–9.
202. David AS, Bedford N, Wiffen B, Gilleen J. Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2012;367(1594):1379–90.
203. Spreng RN, Mar RA. I remember you: A role for memory in social cognition and the functional neuroanatomy of their interaction. *Brain Res.* 2012 Jan 5;1428:43–50.
204. Beattie MC, Longabaugh R, Elliott G, Stout RL, Fava J, Noel NE. Effect of the social environment on alcohol involvement and subjective well-being prior to alcoholism treatment. *J Stud Alcohol Drugs.* 2015 Jan 4;54(3):283–96.

205. Zywiak WH, Longabaugh R, Wirtz PW. Decomposing the relationships between pretreatment social network characteristics and alcohol treatment outcome. *J Stud Alcohol*. 2002;63(1):114–21.
206. Dobkin PL, Civita M De, Paraherakis A, Gill K. The role of functional social support in treatment retention and outcomes among outpatient adult substance abusers. *Addiction*. 2002 Mar 1;97(3):347–56.
207. Weisner C, Delucchi K, Matzger H, Schmidt L. The role of community services and informal support on five-year drinking trajectories of alcohol dependent and problem drinkers. *J Stud Alcohol*. 2003;64(6):862–73.
208. Humphreys K, Moos RH, Cohen C. Social and community resources and long-term recovery from treated and untreated alcoholism. *J Stud Alcohol*. 1997;58(3):231–8.
209. Bosacki S, Moreira FP, Sitnik V, Andrews K, Talwar V. Theory of mind, self-knowledge, and perceptions of loneliness in emerging adolescents. *J Genet Psychol*. 2020;181(1):14–31.
210. Preller KH, Hulka LM, Vonmoos M, Jenni D, Baumgartner MR, Seifritz E, et al. Impaired emotional empathy and related social network deficits in cocaine users. *Addict Biol*. 2014 May 1;19(3):452–66.
211. Ahmed FS, Miller LS. Executive function mechanisms of theory of mind. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(5):667–78.
212. Rupp CI, Derntl B, Osthaus F, Kemmler G, Fleischhacker WW. Impact of Social Cognition on Alcohol Dependence Treatment Outcome: Poorer Facial Emotion Recognition Predicts Relapse/Dropout. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Dec 1;41(12):2197–206.
213. Kanske P, Böckler A, Trautwein FM, Singer T. Dissecting the social brain: Introducing the EmpaToM to reveal distinct neural networks and brain-behavior relations for empathy and Theory of Mind. *Neuroimage*. 2015 Nov 5;122:6–19.
214. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neurosci*. 2011;17(1):18–24.
215. Demirakca T, Ende G, Kämmerer N, Welzel-Marquez H, Hermann D, Heinz A, et al. Effects of Alcoholism and Continued Abstinence on Brain Volumes in Both Genders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Sep 1;35(9):1678–85.
216. McCalley DM, Hanlon CA. Regionally specific gray matter volume is lower in alcohol use disorder: Implications for noninvasive brain stimulation treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021 Aug 1;45(8):1672–83.
217. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind:

- A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 May 1;42:9–34.
218. Schweinsburg AD, Paulus MP, Barlett VC, Killeen LA, Caldwell LC, Pulido C, et al. An fMRI study of response inhibition in youths with a family history of alcoholism. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1021:391–4.
219. Holla B, Bharath RD, Venkatasubramanian G, Benegal V. Altered brain cortical maturation is found in adolescents with a family history of alcoholism. *Addict Biol*. 2019 Jul 1;24(4):835–45.
220. Cservenka A, Brumback T. The Burden of Binge and Heavy Drinking on the Brain: Effects on Adolescent and Young Adult Neural Structure and Function. *Front Psychol*. 2017 Jun 30;0(JUN):1111.
221. Decety J, Lamm C. Human empathy through the lens of social neuroscience. *ScientificWorldJournal*. 2006 Sep 20;6:1146–63.
222. Israelashvili J, Sauter D, Fischer A. How well can we assess our ability to understand others' feelings? Beliefs about taking others' perspectives and actual understanding of others' emotions. *Front Psychol*. 2019;10:2475.
223. Murphy BA, Lilienfeld SO. Are self-report cognitive empathy ratings valid proxies for cognitive empathy ability? Negligible meta-analytic relations with behavioral task performance. *Psychol Assess*. 2019 Aug 1;31(8):1062–72.
224. Oakley BFM, Brewer R, Bird G, Catmur C. Theory of mind is not theory of emotion: A cautionary note on the reading the mind in the eyes test. *J Abnorm Psychol*. 2016 Aug 1;125(6):818–23.
225. Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, et al. Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition. *J Autism Dev Disord* 2006 365. 2006 Jun 6;36(5):623–36.
226. Quesque F, Rossetti Y. What do theory-of-mind tasks actually measure? Theory and practice. *Perspect Psychol Sci*. 2020;15(2):384–96.
227. Kanske P, Böckler A, Trautwein F-M, Parianen Lesemann FH, Singer T. Are strong empathizers better mentalizers? Evidence for independence and interaction between the routes of social cognition. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Sep 1;11(9):1383–92.
228. Sinha R, Fox HC, Hong KA, Bergquist K, Bhagwagar Z, Siedlarz KM. Enhanced Negative Emotion and Alcohol Craving, and Altered Physiological Responses Following Stress and Cue Exposure in Alcohol Dependent Individuals.

- Neuropsychopharmacol 2009 345. 2008 Jun 18;34(5):1198–208.
229. Heinz A, Gül Halil M, Gutwinski S, Beck A, Liu S. ICD-11: Änderungen der diagnostischen Kriterien der Substanzabhängigkeit. *Der Nervenarzt* 2021. 2021 Feb 16;1–8.
230. Maleki G, Zabihzadeh A, Richman MJ, Demetrovics Z, Mohammadnejad F. Decoding and reasoning mental states in major depression and social anxiety disorder. *BMC Psychiatry* 2020 201. 2020 Sep 24;20(1):1–8.
231. Wang Y guang, Wang Y qiang, Chen S lin, Zhu C yan, Wang K. Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: A componential view. *Psychiatry Res.* 2008 Nov 30;161(2):153–61.
232. Rütgen M, Pletti C, Tik M, Kraus C, Pfabigan DM, Sladky R, et al. Antidepressant treatment, not depression, leads to reductions in behavioral and neural responses to pain empathy. *Transl Psychiatry.* 2019 Dec 1;9(1).
233. Kim SW, Moon S-Y, Hwang WJ, Lho SK, Oh S, Lee TY, et al. Impaired Performance on the Reading the Mind in the Eyes Test in First-Episode Psychosis and Clinical High Risk for Psychosis. *Psychiatry Investig.* 2020 Dec 11;17(12):1200–6.
234. Air T, Weightman MJ, Baune BT. Symptom severity of depressive symptoms impacts on social cognition performance in current but not remitted major depressive disorder. *Front Psychol.* 2015;6(AUG).
235. Bora E, Zorlu N. Social cognition in alcohol use disorder: a meta-analysis. *Addiction.* 2017 Jan 1;112(1):40–8.
236. Rolland B, Dricot L, Creupelandt C, Muraige P, Timary P De. Respective influence of current alcohol consumption and duration of heavy drinking on brain morphological alterations in alcohol use disorder. *Addict Biol.* 2020 Mar 1;25(2):e12751.
237. Konrad K, Firk C, Uhlhaas PJ. Brain development during adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Jun 21;110(25):425–31.
238. Corradi-Dell'Acqua C, Hofstetter C, Vuilleumier P. Cognitive and affective theory of mind share the same local patterns of activity in posterior temporal but not medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014 Aug 1;9(8):1175–84.
239. Hillis AE. Inability to empathize: brain lesions that disrupt sharing and understanding another's emotions. *Brain.* 2014 Apr 1;137(4):981–97.
240. Eddy CM. The junction between self and other? Temporo-parietal dysfunction in

- neuropsychiatry. *Neuropsychologia*. 2016 Aug 1;89:465–77.
241. Eres R, Decety J, Louis WR, Molenberghs P. Individual differences in local gray matter density are associated with differences in affective and cognitive empathy. *Neuroimage*. 2015 Aug 15;117:305–10.
242. Shamay-Tsoory S. The neuropsychology of empathy: evidence from lesion studies. *Rev Neuropsychol*. 2015;7(4):237.
243. Baker CA, Peterson E, Pulos S, Kirkland RA. Eyes and IQ: A meta-analysis of the relationship between intelligence and “Reading the Mind in the Eyes.” *Intelligence*. 2014 May 1;44(1):78–92.
244. Kynast J, Quinque EM, Polyakova M, Luck T, Riedel-Heller SG, Baron-Cohen S, et al. Mindreading From the Eyes Declines With Aging – Evidence From 1,603 Subjects. *Front Aging Neurosci*. 2020 Oct 22;0:368.
245. Christov-Moore L, Simpson EA, Coudé G, Grigaityte K, Iacoboni M, Ferrari PF. Empathy: Gender effects in brain and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Oct 1;46(P4):604–27.
246. Kynast J, Polyakova M, Quinque EM, Hinz A, Villringer A, Schroeter ML. Age- and Sex-Specific Standard Scores for the Reading the Mind in the Eyes Test. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jan 28;0:529.
247. Fein G, Torres J, Price LJ, Sclafani V Di. Cognitive Performance in Long-Term Abstinent Alcoholic Individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Sep 1;30(9):1538–44.
248. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 2010 Apr 1;67(7):692–4.
249. Melby K, Gråwe RW, Aamo TO, Skovlund E, Spigset O. Efficacy of Self-Administered Intranasal Oxytocin on Alcohol Use and Craving After Detoxification in Patients With Alcohol Dependence. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Alcohol Alcohol*. 2021 Aug 30;56(5):565–72.
250. Valk SL, Bernhardt BC, Trautwein F-M, Böckler A, Kanske P, Guizard N, et al. Structural plasticity of the social brain: Differential change after socio-affective and cognitive mental training. *Sci Adv*. 2017;3(10).
251. Trautwein FM, Kanske P, Böckler A, Singer T. Differential benefits of mental training types for attention, compassion, and theory of mind. *Cognition*. 2020 Jan 1;194:104039.
252. Ajilchi B, Kisely S, Nejati V, Frederickson J. Effects of intensive short-term

dynamic psychotherapy on social cognition in major depression. *J Ment Heal.*  
2020;29(1):40–4.

## Anhang – Tabellen

Abhängige Variable: SPF-IRI-KE

F	df1	df2	Sig.
1,083	2	133	,341

**Tabelle 7**

Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität

Abhängige Variable: RMET

F	df1	df2	Sig.
,656	2	133	,521

**Tabelle 8**

Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität

# Anhang – Fragebögen

## ADS (Alcohol Dependence Scale)

Datum   .   .    
Tag Monat Jahr

### Hinweis:

Lesen Sie bitte die Fragen und alle Antworten aufmerksam durch und markieren Sie den Buchstaben derjenigen Antwort, die am besten für Sie zutrifft. Das Wort „Trinken“ bezieht sich immer auf das Trinken von alkoholischen Getränken. Bitte überlegen Sie nicht allzu lange und lassen Sie keine Frage aus.

### Diese Fragen beziehen sich auf die letzten 12 Monate!

- 1. Wie viel haben Sie das letzte Mal getrunken?**
  - a. Genug, um gute Laune zu bekommen oder weniger
  - b. Genug, um betrunken zu sein
  - c. Genug, um die Besinnung zu verlieren
- 2. Hatten Sie Sonntag/Montag morgens häufig einen Kater?**
  - a. nein
  - b. ja
- 3. Fühlten Sie sich „zitterig“, als Sie nüchtern wurden (Händezittern, innere Unruhe)?**
  - a. nein
  - b. manchmal
  - c. oft
- 4. Ging es Ihnen nach dem Trinken körperlich schlecht (z.B. Magenkrämpfe, Erbrechen)?**
  - a. nein
  - b. manchmal
  - c. fast immer
- 5. Hatten Sie jemals ein Delirium, d.h. haben Sie Dinge gesehen, gehört oder gefühlt, die nicht wirklich vorhanden waren; haben Sie sich ärgerlich, unruhig oder aufgeregt gefühlt?**
  - a. nein
  - b. gelegentlich
  - c. mehrmals
- 6. Hatten Sie nach dem Trinken Mühe, noch geradeaus zu gehen und das Gleichgewicht zu halten?**
  - a. Nein
  - b. manchmal
  - c. oft
- 7. Fühlten Sie sich infolge des Trinkens erhitzt und verschwitzt (fiebrig)?**
  - a. nein
- 8. Hatten Sie infolge des Trinkens Dinge gesehen, die nicht wirklich vorhanden waren?**
  - a. nein
  - b. einmal
  - c. mehrmals
- 9. Geraten Sie in Panik, wenn Sie befürchten müssen, nichts zu trinken zu bekommen, obwohl Sie es brauchen?**
  - a. nein
  - b. ja
- 10. Hatten Sie als Folge des Trinkens „Blackouts“ (Erinnerungslücken, ohne dass Sie das Bewusstsein verloren hatten)?**
  - a. nie
  - b. manchmal
  - c. oft
  - d. fast immer
- 11. Hatten Sie immer etwas zu Trinken bei sich oder in Ihrer Nähe?**
  - a. nein
  - b. manchmal
  - c. die meiste Zeit
- 12. Hatten Sie Phasen der Abstinenz beendet, indem Sie wieder besonders viel getrunken haben?**
  - a. nein
  - b. manchmal
  - c. fast immer

ADS Version 2.0

**13. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten infolge des Trinkens das Bewußtsein verloren?**

- a. nein
- b. einmal
- c. mehr als einmal

**14. Hatten Sie einen Krampfanfall?**

- a. nein
- b. ja
- c. mehrmals

**15. Tranken Sie auch über den ganzen Tag verteilt?**

- a. nein
- b. ja

**16. War Ihr Denken verwirrt oder unklar, nachdem Sie viel getrunken hatten?**

- a. nein
- b. ja, aber nur wenige Stunden
- c. ja, ein oder zwei Tage lang
- d. ja, mehrere Tage lang

**17. Fühlten Sie infolge des Trinkens Ihr Herz schneller schlagen?**

- a. nein
- b. ja
- c. mehrmals

**18. Dachten Sie praktisch ständig über Alkohol nach?**

- a. nein
- b. ja

**19. Hatten Sie infolge des Trinkens „Dinge gehört“, die nicht wirklich vorhanden waren?**

- a. nein
- b. ja
- c. mehrmals

**20. Hatten Sie ungewöhnliche oder erschreckende Empfindungen während des Trinkens?**

- a. nein
- b. einmal oder zweimal
- c. mehrmals

**21. Hatten Sie infolge des Trinkens das Gefühl, dass etwas auf Ihrer Haut krabbelt (z.B. Spinnen, Käfer)?**

- a. nein
- b. ja
- c. mehrmals

**22. Diese Frage bezieht sich auf „Blackouts“ (Erinnerungslücken):**

- a. ich hatte niemals einen Blackout
- b. ich hatte Blackouts, die weniger als eine Stunde andauerten
- c. ich hatte Blackouts, die mehrere Stunden andauerten
- d. ich hatte Blackouts, die einen Tag oder länger andauerten

**23. Hatten Sie ohne Erfolg versucht weniger zu trinken?**

- a. nein
- b. einmal
- c. mehrmals

**24. Tranken Sie sehr schnell (Sturztrinken)?**

- a. nein
- b. ja

**25. Konnten Sie nach ein oder zwei Gläsern normalerweise mit dem Trinken aufhören?**

- a. ja
- b. nein

**Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen bearbeitet haben!**

**Vielen Dank!**

## Saarbrücker Persönlickeits-Fragebogen (SPF)

Based on Interpersonal Reactivity Index (IRI)


(V 6.1; 24.03.2014; Dr. Christoph Paulus)

Sie werden jetzt eine Reihe von Aussagen lesen, die jeweils bestimmte (verallgemeinerte) menschliche Eigenschaften oder Reaktionen beschreiben, die alle etwas mit Gefühlen zu tun haben. Bitte kennzeichnen Sie dann auf der 5-Punkte-Skala, inwieweit diese Aussage auf Sie zutrifft; je höher die Zahl, desto höher die Zustimmung. Vielleicht fällt Ihnen auch zu der einen oder anderen allgemeinen Beschreibung ein konkretes Erlebnis ein.


**Es gibt dabei keine richtigen oder falschen Antworten.** Bitte markieren Sie Ihre Antwort durch einen Kreis um die Zahl (je größer die Zahl 1-5, desto höher ist Ihre Zustimmung). Falls Sie eine Änderung vornehmen wollen, so kreuzen Sie die nicht gewünschte Antwort durch und markieren die gewünschte Antwort erneut mit einem Kreis.

Ein Beispiel:

Inwiefern trifft die Aussage auf Sie zu?	nie 1 (--)	selten 2 (-)	manchmal 3 (o)	oft 4 (+)	immer 5 (++)
Ich esse gern Spaghetti.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
Ich gehe gerne ins Kino.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
Ich trinke gerne Bier.	1 (--)	<del>2 (-)</del>	3 (o)	4 (+)	5 (++)



Irrtum



richtig

Wir danken Ihnen bereits jetzt für Ihre Mitarbeit und Ihre ehrliche Beantwortung der Fragen.  
Bitte beginnen Sie nun.....

Geschlecht: männlich  weiblich

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Datum: \_\_\_\_\_

Probanden-ID: \_\_\_\_\_

	<b>V6.1</b>	nie	selten	manchmal	oft	immer
e	1. Ich empfinde warmherzige Gefühle für Leute, denen es weniger gut geht als mir.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
f	2. Die Gefühle einer Person in einem Roman kann ich mir sehr gut vorstellen.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
d	3. In Notfallsituationen fühle ich mich ängstlich und unbehaglich.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
p	4. Ich versuche, bei einem Streit zuerst beide Seiten zu verstehen, bevor ich eine Entscheidung treffe.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
e	5. Wenn ich sehe, wie jemand ausgenutzt wird, glaube ich, ihn schützen zu müssen.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
d	6. Ich fühle mich hilflos, wenn ich inmitten einer sehr emotionsgeladenen Situation bin.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
f	7. Nachdem ich einen Film gesehen habe, fühle ich mich so, als ob ich eine der Personen aus diesem Film sei.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
d	8. In einer gespannten emotionalen Situation zu sein, beängstigt mich.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
e	9. Mich berühren Dinge sehr, auch wenn ich sie nur beobachte.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
p	10. Ich glaube, jedes Problem hat zwei Seiten und versuche deshalb beide zu berücksichtigen.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
e	11. Ich würde mich selbst als eine ziemlich weichherzige Person bezeichnen.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
f	12. Wenn ich einen guten Film sehe, kann ich mich sehr leicht in die Hauptperson hineinversetzen.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
d	13. In heiklen Situationen neige ich dazu, die Kontrolle über mich zu verlieren.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
p	14. Wenn mir das Verhalten eines anderen komisch vorkommt, versuche ich mich für eine Weile in seine Lage zu versetzen.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
f	15. Wenn ich eine interessante Geschichte oder ein gutes Buch lese, versuche ich mir vorzustellen, wie ich mich fühlen würde, wenn mir die Ereignisse passieren würden.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
p	16. Bevor ich jemanden kritisiere, versuche ich mir vorzustellen, wie die Sache aus seiner Sicht aussieht.	1 (--)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)