

Aus der
**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Einfluss der Therapie auf die Modulierbarkeit
craving-assoziierter neuronaler Reaktionen:
eine fMRT-Neurofeedback-Studie bei Patienten mit Tabakabhängigkeit**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Sarah Gschwendtner

aus
Weilheim i.OB

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Walter Zieglgänsberger
Prof. Dr. Michael Ewers

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2018

MEINER FAMILIE

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Nikotinabhängigkeit	8
1.1.1. Epidemiologische Daten	8
1.1.2. Definition der Tabakabhängigkeit	9
1.1.3. Verhaltenspsychologische und neurobiologische Grundlagen	9
1.1.4. Wirkspektrum, Entzugserscheinungen, Rückfallgefahr	11
1.1.5. Therapieoptionen	12
1.1.6. Gesundheitsschäden	12
1.2. Neuroanatomie	14
1.2.1. Neuronale Komponenten bei Suchterkrankungen	14
1.2.2. Neuronale Komponenten bei Tabakabhängigkeit	15
1.2.2.1. Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)	18
1.2.2.2. Insula	19
1.2.2.3. Dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)	20
1.3. Neurofeedback	21
1.3.1. Erkenntnisse funktioneller Bildgebung	21
1.3.2. Therapeutische Anwendung neuronalen Feedbacks	23
1.3.3. Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivierung und Craving	25
2. Fragestellung und Hypothesen	26
1. Hypothese:	27
BOLD-Reaktionen in Hirnregionen, die mit dem Craving nach Nikotin assoziiert sind, können von Patienten mit Tabakabhängigkeit bewusst moduliert werden. .	27
2. Hypothese:	27
Erfolgreich rauchfreie Patienten im Vergleich zu nicht Erfolgreichen in der Gruppe mit echtem Feedback bzw. in der sham-Feedback-Gruppe zeigen eine verringerte neuronale Aktivität in den sucht-assoziierten Hirnregionen.	27
3. Hypothese:	27
Die Erfolgsrate des Rauchstopps in einem standardisierten verhaltenstherapeutischen Tabakentwöhnungsprogramm nach sechs Monaten wird durch den Einfluss des zusätzlichen Neurofeedbacks verbessert.	27
3. Methoden	28
3.1. Beschreibung der Stichproben	28
3.2. Untersuchungsmethoden	29
3.2.1. Rauchfreikurs – „Das Rauchfrei Programm“	29
3.2.2. Ablauf der MRT-Untersuchung	30

3.2.3. Erläuterung des Ablaufs und Paradigmas	31
3.2.4. Nachbefragung der Patienten.....	37
3.2.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	38
3.2.6. Fragebögen zur psychometrischen Untersuchung.....	40
3.3. Methoden der Datenauswertung	44
3.3.1. Analyse der fMRT-Daten	44
3.3.1.1. Vorverarbeitung der Daten	44
3.3.1.2. Gruppenanalyse mit dem Allgemeinen Linearen Modell.....	45
3.3.1.3. Analyse der Regions of Interest (ROIs).....	45
3.3.2. Statistische Auswertung	45
4. Ergebnisse	46
4.1. Ergebnisse der Patienten der Real-Gruppe	46
4.1.1. ROI-Lokalisationen der Patienten der Real-Gruppe.....	46
4.1.2. Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten mit Rauchstopp vs. Reduktion/Rückfall.....	47
4.1.3. Funktionelle MRT-Ergebnisse der Patienten der Real-Gruppe	48
4.1.3.1. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Stopp-Gruppe am ersten Messtag.....	48
4.1.3.2. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Stopp-Gruppe am zweiten Messtag.....	52
4.1.3.3. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Stopp-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback) am dritten Messtag.....	54
4.1.3.4. Übersicht über neuronale Veränderungen an den drei Messtagen bei Rauchern mit Rauchstopp (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback)	56
4.1.3.5. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag.....	57
4.1.3.6. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback) am zweiten Messtag	59
4.1.3.7. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback) am dritten Messtag.....	61
4.1.3.8. Übersicht über neuronale Veränderungen an den drei Messtagen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback).....	62
4.1.3.9. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag.....	63
4.1.3.10. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag	66
4.1.3.11. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag.....	68

4.1.3.12. Übersicht über neuronale Veränderungen an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe	70
4.1.4. Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Real-Gruppe	71
4.1.5. Abstinenzquote der Patienten der Real-Gruppe.....	72
4.2. Ergebnisse der Patienten der Sham-Gruppe	72
4.2.1. ROI-Lokalisationen der Patienten der Sham-Gruppe	72
4.2.2 Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten mit Rauchstopp vs. Reduktion/Rückfall.....	73
4.2.3. Funktionelle MRT-Ergebnisse der Patienten der Sham-Gruppe	74
4.2.3.1. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag in der Sham-Gruppe	74
4.2.3.2. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag in der Sham-Gruppe	78
4.2.3.3. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag in der Sham-Gruppe	80
4.2.3.4. Übersicht über neuronale Veränderungen des dritten Neurofeedbacks an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (in der Sham-Gruppe)	82
4.2.4. Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Sham-Gruppe	83
4.2.5. Abstinenzquote der Patienten der Sham-Gruppe.....	83
4.3. Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen.....	83
4.3.1. Erfassung depressiver Symptome mittels Beck Depressions Inventar (BDI)	83
4.3.2. Beginn des regelmäßigen Tabakkonsums	84
4.3.3. Bedeutung und Zuversicht des Rauchstopps.....	84
4.3.3.1. Patienten der Real-Gruppe.....	84
4.3.3.2. Patienten der Sham-Gruppe.....	84
4.3.4. Abschätzung der körperlichen Abhängigkeit mittels Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)	85
4.3.4.1. Patienten der Real-Gruppe.....	85
4.3.4.2. Patienten der Sham-Gruppe.....	85
4.3.5. Abschätzung des Cravings der Patienten mittels des Questionnaire on Smoking Urges – German (QSU-G).....	85
5. Diskussion	88
5.1. Zusammenfassung.....	88
5.2. Diskussion der Ergebnisse	88

5.2.1. Neurobiologische Ergebnisse und Veränderung des Verlangens zu rauchen	88
5.2.1.1. Patienten der Real-Gruppe.....	89
5.2.1.2. Patienten der Sham-Gruppe.....	91
5.2.2. Fragestellungen, Hypothesen und Erkenntnisse.....	93
5.3. Limitationen der Studie und Ausblick	94
6. Zusammenfassung.....	99
7. Literaturverzeichnis	103
8. Abbildungsverzeichnis	107
9. Tabellenverzeichnis	109
10. Abkürzungsverzeichnis	111
11. Anhang	113
11.1. Anzeige zur Probandenrekrutierung	113
11.2. Checkliste zur Probandenrekrutierung, Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung & Fragebogen zu soziodemographischen Daten	114
11.3. Curriculum vitae	127
12. Danksagung.....	128
13. Eidesstattliche Versicherung	129

1. Einleitung

1.1. Nikotinabhängigkeit

„Was macht einen Raucher süchtig? Giert er vor allem nach Nikotin (...)? Oder ist es eher das Ritual der Morgen- oder der Pausenzigarette, das er braucht?“ So beginnt ein Artikel der Süddeutschen Zeitung vor 20 Jahren (Wagner, 1996). Das Erscheinen dieses Artikels in der Vorweihnachtszeit war klug gewählt, beschreibt die Autorin darin doch verschiedene Raucherentwöhnungsmethoden, passend zum Vorsatz vieler Raucher dem Laster zum Jahreswechsel den Rücken zu kehren.

1.1.1. Epidemiologische Daten

Immer noch versuchen jährlich ca. 20 – 30% der Raucher mit dem Rauchen aufzuhören, jedoch enden 95 – 97 % der selbst durchgeführten Aufhörversuche in einem Rückfall (Kröger & Lohmann, 2007) (Benowitz, 2010). Das Abhängigkeitspotential des Tabakkonsums entspricht dabei dem der „harten Drogen“ wie beispielsweise Heroin, wobei – betrachtet man die Probierer – durch Tabak sogar mehr Personen abhängig werden als durch Heroin. Das Einstiegsalter liegt bei über 90% aller Personen vor dem 18. Lebensjahr (Kröger & Lohmann, 2007).

Dies zeigt sich auch im Rauchverhalten:

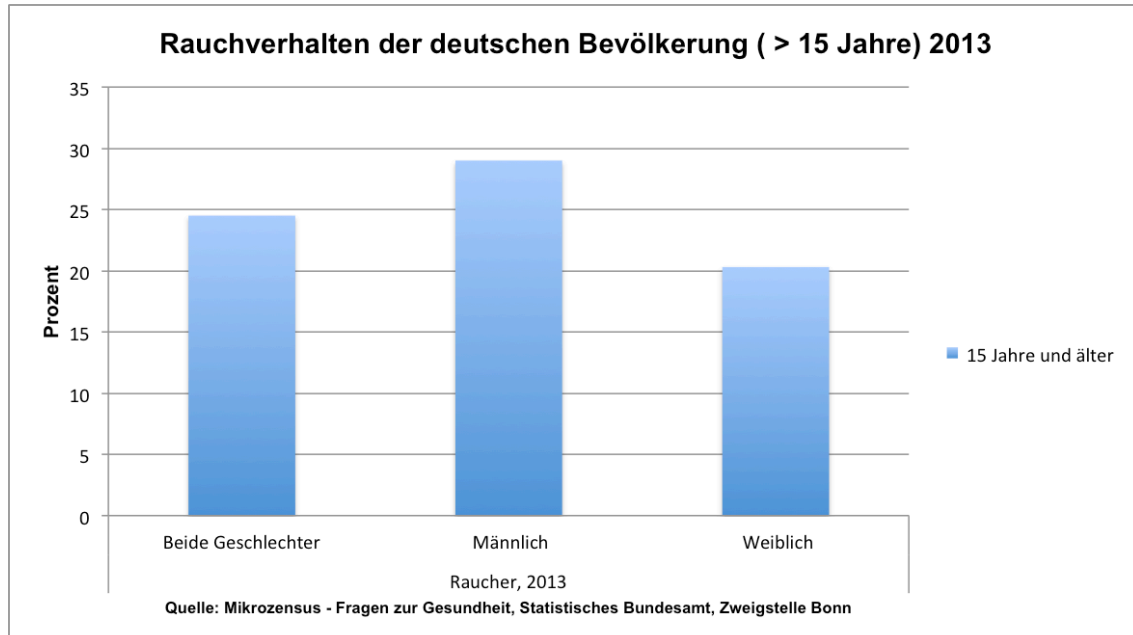


Abb.1-1: Rauchverhalten der deutschen Bevölkerung (> 15 Jahre) 2013

Für das Jahr 2013 zeigt sich ein Raucheranteil an der deutschen Bevölkerung, 15 Jahre oder älter, von 24,5%. Die geschlechtsspezifische Betrachtung zeigt, dass weiterhin mehr Männer als Frauen rauchen. Nach und mit freundlicher Genehmigung von (Statistisches-Bundesamt, 2015b)

20,9 Prozent der deutschen Bevölkerung bezeichneten sich im Mikrozensus 2013 als

regelmäßige Raucher, wobei darunter tägliches Rauchen (Inhalieren des Rauchs von verbrennendem Tabak) verstanden wird (Kröger & Lohmann, 2007), auch wenn es sich um geringe Tabakmengen handelt (Statistisches-Bundesamt, 2015b). Dabei wurden in Deutschland 2013 etwas über 80 Milliarden Zigaretten geraucht, sodass je Einwohner ein Verbrauch von 995 Zigaretten resultiert (Statistisches-Bundesamt, 2015c). 97% der Tabakkonsumenten sind Zigarettenraucher (Haustein & Groneberg, 2008). Nun stellt sich aber die Frage, wann der Tabakkonsum zur Abhängigkeit wird?

1.1.2. Definition der Tabakabhängigkeit

Nach der Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10) lauten die diagnostischen Kriterien der Tabakabhängigkeit wie folgt:

F17.2x

Drei oder mehr Kriterien sollen während des vergangenen Jahres erfüllt sein:

1. Starker Wunsch oder Zwang, Tabak zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bzgl. des Beginns, der Beendigung und der Menge des Tabakkonsums.
3. Körperliches Entzugssyndrom bei Absetzen oder Reduktion des Tabakkonsums oder Konsum mit dem Ziel, Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.
4. Toleranznachweis: Um die ursprünglich erreichten Wirkungen zu erzielen, sind höhere Dosen als zu Beginn erforderlich.
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten des Tabakkonsums.
6. Anhaltender Tabakkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen. (Dilling, Mombour & Schmidt, 1994)

Die ICD-10 definiert „Tabakabhängigkeit“, da eine Abhängigkeit von Nikotin nicht auftritt ohne den Konsum von Tabak, wohingegen das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen (DSM-IV) „Nikotinabhängigkeit“ beschreibt, da Nikotin (0,1 – 0,4 mg pro Zigarette) als die Abhängigkeit erzeugende Substanz im Tabak identifiziert wurde (Kröger & Lohmann, 2007) (Benowitz, 2010). Die beiden Begriffe werden hier synonym verwendet.

1.1.3. Verhaltenspsychologische und neurobiologische Grundlagen

Das Verhalten des Tabakkonsums wird dabei positiv wie negativ verstärkt (operante Konditionierung). Subjektiv empfindet der Raucher Glück, Entspannung, Spaß und das erneute Rauchen vermeidet negative Empfindungen (Kröger & Lohmann, 2007). Die folgende Übersicht (nach (Kröger & Lohmann, 2007)) zeigt weitere positive und negative Konsequenzen des Rauchens:

<i>Positive Konsequenzen</i>	<i>Negative Konsequenzen</i>
Identitätsbildung durch das Ritual des Rauchens	Gefühl des Kontrollverlusts der Abhängigkeit
soziale Anerkennung	sozialer Druck (Sanktionen, Ablehnung, Ächtung)
Kontaktaufnahme	unangenehmer Geruch
Strukturierung von Abläufen	finanzielle Kosten
Bewältigung psychosozialer Spannungen	mangelnde körperliche Fitness
Genuss	Gesundheitsschäden

Auch die klassische Konditionierung spielt eine wesentliche Rolle: im Nucleus accumbens (basales Vorderhirn) wird durch Nikotin vermehrt Dopamin ausgeschüttet. Bezüglich der Entwicklung einer Sucht aktiviert Dopamin das Belohnungssystem und erleichtert assoziatives Lernen (Benowitz, 2010). Somit werden nikotinassoziierte Stimuli, wie die Zigarette selbst, aber auch Situationen klassisch konditioniert. Ursprünglich neutrale Reize wie Kaffeetrinken oder Situationen mit rauchspezifischen Signalen wie beim Anblick einer angezündeten Zigarette werden zu Auslösereizen und erzeugen ein Verlangen (Craving) (Kröger & Lohmann, 2007). Nikotin erreicht aufgenommen durch die Lungenalveolen und unter Umgehung der Leber in etwa 10 Sekunden das Zentrale Nervensystem (ZNS) – diese hohe Geschwindigkeit der Anflutung bedingt die Abhängigkeit erzeugende Wirkung (Haustein & Groneberg, 2008) (Benowitz, 2010).

Angriffspunkt ist der nikotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR), ein ionotroper Rezeptor, welcher auch im mesolimbischen System präsynaptisch vorhanden ist und so bei Stimulation die Konzentration der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin erhöht (Haustein & Groneberg, 2008). Dadurch wirkt Nikotin auf das ZNS erregend, was sich durch Steigerung des Konzentrationsvermögens, aber auch Tremor, äußert. Darüber hinaus wird der zentrale Sympathikotonus erhöht, sowie Adrenalin aus der Nebenniere freigesetzt. Konsekutiv steigen Herzfrequenz und Blutdruck (Haustein & Groneberg, 2008).

Wie stark die jeweilige Nikotinabhängigkeit eines Rauchers ausgeprägt ist, kann durch die Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten, den Zeitpunkt der ersten morgendlichen und unter Umständen nachts gerauchter Zigaretten abgeschätzt werden. Dabei fand sich eine negative Korrelation zwischen Nikotinplasmaspiegel und subjektivem Craving, wobei jeder Raucher durch die Anzahl gerauchter Zigaretten, die Anzahl der Züge und die Inhalationstiefe den Plasmaspiegel selbst „titriert“ (Haustein & Groneberg, 2008) (Benowitz, 2010).

1.1.4. Wirkspektrum, Entzugserscheinungen, Rückfallgefahr

Nikotin zeigt ein sogenanntes „bivalentes Wirkspektrum, d.h. das Rauchen vermittelt dem Raucher entweder einen beruhigenden und entspannenden Effekt, oder es wirkt konzentrationsfördernd und anregend“ (Kröger & Lohmann, 2007). Dies zeigt, dass das Suchtmittel Nikotin jedem Abhängigen genau das bietet, was dieser in einer spezifischen Situation benötigt: Nikotinwirkungen sind beispielsweise auch Erregung und Anxiolyse, erhöhte Aufmerksamkeit und ein verringertes Hungergefühl (Haustein & Groneberg, 2008) (Batra, 2011).

Wird die Substanz nicht bzw. nicht ausreichend zugeführt, so verspüren über 50% aller Raucher Entzugserscheinungen, welche nicht nur die Entwöhnung erschweren, sondern auch ein hohes Rückfallrisiko darstellen (Hughes, Keely, & Naud, 2004):

- starkes Verlangen nach einer Zigarette (Craving, Suchtdruck)
- Gefühl von Frustration, Unzufriedenheit
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Reizbarkeit
- Depression
- dysphorische Stimmung
- Angstzustände
- niedriger Blutdruck
- Müdigkeit
- Schlaflosigkeit
- Gewichtszunahme
- Verdauungsstörungen
- Kopfschmerzen

Sie erreichen meist nach 24 bis 48 Stunden ihren Höhepunkt und klingen nach etwa einer Woche ab, wobei dies sehr variabel ist. Die Bewertung der auftretenden Symptome ist dabei entscheidend, denn ihre Wahrnehmung ist äußerst subjektiv (Kröger & Lohmann, 2007).

Assoziierte Umweltfaktoren können als Hinweisreize für Craving fungieren. Dieses Verlangen zu Rauchen ist während eines Aufhörversuches ein bedeutender Vorhersagewert für einen Rückfall (Hartwell et al., 2013b) (Benowitz, 2010).

Die Rückfallwahrscheinlichkeit ist direkt nach Beendigung einer Behandlung zur Raucherentwöhnung am höchsten und nimmt mit zunehmender Abstinenzdauer ab, wobei sie sich nach etwa sechs Monaten stabilisiert. Die kontinuierliche Abstinenz

(kein Tabakkonsum seit Ende der Behandlung) ist klinisch hoch relevant, auch wenn die Erhebung nur subjektiv erfolgt.

Positive Prädiktoren für Abstinenz:

- Schwangerschaft
- Wahrnehmung körperlicher Einschränkungen/Erkrankungen
- unterstützendes soziales Umfeld
- nichtrauchender Partner

Negative Prädiktoren für Abstinenz:

- starke Nikotinabhängigkeit
- hoher Alkoholkonsum
- weitere psychische Störungen
- weibliches Geschlecht

(Kröger & Lohmann, 2007)

1.1.5. Therapieoptionen

Zur Therapie der Tabakabhängigkeit stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Verhaltenstherapeutische Angebote, insbesondere in Form von Gruppentherapieprogrammen, können die Verhaltensänderung unterstützen. Medikamentöse Hilfen wie Nikotinersatzpräparate (Nikotinpflaster, -kaugummis, -tabletten oder Nikotinnasalsprays), das Antidepressivum Bupropion und der partielle nACh-Rezeptoragonist Vareniclin unterstützen den Patienten die initiale Entzugssymptomatik zu überstehen. Die Kombination von Verhaltenstherapie und medikamentöser Unterstützung führt zu Abstinenzquoten bis zu 30% nach einem Jahr. Ergänzt werden die oben genannten Optionen durch niederschwellige Angebote wie Selbsthilfebücher, Telefonberatungen oder internetbasierte Aufhörprogramme. Auch Akupunktur oder Hypnose sind beliebt bei Rauchern mit Behandlungswunsch. (Batra, 2011)

1.1.6. Gesundheitsschäden

Nicht durch Nikotin bedingt sind die weitreichenden gesundheitlichen Schäden, welche durch die Verbrennungsprodukte entstehen. Beim Verbrennungsprozess wird zwischen Haupt- und Nebenstromrauch unterschieden, welche bei unterschiedlichen Temperaturen (ca. 900°C beim Einatmen bzw. 600°C zwischen den Zügen) zu Stande

kommen und von welchen der Nebenstromrauch den höheren Gehalt an toxischen Stoffen enthält, darunter Nitrosamide, Stickoxide oder Formaldehyd (Kröger & Lohmann, 2007). Daher wirkt sich auch das Passivrauchen gesundheitsschädigend aus.

Auch Kohlenstoffmonoxid (CO) wird beim Verbrennungsprozess erzeugt, welches verantwortlich für die Nummer 1 der durch das Rauchen verursachten Gesundheitsschäden ist: Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nachweislich führt das bei Rauchern erhöhte Carboxyhämoglobin (CO-Hb) zu vermehrt auftretenden kardiovaskulären Komplikationen, wobei das relative Risiko (RR) einen Myokardinfarkt zu erleiden 4,9-fach gegenüber Nichtrauchern erhöht ist, wenn mehr als 25 Zigaretten pro Tag geraucht werden. Am zweithäufigsten treten rauchassoziierte Lungenerkrankungen auf, darunter vornehmlich die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und das Bronchialkarzinom. Nahezu jedes Organsystem des menschlichen Körpers wird durch verschiedene Inhaltsstoffe und Verbrennungsprodukte der Zigaretten beeinflusst, wovon allein der Hauptstromrauch knapp 4000 enthält. Daher kommt es auch zu Fertilitätsstörungen, Osteoporose und Hirninfarkten und darüber hinaus stellt Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für das Cervix-Karzinom dar (RR = 12), da toxische Abbauprodukte im Cervixschleim als Induktoren wirken. (Haustein & Groneberg, 2008)

Bei Männern wurde nachgewiesen, dass bis zu 90% der Bronchialkarzinome durch das Zigarettenrauchen bedingt sind, bei Frauen liegt der Anteil bei immerhin 79%. Das Risiko hierfür korreliert dabei mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, sodass es zu einer dosisabhängigen Risikoerhöhung kommt. Als wichtigste Kanzerogene wurden dabei polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, tabakspezifische Nitrosamine und aromatische Amine identifiziert, wobei vor allem Benz(a)pyren auf Onkogene aktivierend wirkt und die Bildung von reaktiven Dilepoxiden begünstigt. Die genotoxische Wirkung entfaltet sich dabei je nach Organsystem in DNS-Strangbrüchen oder zum Beispiel in Mutationen des Tumorsuppressors p53. Dabei kann ein Rauchstopp vornehmlich die Auftretenshäufigkeit von Plattenepithel- und Adenokarzinomen reduzieren. (Haustein & Groneberg, 2008)

Durch die genannten rauchassoziierten Gesundheitsschäden verliert ein Raucher im Schnitt 5 bis 7 Lebensjahre. Die tabakassoziierte Mortalität liegt dabei in Deutschland bei etwa 17% und stellt somit die häufigste vermeidbare und verhaltensbedingte Todesursache dar. Täglich sterben in Deutschland knapp 400 Menschen an den unmittelbaren Folgen des Rauchens (Haustein & Groneberg, 2008). Das 80. Lebensjahr erreichen nur 26% der Raucher, aber 59% der Nichtraucher (Batra, 2011). In der am 29. Mai 2015 vom Statistischen Bundesamt in Wiesbaden herausgegebenen

Pressemitteilung (Statistisches-Bundesamt, 2015a) wird die Zahl von 46 332 Personen genannt, welche 2013 an Krebserkrankungen verstarben, die im Zusammenhang mit dem Konsum von Tabakprodukten stehen. Dabei stieg die Zahl auf 31,0 Frauen je 100.000 Einwohner, die an den Folgen des Rauchens verstarben. Im Vergleich liegen die Männer mit 50,1 Sterbefällen je 100.000 Einwohner weiterhin höher. In einer Veröffentlichung des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg wurden die direkten Kosten des Tabakkonsums mit 8,66 Milliarden Euro angegeben, die indirekten Kosten mit 24,89 Milliarden Euro, sodass sich insgesamt ein Betrag jenseits der 30 Milliarden Euro ergibt (Adams & Effertz, 2009). Neben den bezifferten Kosten sollte jedoch der Verlust der Lebensqualität nicht weniger gewichtet werden – sowohl für den Patienten, welcher an Folgen des Tabakkonsums leidet, als auch für dessen Angehörige.

Die Relevanz der Tabakabhängigkeit in der heutigen Gesellschaft ist evident. Daraus leitet sich ab, wie wichtig es ist neue Ansätze für die Raucherentwöhnung zu untersuchen. Dies wurde in der vorliegenden Studie getan.

1.2. Neuroanatomie

1.2.1. Neuronale Komponenten bei Suchterkrankungen

Bei bildgebenden Studien zeigten sich neuroanatomische Korrelate der neuronalen Antwort auf Hinweisreize (cues) in Hirnregionen, welche an motivationalen, emotionalen und kognitiven Prozessen beteiligt sind (Chiamulera, 2005). Eine Assoziation mit dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem Striatum und medialen prefrontalen Arealen konnte bei der Präsentation von Hinweisreizen nachgewiesen werden (Heinz et al., 2004). Darüber hinaus zeigte sich in dieser Studie zur Alkoholabhängigkeit, dass das Craving der Patienten durch die Präsentation von Hinweisreizen hervorgerufen werden konnte. Grüsser et al. präsentierten alkoholabhängigen Patienten alkohol-assoziierte bzw. neutrale Bilder und wiesen Aktivierungen im Putamen, ACC und medialen prefrontalen Cortex im Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe nach. Diese lokalen Aktivierungen waren bei den später rückfälligen Patienten ausgeprägt, sodass die funktionelle Bildgebung unter Umständen helfen kann, Alkoholiker mit hoher Rückfallwahrscheinlichkeit zu identifizieren (Grüsser et al., 2004). Myrick et al. gaben Patienten ohne Behandlungswunsch und einer Kontrollgruppe einen Schluck Alkohol zu trinken, bevor diesen ebenfalls sucht-assoziierte vs. neutrale Bilder präsentiert wurden. Die alkoholabhängigen Patienten hatten stärkere Aktivierungen im präfrontalen Cortex und

in anterioren limbischen Regionen und berichteten von stärkerem Craving als die gesunden Gelegenheitstrinker. Hirnaktivität im linken Ncl. accumbens, dem anterioren cingulären Cortex und dem orbitofrontalen Cortex links korrelierte signifikant mit dem Verlangen zu trinken bei den alkoholabhängigen Patienten (Myrick et al., 2003). Zusammengefasst werden bei der Präsentation von alkohol-assoziierten Hinweisreizen hauptsächlich folgende Hirnregionen aktiviert: Anteriorer cingulärer und medialer präfrontaler Cortex, welche für Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse zuständig sind; darüber hinaus der orbitofrontale Cortex, welcher den Belohnungswert der Stimuli bewertet; die Amygdala, welche die Stimuli emotional bewertet; das ventrale Striatum inklusive des Ncl. accumbens, welches motivationale Effekte mit motorischen Handlungen verknüpft und das dorsale Striatum, das an Gewohnheitsbildung beteiligt ist; sowie den Gyrus fusiformis und den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), welcher an der Kontrolle von Verhalten beteiligt ist (Heinz, A., Beck, Grüsser, Grace, & Wrase, 2009).

Naqvi und Bechara (2009) beschrieben zudem die Insula als wichtiges neuronales Korrelat bei dem bewussten Drang Drogen zu konsumieren. Die Insula setzt interozeptive Zustände in bewusste Gefühle um und ist an Entscheidungsprozessen beteiligt. Sie beschrieben darüber hinaus die reziproken Verbindungen zu ACC, ventromedialem präfrontalem Cortex, der Amygdala und dem ventralen Striatum (Naqvi, N. H. & Bechara, 2009). Liu und Kollegen untersuchten Nikotinabhängigkeit als Komorbidität bei Alkoholabhängigkeit mittels fMRT und machten den posterioren cingulären Cortex (PCC) und die posteriore Insula als Korrelat der neurobiologischen Reaktion auf sucht-assoziierte Hinweisreize aus (Liu, Claus, Calhoun, & Hutchison, 2014).

1.2.2. Neuronale Komponenten bei Tabakabhängigkeit

Die Konfrontation mit nikotin-assoziierten Hinweisreizen erzeugt neuronale Aktivierungen in Hirnregionen, die an Aufmerksamkeit beteiligt sind, z.B. im anterioren cingulären Cortex (ACC), Precuneus, Cuneus und in Hirnarealen, die bei der Entscheidungsfindung beteiligt sind, wie z.B. der präfrontale Cortex (PFC) (Brody et al., 2007; Hartwell et al., 2011; Li et al., 2013; McClernon, Hiott, Huettel, & Rose, 2005).

Bei der Präsentation von nikotin-assoziierten vs. neutrale Hinweisreize zeigten sich Aktivierungen im ventralen Striatum/Ncl. accumbens, dem medialen orbitofrontalen Cortex, dem Gyrus frontalis und temporalis superior sowie im Gyrus fusiformis, Precuneus und ACC (David et al., 2005) (Lee, Lim, Wiederhold, & Graham, 2005).

In einer Studie mit dem nACh-Rezeptoragonisten Vareniclin bei Patienten, die nicht im Entzug waren, zeigten sich drei Wochen nach der Behandlung mit Vareniclin deutliche Unterschiede in den neuronalen Aktivierungen im fMRT bei der Präsentation von nikotin-assoziierten Hinweisreizen. Bei der ersten Messung fanden sich Aktivierungen im ventralen Striatum und im medialen orbitofrontalen Cortex, wie auch im PCC. Auch das subjektive Craving der Patienten war erhöht. Nach der Behandlung waren diese neuronalen Aktivierungen deutlich verringert, ebenso wie auch das Craving der Patienten (Franklin et al., 2011).

Auch bei Behandlung mit Bupropion reduzierte sich sowohl das subjektive Craving der Patienten als auch die neuronale Aktivität im linken ventralen Striatum, dem medialen orbitofrontalen Cortex rechts sowie dem ACC beidseits. In dieser Studie waren vor und nach der 8-wöchigen Behandlung mit dem Noradrenalin- und Dopaminreuptakehemmer jeweils fMRT-Messungen und Messungen des Cravings erfolgt. Nikotin-assoziierte Hinweisreize waren als kurze Videos aus der Ich-Perspektive präsentiert worden (Culbertson et al., 2011).

Goudriaan et al. (2010) konnten zeigen, dass nikotinabhängige Patienten mit höheren Werten im Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND), während sie Bilder betrachteten, welche mit Rauchen assoziiert sind, stärkere Aktivierungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im ventromedialen präfrontalen Cortex, im rostralen anterioren cingulären Cortex, der Insula und im Gyrus temporalis medius und superior zeigten (Goudriaan, de Ruiter, van den Brink, Oosterlaan, & Veltman, 2010).

Die Arbeitsgruppe um Vollstädt-Klein und Kollegen zeigte, dass Raucher mit einer mittelstarken Abhängigkeit im FTND eine stärkere Aktivierung in Amygdala, Hippocampus, Putamen und Thalamus bei der Konfrontation mit Tabakwerbung, verglichen mit stark abhängigen Rauchern, aufwiesen. Vermutlich beruht dies darauf, dass Raucher mit einer mittelstarken Abhängigkeit stärker auf externe Stimuli ansprechen als diejenigen mit einer starken Abhängigkeit, welche vermutlich eher auf Grund von internen Stimuli wie Entzugssymptomen ein Verlangen zu rauchen verspüren (Vollstädt-Klein et al., 2011). Eine weitere Erkenntnis dieser Studie war, dass Tabakwerbung bei Rauchern deutlich mehr Craving als eine Vergleichswerbung erzeugt und bei Nie-Rauchern (< 20 Zigaretten im gesamten Leben) zu keinem induzierten Craving führt. Allerdings unterschieden sich die neuronalen Reaktionen auf die präsentierten Hinweisreize nicht zwischen Rauchern und Nie-Rauchern.

Engelmann und Kollegen fassen in ihrem Review zusammen, dass sucht-assoziierte Hinweisreize im Vergleich zu neutralen zu größeren neuronalen Reaktionen im anterioren und posterioren cingulären Cortex führten (Engelmann et al., 2012).

Hayashi et al. (2013) zeigten in ihrer fMRT-Studie mit Inaktivierung des DLPFC durch transkranielle Magnetstimulation (TMS), dass das subjektive Craving der Raucher größer war, wenn die Zigaretten sofort verfügbar waren im Vergleich zu einer verzögerten Verfügbarkeit. Dieser Effekt wurde bei Inaktivierung des DLPFC durch TMS aufgehoben. Auch craving-assoziierte BOLD-Reaktionen im ACC und im ventralen Striatum wurden durch die vorübergehende Inaktivierung des DLPFC vermindert (Hayashi, Ko, Strafella, & Dagher, 2013).

In der vorliegenden Studie berücksichtigten wir daher die folgenden Hirnregionen, die bekanntermaßen für Suchtverhalten relevant sind (Chase, Eickhoff, Laird, & Hogarth, 2011; Engelmann et al., 2012; Kober & DeLeone, 2011), als unsere Zielregionen bei tabakabhängigen Patienten (regions of interest (ROI)):

Regions of Interest

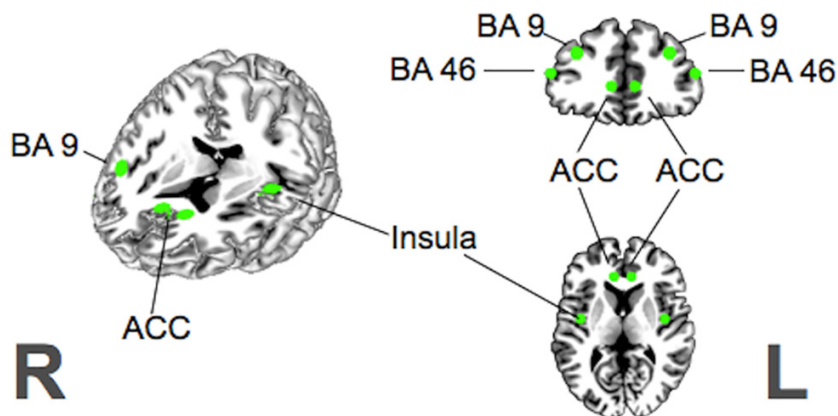


Abb. 1-2: Suchtareale: anteriorer cingulärer Cortex (ACC), Insula und dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC; BA 9, 46); aus (Karch et al., 2015)

1.2.2.1. Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)

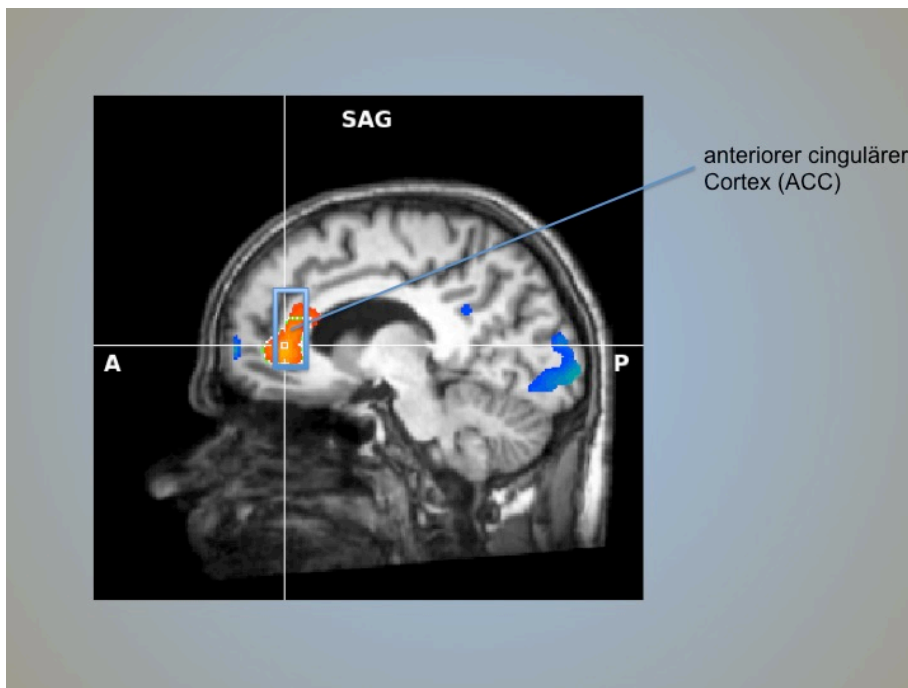


Abb. 1-3: ACC; Quelle: eigene Darstellung

Der ACC ist Teil des limbischen Systems. Dieses ist ein funktionelles System im ZNS, welches aus phylogenetisch älteren Anteilen besteht und sich wie ein *limbus* (lat. Saum) um das Diencephalon legt. Funktionen des limbischen Systems sind unter anderem die Steuerung des Hypothalamus und damit des autonomen Nervensystems und des Hormonhaushalts, darüber hinaus jedoch auch Sozialverhalten und Entstehung und Kontrolle von Affekten (Freude, Wut, Angst etc.) (Aumüller, Schmitz, & Wurzinger, 2010). Der ACC umfasst die Brodmann Areale 24 und 32 (MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000). Der anteriore cinguläre Cortex gilt als Schnittstelle zwischen Emotion und Kognition, wobei vor allem der rostrale Anteil mit der Amygdala (Angstreaktionen) und dem Ncl. accumbens in Verbindung steht (Allman, Hakeem, Erwin, Nimchinsky, & Hof, 2001). Bei Konfrontation mit nikotin-assoziierten Hinweisreizen konnte gezeigt werden, dass Hirnregionen wie der ACC Aktivierungen zeigen (Hartwell et al., 2013b). Daher ist er eine wichtige Zielregion für Neurofeedback-Studien bei nikotinabhängigen Rauchern (Li et al., 2013).

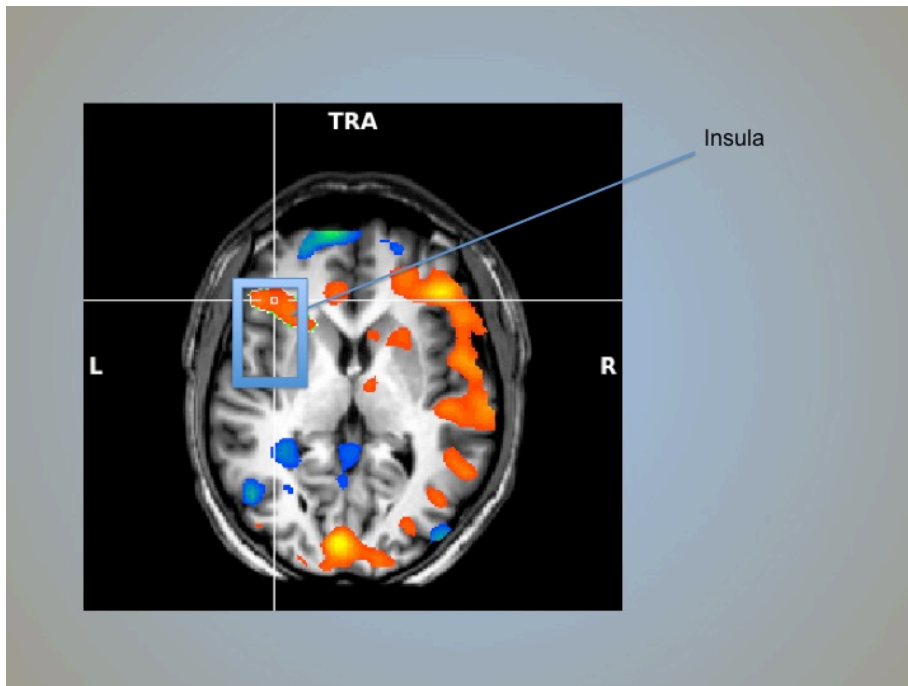
1.2.2.2. *Insula*

Abb. 1-4: Insula; Quelle: eigene Darstellung

Die Insula wird oft als eigenständiger Lobus eingeordnet. Sie wird von Cortexabschnitten, den sogenannten Opercula, bedeckt (Aumüller et al., 2010). Phylogenetisch ebenfalls älter, stellt sie vor allem ein multisensorisches Schaltzentrum dar. Dies umfasst etwa den primären gustatorischen Cortex und Teile der Schmerzwahrnehmung (Trepel, 2008). Naqvi et al. (2007) fanden heraus, dass Raucher, welche einen Hirnschaden erlitten hatten, der die Insula betraf, wahrscheinlicher als Raucher mit in anderen Regionen lokalisierten Hirnschäden, eine Zäsur ihrer Tabakabhängigkeit erfuhren. Dies umfasste die Fähigkeit einfach, sofort, ohne Rückfall und ohne ein weiter bestehendes Rauchverlangen mit dem Rauchen aufzuhören. Dies lässt darauf schließen, dass die Insula ein wichtiges neuronales Korrelat der Tabakabhängigkeit darstellt (Naqvi, Nasir H., Rudrauf, Damasio, & Bechara, 2007).

1.2.2.3. Dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)

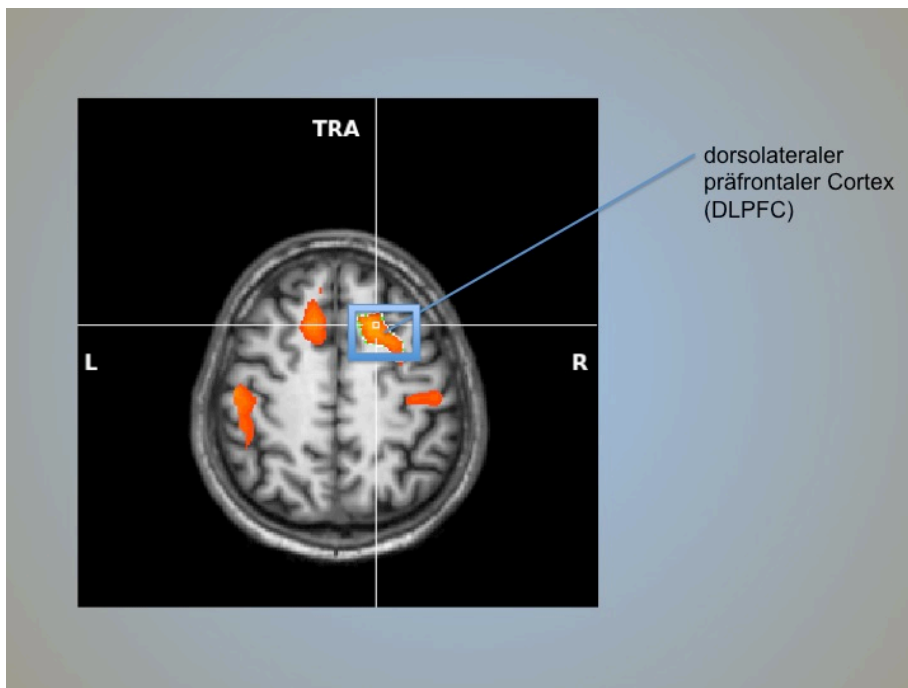


Abb. 1-5: DLPFC; Quelle: eigene Darstellung

Der präfrontale Cortex (PFC) ist Teil des Frontallappens. Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) umfasst die Brodmann Areale 9 und 46 (MacDonald et al., 2000). Grant et al. (1996) zeigten in einer Positronenemissionstomographie-Studie, dass der DLPFC in einem funktionellen neuronalen Netzwerk Hinweisreize mit dem Verlangen nach Kokain verknüpft (Grant et al., 1996). Es zeigten sich für den PFC, welcher auch an Entscheidungsfindung und zielgerichtetem Verhalten beteiligt ist, ebenso Aktivierungen bei der Präsentation von nikotin-assoziierten Hinweisreizen (Hartwell et al., 2013b). Hayashi et al. (2013) legten bei ihrer Untersuchung den Fokus auf den DLPFC und fassten ihre Ergebnisse zu Folgenden zusammen:

- nikotin-assoziierte Hinweisreize erzeugen Craving und der Effekt verstärkt sich, wenn die Probanden um die sofortige Verfügbarkeit von Zigaretten wissen
- die Hinweisreize bedingten die neuronale Aktivität in frontalen Hirnregionen, wobei der mediale orbitofrontale Cortex (mOFC) die größte Korrelation mit dem Verlangen zu rauchen aufwies und der DLPFC vor allem mit der zeitlichen Verfügbarkeit assoziiert war
- diese Effekte wurden aufgehoben, wenn der linke DLPFC mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) inaktiviert wurde
- die Inaktivierung des DLPFC verminderte zudem craving-assoziierte BOLD-Reaktionen im dorsalen ACC und die funktionelle Konnektivität mit dem mOFC, dem ventralen Striatum und dem ACC. (Hayashi et al., 2013)

1.3. Neurofeedback

Biofeedback ist eine Technik, die es erlaubt, eigene biologische Parameter und Signale zu beobachten, um zu versuchen willentliche Kontrolle darüber auszuüben und die eigenen Körperfunktionen zu modulieren (Yoo & Jolesz, 2002).

Hartwell et al. (2013) beschreiben in einem Review, dass es durch technische Fortschritte möglich wurde, fMRT-Ergebnisse in Echtzeit zu analysieren und somit die Fähigkeit von Patienten zu untersuchen das neuronale Feedback-Signal zur Modulation der Aktivität bestimmter Hirnregionen und zur Modulation von Verhalten zu verwenden (Hartwell et al., 2013b). Ein funktionelles Magnetresonanztomogramm in Echtzeit (rtfMRT) definiert sich dadurch, dass funktionelle MRT-Aufnahmen gemacht werden, die Aktivität sofort (also in Echtzeit) analysiert wird und dieses Feedback dem individuellen Patienten im Magnetresonanztomographen präsentiert wird (Hartwell et al., 2013b). Dies hatten Cox et al. bereits 1995 beschrieben (Cox, Jesmanowicz, & Hyde, 1995). Damit erlaubt das Neurofeedback-Training den Patienten ihre eigene neuronale Aktivität zu regulieren. Besonders vorteilhaft erscheint, dass das Neurofeedback-Training für jeden Patienten individuell ist, da das Feedback abhängig von dessen neuronaler Aktivität ist (Zilverstand, Parvaz, Moeller, & Goldstein, 2016) (Scharnowski, Hutton, Josephs, Weiskopf, & Rees, 2012). Caria und Kollegen führen in ihrer Studie an, dass der Neurofeedback-Effekt durch operante Konditionierung erklärbar ist und die Verzögerung des Feedbacks (Verzögerung zwischen Antwort und Belohnung) vom Gehirn einberechnet wird (Caria, Sitaram, & Birbaumer, 2012). Kontrolle über die eigene Hirnaktivität geht schließlich mit verstärkter Kontrolle über den kognitiven Prozess einher (deCharms, R., 2007), ausgehend davon, dass das Gehirn durch Training in der Lage ist, außerordentliche funktionelle Plastizität zu zeigen (LaConte, 2011).

1.3.1. Erkenntnisse funktioneller Bildgebung

Es gab bereits einige Untersuchungen dazu, ob Patienten neuronales Feedback nutzen können, um die Hirnaktivität in bestimmten Regionen und ihr Verhalten zu modifizieren. Yoo und Joelsz (2002) studierten in einer annähernden Echtzeitmessung im fMRT wie eine funktionelle Übersicht über die Hirnaktivität es ihren Probanden ermöglichte die cortikale Aktivierung im somatomotorischen Cortex zu modulieren (Yoo & Jolesz, 2002).

In einer der ersten real-time Studien zeigten Weiskopf und Kollegen, dass es einer Testperson gelang, die neuronale Aktivität im ACC in Echtzeit zu modulieren (Weiskopf et al., 2003). Die Aktivitätsänderung im BOLD-Signal stieg über die fMRT-Neurofeedback-Sitzungen an, sodass ein Lerneffekt durch das Training vermutet wurde. Auf dieser Grundlage wurde die willentliche Veränderbarkeit neuronaler Aktivität in umschriebenen Hirnarealen zugänglich.

Auch deCharms et al. (2004) verwendeten den somatomotorischen Cortex als Zielregion und zeigten, dass die Probanden durch Training die Kontrolle über diese spezifische ROI verbessern konnten. Nach dem Training waren sie in der Lage auch ohne tatsächliche Bewegung eine Aktivierung mit derselben Stärke des BOLD-Signals willentlich zu erzeugen (deCharms, R. Christopher et al., 2004).

Caria und Kollegen (2007) erbrachten den Nachweis, dass die Modulation einer umschriebenen Hirnaktivität, auch von subkortikalen limbischen Arealen, mittels rtfMRT möglich ist. Gesunde Probanden lernten die neuronale Aktivität in der rechten anterioren Insula mittels visuellen Feedbacks spezifisch zu regulieren. Sie zeigten also, dass die willentliche Kontrolle über für Emotionen relevante Hirnareale möglich ist (Caria et al., 2007). Wenig später zeigte dieselbe Gruppe, dass fMRT-assoziierte Veränderungen im BOLD-Signal zu emotionalen und kognitiven Veränderungen führen können. Probanden dieser Studie sollten aversive und neutrale Bilder beurteilen. Nach dem Neurofeedback-Training beurteilten diejenigen Probanden, die ihre BOLD-Reaktion in der linken anterioren Insula signifikant erhöhen konnten, die aversiven Bilder deutlich negativer. Dies gelang weder in der Placebo-Kontrollgruppe noch in der Gruppe, die ohne Neurofeedback trainierte (Caria, Sitaram, Veit, Begliomini, & Birbaumer, 2010).

Arnold und Kollegen führten eine EEG-Neurofeedback-Studie bei ADHS-Patienten durch, wobei sie zeigen konnten, dass das echte Neurofeedback dem sham-Neurofeedback nicht überlegen war (Arnold, 2013).

Hartwell et al. beschreiben, welche Methoden am vielversprechendsten für die Anwendung als therapeutische Option erscheinen. Dabei erläutern die Autoren beispielsweise, dass sie durch die Durchführung einer Studie, welche kontinuierliches Feedback mit intermittierendem Feedback verglich, zu dem Schluss kamen, dass intermittierendes Feedback mit einer stärkeren Aktivierung der Zielregion einherging. Darüber hinaus stellten sie fest, dass bei sham-Feedback (die neuronale Aktivität **nicht** der Zielregion oder von anderen Probanden wird dem Patienten als Feedback wiedergegeben) im Vergleich zu real-Feedback (die neuronale Aktivität der Zielregion wird dem Patienten als Feedback wiedergegeben) die Aktivierungen im Cortex weniger deutlich lokalisiert waren (Hartwell et al., 2013b; Johnson et al., 2010).

1.3.2. Therapeutische Anwendung neuronalen Feedbacks

Der therapeutische Nutzen wurde für verschiedene Erkrankungen wie Tinnitus, Angststörungen, bei schizophrenen Patienten oder Lähmungen untersucht (Birbaumer, Murguialday, & Cohen, 2008; Caria et al., 2010; Haller, Birbaumer, & Veit, 2010; Hartwell et al., 2013b; Ruiz et al., 2011). Nachgewiesen wurde der Effekt bei chronischen Schmerzpatienten (deCharms, R. C. et al., 2005), zur Affekt-Regulation (Sitaram et al., 2011), bei ADHS-Patienten (Duric, Assmus, Gundersen, & Elgen, 2012) und bei Depression (Linden et al., 2012).

Die Gruppe um deCharms et al. (2005) wies nach, dass durch erlernte Kontrolle über die Aktivierung im rostralen ACC durch Neurofeedback die Wahrnehmung von Schmerzen moduliert werden kann: Gesunde Probanden erlangten Kontrolle über den rostralen ACC und verspürten je nach Zu- oder Abnahme der neuronalen Aktivität einen Unterschied in der Schmerzwahrnehmung durch einen applizierten Hitzestimulus. Dies konnte weder bei Probanden ohne fMRT-Neurofeedback-Training noch bei Probanden mit sham-Neurofeedback nachgewiesen werden. Anschließend trainierten auch chronische Schmerzpatienten die neuronale Aktivierung im rostralen ACC zu modulieren und berichteten daraufhin von einem verringerten Schmerzniveau (deCharms, R. C. et al., 2005).

Eine erste Anwendung bei psychiatrischen Patienten untersuchten Ruiz et al. bei 9 Schizophrenie-Patienten. Diese sollten erlernen willentliche Kontrolle über die anteriore Insula beidseits auszuüben. Sie erhielten ein Training mit kontinuierlichem fMRT-Neurofeedback über zwei Wochen und absolvierten anschließend eine Aufgabe bei der sie mimische Emotionen erkennen sollten (ein Defizit bei schizophrenen Patienten). Durch das erfolgreiche Training zur Modulation der neuronalen Aktivität der anterioren Insula erkannten die Patienten nach dem Training Ekel besser und glückliche Gesichter weniger gut (Ruiz et al., 2011).

Auch die Elektroenzephalographie (EEG) ermöglicht die Anwendung eines neuronalen Feedbacks. Ein Nachteil gegenüber fMRT-Neurofeedback ist allerdings die geringere räumliche Auflösung (Johnston, Boehm, Healy, Goebel, & Linden, 2010). Duric et al. untersuchten bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom) die Auswirkung von 30 EEG-Neurofeedback-Trainings-Sitzungen, bei der die Aktivität der beta-Wellen verstärkt und die der theta-Wellen

verringert werden sollte. Im Ergebnis zeigte sich, dass das Neurofeedback genauso effektiv darin war die Symptome der ADHS-Patienten zu behandeln (basierend auf der elterlichen Einschätzung) wie eine Kontrollgruppe unter Behandlung mit Methylphenidat (Duric et al., 2012).

Linden und Kollegen befassten sich mit einer Gruppe von 8 depressiven Patienten, welche erlernten die neuronale Aktivität in Hirnarealen, die am Generieren positiver Emotionen beteiligt sind (ventrolateraler präfrontaler Cortex, Insula) hoch zu regulieren. Sie durchliefen vier Neurofeedback-Training-Sitzungen währenddessen den Patienten das BOLD-Signal der Zielregionen kontinuierlich rückgemeldet wurde. Die klinischen Symptome der Patienten verbesserten sich signifikant (beurteilt mittels der Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS)). Bei einer Kontrollgruppe, welche kein fMRT-Neurofeedback-Training erhalten hatte, gelang dies nicht (Linden et al., 2012).

Li et al. (2013) führten die erste Studie mit therapeutischem Ansatz zu real-time fMRT-Neurofeedback bei Suchterkrankungen durch. Die Gruppe untersuchte die Anwendbarkeit der Modulation kortikaler Aktivierung mittels fMRT-Neurofeedback bei nikotinabhängigen Rauchern während der Präsentation von nikotin-assoziierten Hinweisreizen, um ihr Craving zu induzieren. Die zehn Patienten waren angewiesen zwei Stunden vor der fMRT-Messung nicht zu rauchen und bewerteten mehrfach während der MRT-Messungen ihr momentanes Craving.

Den Patienten wurden sucht-assoziierte Hinweisreize bzw. neutrale Bilder blockweise präsentiert. In einer ersten Messung sollten die Patienten die Bilder einfach konzentriert betrachten. Anhand dieses Durchgangs wurde individuell im anterioren cingulären Cortex (ACC) die stärkste neuronale Reaktion als Region of Interest (ROI) ausgewählt. In einem zweiten Durchgang wurde den Patienten die neuronale Aktivität dieser ROI in Form eines Balkendiagramms ("Thermometer") gezeigt und sie wurden angewiesen die neuronale Aktivität während der Präsentation der sucht-assoziierten Hinweisreize nach unten zu regulieren. Anschließend erfolgte die Messung nochmals mit der Instruktion dem Verlangen zu rauchen zu widerstehen. Im medialen präfrontalen Cortex (mPFC) wurde eine ROI ausgewählt, die während der Präsentation der Hinweisreize deutlich aktiviert war. Den Patienten wurde nun die Aktivität dieser ROI gezeigt und sie sollten die neuronale Aktivität während der Präsentation der Bilder nach oben regulieren.

Li und Kollegen zeigten, dass es den Rauchern möglich war, die Aktivität im ACC mittels real-time fMRT signifikant nach unten zu regulieren und, dass diese Modulation mit einem signifikant reduzierten Craving einherging. Die Patienten schafften es

allerdings nicht, die Aktivität im mPFC signifikant nach oben zu regulieren. Auch das Craving änderte sich hierbei nicht. (Li et al., 2013)

1.3.3. Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivierung und Craving

Wie bereits angeführt können Stimuli aus der Umwelt konditionierte Hinweisreize werden, die konditionierte Antwortreaktionen hervorrufen können (Everitt, Barry J. & Robbins, 2005). Craving, als wichtiger Faktor bei Suchterkrankungen, ist definiert als das starke Verlangen eine spezielle Substanz zu konsumieren oder ein bestimmtes Verhalten zu zeigen (Karch et al., 2015). Eine eingeschränkte Impulskontrolle schafft die Basis für den Zwang zu konsumieren und die Rückfallgefahr (Di Chiara & Bassareo, 2007).

Nikotin-assoziierten Hinweisreizen ausgesetzt zu sein, erzeugt Craving (LaRowe, Saladin, Carpenter, & Upadhyaya, 2007). Saladin et al. zeigten, dass es bei durch Hinweisreize ausgelöstem Craving keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt (Saladin et al., 2012). Li et al. (2013) zeigten in ihrer Studie, dass eine Reduktion der neuronalen Aktivität in sucht-assoziierten Hirnregionen mit einer zeitweisen Reduktion des Cravings einhergehen kann. Raucher reduzierten ihre neuronale Aktivität im ACC, während sucht-assoziierte Hinweisreize präsentiert wurden (Li et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen einer neuronalen Aktivierung des ACC und Craving deckt sich mit der Beobachtung, dass sowohl die neuronale Aktivierung des ACC durch nikotin-assoziierte Hinweisreize als auch das subjektive Craving-Gefühl durch Bupropion, ein Arzneimittel zur Raucherentwöhnung, abgeschwächt werden (Brody et al., 2004).

In einer weiteren Studie zeigten Canterberry et al., dass das neuronale Feedback einer Region of Interest (ROI) im ACC bei den Patienten zur dauerhaften Abnahme des subjektiven Craving-Gefühls und der Aktivierung im ACC während drei MRT-Messungen führte. Zudem zeigte sich, dass Patienten mit geringerer Tabakabhängigkeit (beurteilt mittels des Fagerström Test for Nicotine Dependence) erfolgreicher darin waren, die neuronale Aktivität im ACC zu reduzieren, als Patienten mit höheren Werten im FTND (Canterberry et al., 2013).

Auch Hanlon et al. konnten zeigen, dass Raucher mit Behandlungswunsch über mehrere rtfMRT-Sitzungen in der Lage sind, die neuronale Aktivität in Regionen zu reduzieren, die am Craving beteiligt sind (z.B. ventraler ACC), wenn sie mit nikotin-assoziierten Hinweisreizen konfrontiert werden. Die untersuchten Patienten waren dagegen weniger gut darin, ihre neuronale Aktivität in Regionen zu erhöhen, die am „resisting“ (Widerstehen) beteiligt sind, wie zum Beispiel im dorso-medialen

präfrontalen Cortex (Hanlon et al., 2013). 60% der Patienten beendeten die Studie regulär, wohingegen diejenigen Patienten, die die Studie vorzeitig verließen, vermutlich effektiver ihre neuronale Aktivität als Antwort auf das Craving reduzieren konnten. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie ist auch, dass sich der größtmögliche Nutzen des Neurofeedbacks am 3. Messtag ergab, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Neurofeedback-Durchgängen eines Messtages bestand.

Das durch sucht-assoziierte Hinweisreize ausgelöste Craving ist ein wichtiger Parameter der Rückfallwahrscheinlichkeit. Die Gruppe um Hartwell und Kollegen (2016) untersuchte nikotin-abhängige Raucher bei drei MRT-Messterminen, randomisiert in eine Neurofeedbackgruppe und eine Gruppe ohne Neurofeedback. In einem initialen baseline-Scan, bei dem durch die Präsentation von nikotin-assoziierten Hinweisreizen das Verlangen zu rauchen bei den Probanden ausgelöst wurde, wurde eine individuelle ROI im präfrontalen Cortex oder ACC identifiziert. In drei weiteren Durchgängen wurde die neuronale Aktivität dieser ROI den Probanden rückgemeldet. Durch das 1-wöchige follow-up zeigte sich in der Analyse, dass das subjektive Craving und die induzierte Hirnaktivität in der Feedback-Gruppe niedriger war als in der Kontrollgruppe (Hartwell et al., 2016).

2. Fragestellung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob sich craving-assoziierte neurobiologische Reaktionen durch Neurofeedback modulieren lassen. Vor dem Hintergrund der hohen Relevanz der Tabakabhängigkeit untersuchten wir den Einfluss dieser Therapiemöglichkeit auf das Craving der Patienten. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag von real-time fMRT zur Verbesserung der Behandlung der Tabakabhängigkeit prüfen.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde eine experimentelle fMRT-Studie an tabakabhängigen Patienten und einer Placebo-Kontrollgruppe durchgeführt und ausgewertet.

Fragestellungen:

1. Können Patienten mit Tabakabhängigkeit craving-assoziierte neuronale Reaktionen durch real-time Neurofeedback modulieren?
2. Wie unterscheiden sich die neuronalen Reaktionen von erfolgreich rauchfreien Patienten im Vergleich zu nicht Erfolgreichen in der Gruppe der Patienten mit echtem Feedback bzw. in der sham-Feedback-Gruppe?
3. Kann die Erfolgsrate eines standardisierten verhaltenstherapeutischen Tabakentwöhnungsprogramms durch zusätzliches Neurofeedback beeinflusst werden?

Hypothesen:

1. Hypothese:

BOLD-Reaktionen in Hirnregionen, die mit dem Craving nach Nikotin assoziiert sind, können von Patienten mit Tabakabhängigkeit bewusst moduliert werden.

2. Hypothese:

Erfolgreich rauchfreie Patienten im Vergleich zu nicht Erfolgreichen in der Gruppe mit echtem Feedback bzw. in der sham-Feedback-Gruppe zeigen eine verringerte neuronale Aktivität in den sucht-assoziierten Hirnregionen.

3. Hypothese:

Die Erfolgsrate des Rauchstopps in einem standardisierten verhaltenstherapeutischen Tabakentwöhnungsprogramm nach sechs Monaten wird durch den Einfluss des zusätzlichen Neurofeedbacks verbessert.

3. Methoden

Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München und in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Darüber hinaus unterzeichneten alle Patienten die Probandenaufklärung und Einverständniserklärung (siehe Anhang), und ihnen wurde erläutert, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Studie abbrechen konnten. Die Aufwandsentschädigung für die Teilnahme betrug 60€ pro MRT-Termin.

3.1. Beschreibung der Stichproben

Für die Studie wurden 31 Patienten rekrutiert. Die Rekrutierung fand über eine Anzeige in einer lokalen Zeitung (siehe Anhang) statt. Etwa eine Woche nach der Veröffentlichung des Probandengesuchs fand ein Informationsabend für potentielle Probanden statt, der von den Mitarbeitern der Tabakambulanz und Mitarbeitern der Studie geleitet wurde. Im Anschluss erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer über ein telefonisches Interview durch die Tabakambulanz unter Berücksichtigung einer standardisierten Probanden-Checkliste (siehe Anhang). Von den 31 Studienteilnehmern wurden sieben Patienten aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen (siehe unten). Zwei weitere Patienten waren für das follow-up nicht zu erreichen. Die in die Auswertung einfließenden 22 Patienten (18 Männer, 4 Frauen; zwischen 26 und 65 Jahren) hatten ein Durchschnittsalter von 47,1 Jahren (SD 10,6 Jahre). Die Patienten wiesen einen durchschnittlichen Konsum von 29,1 pack years (SD 14,3 py) und einen mittleren Wert im Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND) von 5,2 (SD 2,3) auf, wobei dieser einer starken körperlichen Abhängigkeit entspricht. 54,5% bewerteten die Bedeutung des Rauchstopps mit 10 auf einer Skala von 1 bis 10 (weitere 27,3% mit 9 und 13,6% mit 8 von 10; einer der 22 Patienten machte keine Angabe). 81,8% der Patienten waren Rechtshänder, 9,1% Linkshänder sowie 9,1% beidhändig. 50% gaben als höchsten Schulabschluss Abitur bzw. Fachabitur an.

Die Patienten wurden in eine real- und eine Placebo-Kontrollgruppe (sham-Gruppe) randomisiert. In der real-Gruppe befanden sich 15 Patienten (28,1 py (SD 14,1 py); FTND 4,7 (SD 2,4)), in der sham-Gruppe 7 Patienten (31,3 py (SD 15,6 py); FTND 6,3 (SD 1,6)).

Ausschlusskriterien der Studie waren unter Anderem das Bestehen einer gesetzlichen Betreuung, ein vorliegender Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenmissbrauch, das Vorliegen einer neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankung, die

Einnahme von Psychopharmaka, die positive Familienanamnese einer psychiatrischen Erkrankung, Metalle im Körper, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Platzangst.

Sieben Patienten mussten aus den folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen werden:

<i>real/sham</i>	<i>Ausschlussgrund</i>
real	messbedingtes Fehlen des Neurofeedbacks
real	Abbruch des Rauchfreikurses
real	permanent-Make up am Lidrand
real	verpasste Teilnahme an MRT-Messungen
real	hirnstrukturelle Auffälligkeiten
real	hirnstrukturelle Auffälligkeiten
real	fehlende Änderung im Rauchverhalten

Tabelle 3-1: Ausschlussgründe

3.2. Untersuchungsmethoden

Alle Patienten nahmen am Rauchfrei-Programm teil und erhielten zusätzlich dreimal ein Neurofeedback-Training im MRT.

3.2.1. Rauchfreikurs – „Das Rauchfrei Programm“

Die Studienteilnehmer partizipierten allesamt am Rauchfreikurs „Das Rauchfrei Programm“ (IFT – Gesundheitsförderung Gesellschaft mbH, München, 2012). Angewendet werden differenzierte Methoden zur Verhaltensänderung, „wie z.B. kognitive Verfahren zur Beeinflussung von Einstellungen, motivierende Gesprächsführung als Strategie zur Förderung der Motivation, Psychoedukation zur Vermittlung von Krankheitsverständnis, Verfahren der Zielorientierung, das Verständnis und der Umgang mit Rückfallprozessen und die direkte Einflussnahme auf Emotionen“ (Ofner & Kröger, 2015).

Das Programm setzte sich aus sieben Kursterminen mit Gruppentreffen und zwei individuellen Telefonaten durch die betreuenden Therapeuten zusammen.

Der Ablauf der Kursstunden und Messungen zeigt sich in der Übersicht wie folgt:

Infoabend	
1. Kurstermin	Rauchen und rauchfreies Leben
2. Kurstermin	Die Ambivalenz des Rauchers
3. Kurstermin	Denkfehler und Alternativen

4. Kurstermin	Vorbereitung des Rauchstopps & Rauchstopp
Messtag MRT (Tag 1, d1)	
5. Kurstermin	Erfahrungen mit dem Rauchstopp
Messtag MRT (Tag 2, d2)	
6. Kurstermin	Identität als rauchfreie Person
7. Kurstermin	Zukunftsplanung
Messtag MRT (Tag 3, d3)	

Die MRT-Messungen fanden an drei Tagen im Abstand von einer beziehungsweise zwei Wochen statt. Die Gesamtdauer der Studie lag dabei bei etwa sechs Wochen. Die ersten vier Kursstunden (à 90 Minuten) des Rauchfrei-Programms fanden zweimal pro Woche statt. Der Rauchstopp erfolgte vor der ersten Messung im MRT. Zwischen den Messungen im MRT fand jeweils eine Kursstunde statt. An jedem Kurstermin wurde zudem eine Messung der aktuellen Kohlenstoffmonoxid (CO-) – Werte zur Objektivierung des Therapieerfolgs durchgeführt. Dies erfolgte mit dem Gerät UBLOW CO-Atemtestgerät (Neomed Medizintechnik GmbH). Bei einem Wert von < 8 ppm ist von einer Tabakabstinenz auszugehen; Raucher weisen meist Werte zwischen 10 und 40 ppm auf (Batra, 2011).

3.2.2. Ablauf der MRT-Untersuchung

Nach Begrüßung der Patienten wurden diese an jedem Messtermin über die anstehende MRT-Untersuchung aufgeklärt und dies auf einem Aufklärungsbogen mit Unterschrift festgehalten. Zudem wurde den Patienten an jedem der drei Termine nochmals der Ablauf erklärt. Vor der MRT-Messung füllten die Patienten den Questionnaire on Smoking Urges-German (QSU-G) aus (Tiffany & Drobes, 1991) und der CO-Wert wurde mittels des UBLOW-Gerätes gemessen. Im MRT wurde der Patient mit einem Gehörschutz versehen und eng in die Kopfspule eingebettet, um die Bewegungsartefakte durch Kopfbewegungen zu reduzieren. Auch wurde der Patient gebeten, insgesamt seine Bewegungen möglichst gering zu halten. Zwischen den MRT-Sequenzen erfolgte jeweils eine Rückmeldung an den Patienten über seine Leistung und er erhielt positive Verstärkung im Sinne von Lob und Zuspruch. Die Patienten wurden angeregt verschiedene Methoden auszuprobieren und das Feedback zu nutzen, um herauszufinden, welche Strategie für sie am besten ist (Hartwell et al., 2016). Im Anschluss an die etwa einstündige Messung füllten alle Patienten nochmals den QSU aus und je nach Messtag noch weitere Fragebögen (siehe unten).

3.2.3. Erläuterung des Ablaufs und Paradigmas

Die Messungen wurden am 3 Tesla Philips MR Systems Ingenia – Magnetresonanztomographen (Release 4.1 Level 3 2013-04-05, Philips Medical Systems Nederland B.V.) der Medizinischen Klinik Innenstadt (Klinikum der Universität München) durchgeführt. Dabei wurde eine Kopfspule (32-Zeilen) mit aufgesetztem Spiegel verwendet und ein Bildschirm hinter dem Gerät so positioniert, dass die Patienten einen freien und vollständigen Blick darauf hatten. Des Weiteren wurde den Patienten ein Atemgurt zur Überwachung und Aufzeichnung der physiologischen Daten wie Atemkurvenverlauf und Herzfrequenz angelegt.



Abb. 3-1: Aufbau im MRT - Fotografiert durch H. Jeanty

Die Sequenzen wurden in der folgenden Anordnung von den Patienten in einer geplanten Dauer von 55 Minuten durchlaufen:

1. Laser-unterstützte Einstellung der Schnittebenen parallel zur AC-PC-Achse (AC – anteriore Kommissur, PC – posteriore Kommissur; „smart brain“)

2. Sequenz, in welcher die funktionelle ROI anhand der BOLD-Reaktion auf präsentierte nikotin-assoziierte Bilder identifiziert wurde („localizer“)
3. Ruhenetzwerk
4. Neurofeedback 1
5. Neurofeedback 2
6. Neurofeedback 3
7. Ruhenetzwerk
8. Anatomische Sequenz (T1w)

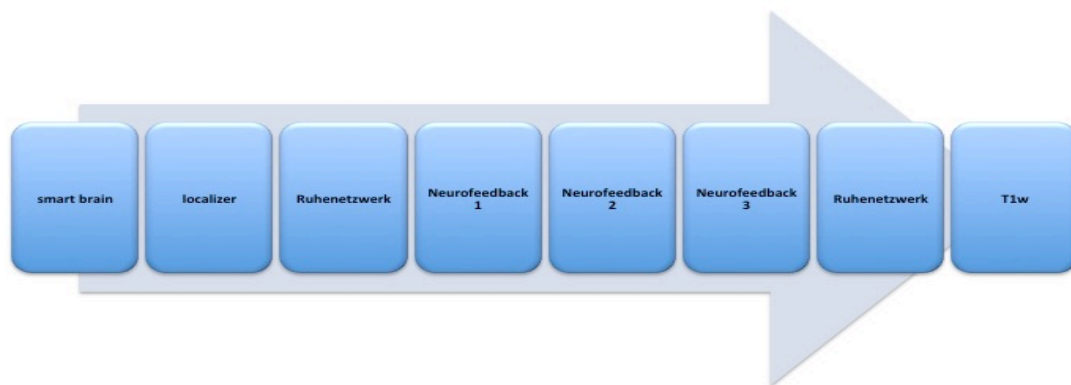


Abb. 3-2: Sequenzabfolge im MRT

Für die MRT-Aufnahmen und Auswertungen wurden folgende Parameter verwendet:

Schichtdicke	4mm
Größe in X-Richtung	128mm
Größe in Y-Richtung	128mm
Anzahl der Schichten	25
Voxelgröße	3 x 3 x 4mm
TR	2000ms
TE	35ms
Zeit zwischen der Anregung zweier Schichten	80ms
Anzahl der Aufnahmen	185
Anzahl der zu überspringenden Aufnahmen	5

Tabelle 3-2: verwendete Parameter für die MRT-Aufnahmen und Auswertungen

Die Analyse der Messdaten in Echtzeit wurde mittels des TurboBrainVoyagers (Version 3.0, R. Goebel, Maastricht, 2011) durchgeführt. Zur Synchronisation zwischen Magnetresonanztomographen und Laptop mit dem TurboBrainVoyager (TBV) diente eine sogenannte Trigger-Box. Es fand eine Glättung mit einer Halbwertsbreite von 4

mm statt. Des Weiteren wurde mit Hilfe des TBV die funktionelle ROI für jeden Patienten definiert. Alle Mitwirkenden - bis auf einen - waren verblindet, sodass alle Schritte bis zur fertigen Auswertung der Daten doppelblind erfolgten. Während des baseline-Scans (localizer) wurden die Patienten nur gebeten, sich die gezeigten Bilder konzentriert anzusehen. Sie wurden nicht angewiesen sich zu entspannen oder ihrem Verlangen nach einer Zigarette freien Lauf zu lassen. Wir wiesen die Patienten daraufhin, dass sie in diesem Durchgang und während der Präsentation der neutralen Bilder nicht versuchen sollten ihrer Nikotinsucht bzw. ihrem Verlangen zu rauchen zu widerstehen.

Die von uns für die Patienten der real-Gruppe (echtes Neurofeedback; experimentelle Intervention) ausgewählten Areale umfassten wie beschrieben eine der folgenden Regionen:

1. anteriorer cingulärer Cortex (ACC)
2. Insula
3. dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)

Für jeden Patienten der real-Gruppe wählten wir diejenige Hirnregion aus, welche individuell die größte sucht-assoziierte BOLD-Reaktion gezeigt hatte.

Für die Patienten der sham-Gruppe (falsches Neurofeedback; Kontrollbedingung) bestimmten wir ein für unsere Untersuchung funktionell irrelevantes Areal im parietalen Marklager.

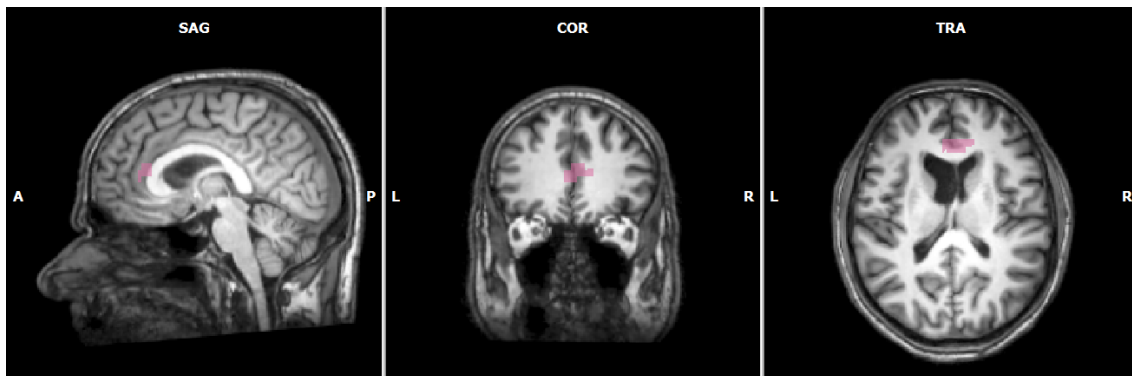


Abb. 3-3: Region of interest (ROI); Auswahl der Zielregionen, hier z.B. im anterioren cingulären Cortex (ACC)

Wir verwendeten dynamische ROIs und nutzten hierfür eine Auswahl der am stärksten aktivierten Voxel (sog. sub-ROI) für das Feedback-Signal, um so die 33% der Voxel darzustellen, die die größten T-Werte (Unterschied zwischen Modulation und baseline) zeigten (Hartwell et al., 2016). Für das Feedback wurden jeweils zwei funktionelle MRT-Aufnahmen gemittelt und dann das Ergebnis präsentiert. Wir verwendeten ein kontinuierliches Feedback, welches den Patienten als aktivierte (grauhinterlegte)

Anteile eines Balkens mit gleichmäßigen Unterteilungen („Thermometer“) visualisiert wurde.

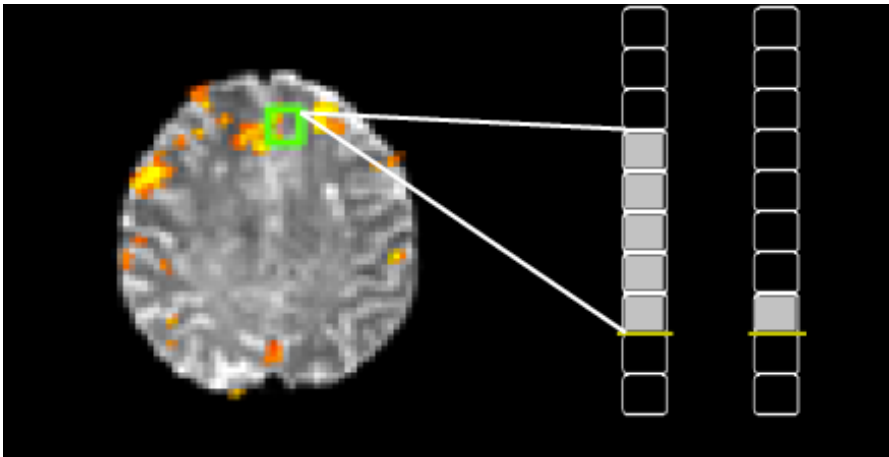


Abb. 3-4: Thermometer zur Visualisierung der neuronalen Aktivität

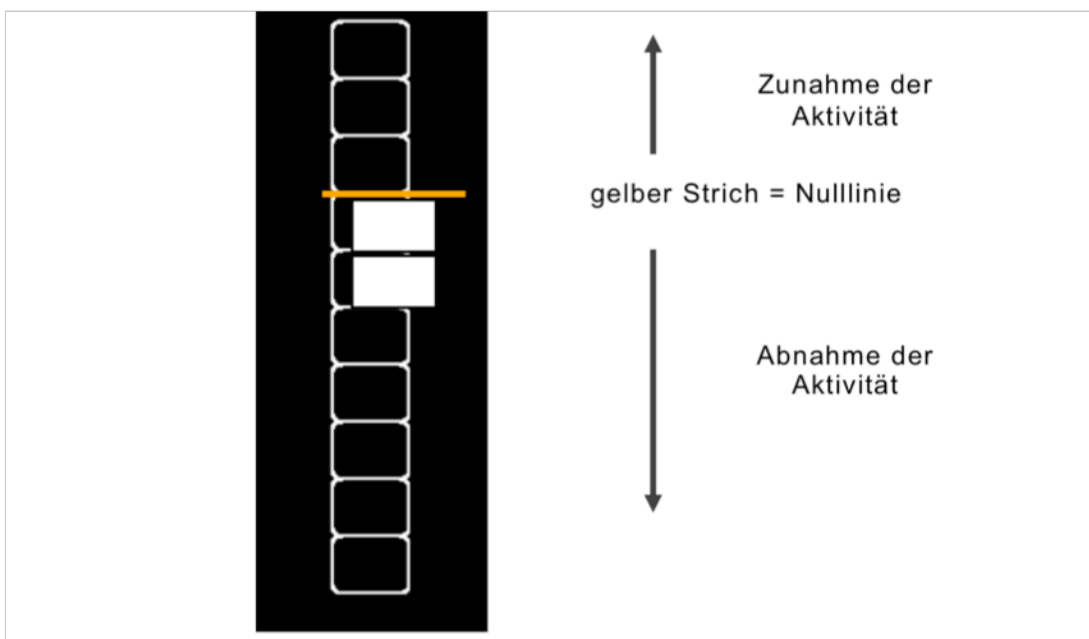


Abb. 3-5: Thermometer, welches den Patienten auf einem Bildschirm, während sie sucht-assoziierte und neutrale Bilder präsentiert bekamen, die neuronale Aktivität der ausgewählten ROI anhand des BOLD-Signals visualisierte

In der vorliegenden Studie verwendeten wir ebenso wie Hartwell et al. einen Hybrid-Ansatz für die Auswahl der ROIs. Der Fokus lag auf den oben beschriebenen Hirnregionen des ACC, der Insula und des DLPFC, welche in vorangegangenen Studien als relevante Regionen für das Verlangen zu rauchen (Craving) identifiziert worden waren. Gleichzeitig orientierten wir uns jedoch während der MRT-Messungen

bei der Auswahl der exakten Zielregionen (ROIs) für das Feedback an der individuellen Aktivierung des Patienten während einer baseline fMRT (Hartwell et al., 2013b).

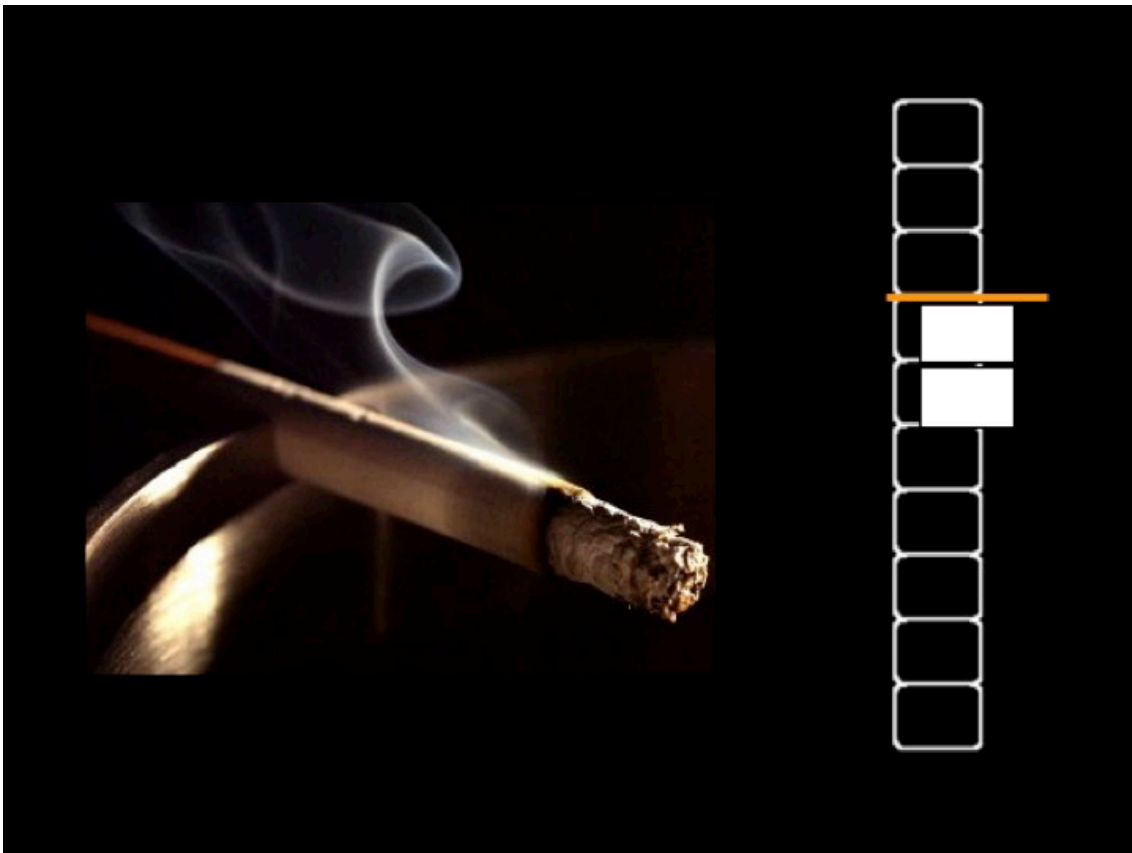


Abb. 3-6: Beispielansicht für die Anzeige des neuronalen Feedbacks auf dem Bildschirm im MRT, während der Präsentation suchtassoziierter Bilder als Hinweisreize

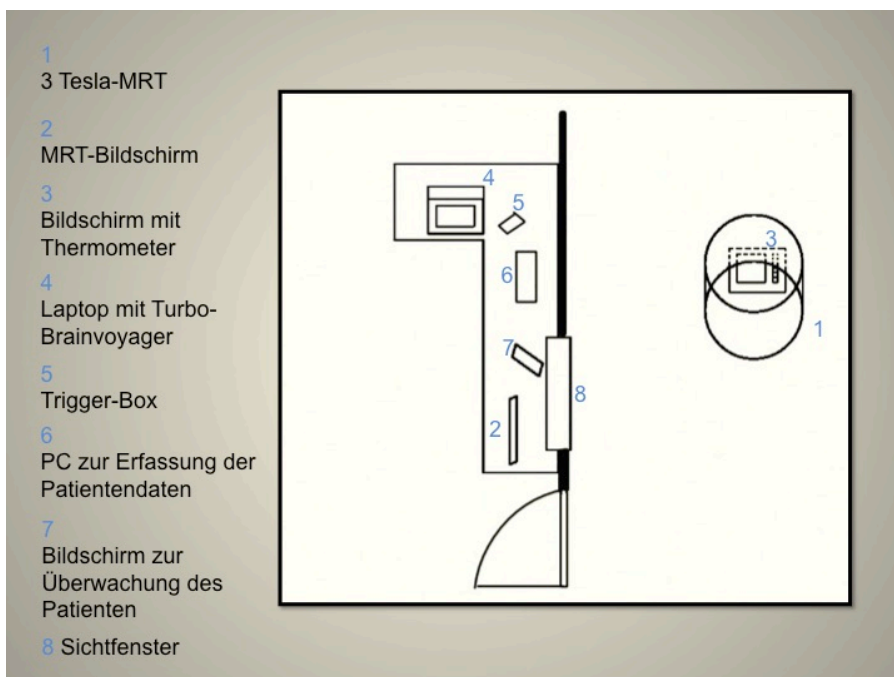


Abb. 3-7: Schematischer Aufbau im MRT; erstellt von H. Jeanty und S. Gschwendtner

Das Programm PsychoPy (v1.78.00, J. Peirce, 2014) wurde zur Präsentation der suchtassoziierten und neutralen Bilder auf dem Bildschirm hinter dem MRT-Gerät verwendet. Hierbei wurde den Patienten jedes Bild für 1 Sekunde in pseudorandomisierter Reihenfolge angezeigt. Innerhalb einer Sequenz wurden neun Blöcke gezeigt (5 Blöcke neutrale Bilder, 4 Blöcke sucht-assoziierte Bilder), dabei abwechselnd Blöcke mit neutralen und suchtassoziierten Bildern, beginnend mit neutralen Bildern.

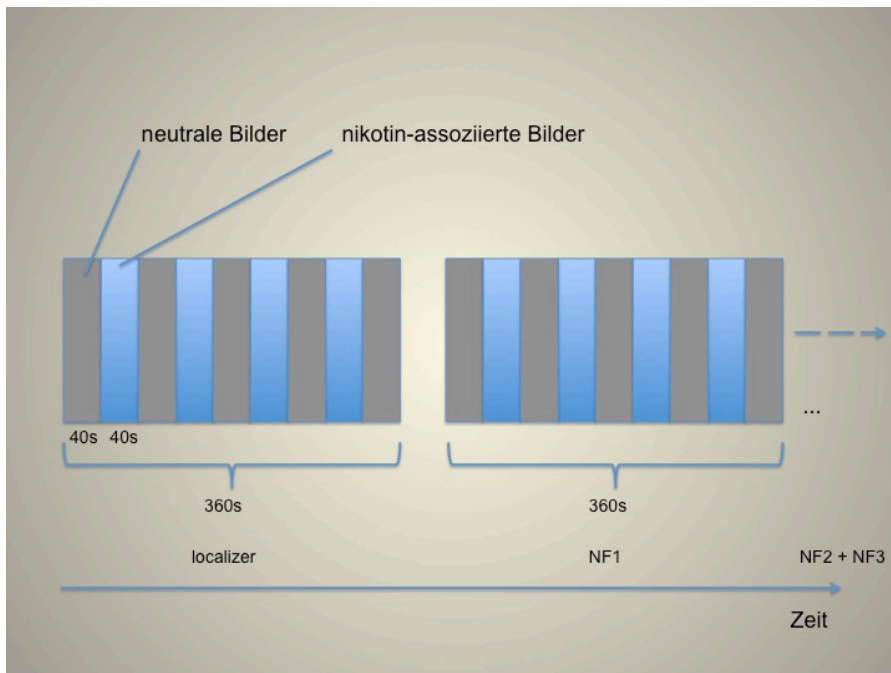


Abb. 3-8: Schema zur Abfolge der Bilder (localizer und Neurofeedback 1-3 (NF1-3))

Innerhalb eines Blocks wurden jeweils 20 neutrale bzw. 20 nikotinassoziierte Bilder verwendet, welche zweimal hintereinander präsentiert wurden.

Ein Block umfasste daher eine Dauer von 40 Sekunden, sodass die Präsentation mittels PsychoPy insgesamt 360 Sekunden dauerte. Als neutrale Bilder wurden Landschaftsbilder sowie Gegenstände des Alltags wie Handschuhe oder ein Tennisball verwendet. Die suchtassoziierten Bilder umfassten Zigaretten, Zigarettenschachteln und Zigarettenstangen, Bilder aus einem Tabakwarenladen und von rauchenden Personen in verschiedenen mit Nikotinkonsum verknüpften Situationen. Die Bilder wurden für die Studie aufgenommen bzw. neu zusammengestellt, um als Auslösereiz (siehe oben) zu fungieren (Kröger & Lohmann, 2007).

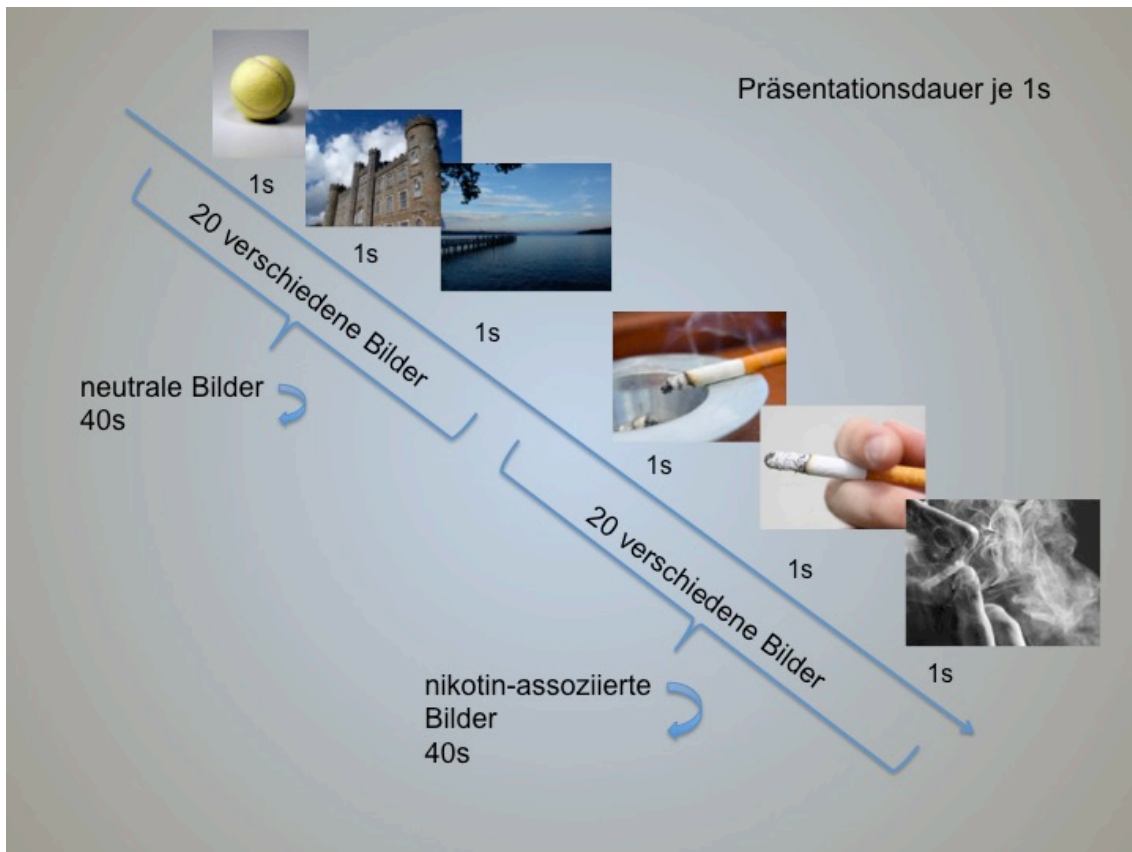


Abb. 3-9: Blockdauer von 40s und Beispielbilder für neutrale und nikotin-assoziierte Bilder mit einer Präsentationsdauer von je 1s

3.2.4. Nachbefragung der Patienten

Nach drei und sechs Monaten erfolgte eine telefonische Befragung zum Rauchverhalten am Stichtag und die Einschätzung des Einflusses des Neurofeedbacks und des Rauchfreikurses auf das aktuelle Rauchverhalten. Entsprechend der zweiten follow-up Befragung nach 6 Monaten wurden die Patienten anschließend in eine Erfolgsgruppe (*Stopp*) und eine Nicht-Erfolgsgruppe (*Reduktion/Rückfall*) eingeteilt, da sich die Rückfallwahrscheinlichkeit nach etwa sechs Monaten stabilisiert (Kröger & Lohmann, 2007).

15 der 22 eingeschlossenen Patienten schlossen alle drei MRT-Messstage ab (68%; 60% der Patienten der real-Gruppe, 86% der Patienten der sham-Gruppe). Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die erfolgreich rauchfrei waren, so schlossen 57% der Patienten der real-Gruppe und 80% der Patienten der sham-Gruppe alle drei Messungen ab. In der Gruppe der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren, schlossen 63% der Patienten der real-Gruppe und 100% der Patienten der sham-Gruppe alle drei MRT-Messungen ab. Die folgende Tabelle zeigt

eine Übersicht, wie viele Patienten der jeweiligen Gruppe den jeweils dritten Neurofeedback-Durchgang an den drei Messtagen absolvierten:

Messtag	Neurofeedback 3						
	Patienten insgesamt	real	sham	Stopp		Red/Rück	
				real	sham	real	sham
d1	16/22 = 73%	13/15 = 87%	5/7 = 71%	6/7 = 86%	4/5 = 80%	5/8 = 63%	1/2 = 50%
d2	11/22 = 50%	8/15 = 53%	3/7 = 43%	3/7 = 43%	3/5 = 60%	5/8 = 63%	0/2 = 0%
d3	9/22 = 41%	6/15 = 40%	3/7 = 43%	6/7 = 86%	3/5 = 60%	3/8 = 38%	1/2 = 50%

Tabelle 3-3: Anteil der jeweiligen Patientengruppe am 3. Neurofeedback-Durchgang an den drei Messtagen (Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3))

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Insgesamt durchliefen 9% (2 von 22) der Patienten an allen drei Messtagen den 3. Neurofeedback-Durchgang. Diese beiden Patienten der real-Gruppe (2/15 = 13%) waren Teil der Reduktion/Rückfall-Gruppe (2/8 = 25%).

3.2.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder ohne die Verwendung ionischer Strahlung erzeugt.

Physikalische Grundlage ist der Kernspin (Drehimpuls) eines jeden Wasserstoffprotons (H^+) im menschlichen Körper. Der Spin stellt die stoffspezifische Eigenrotation der positiven Ladung um die eigene Achse dar. Dadurch induziert die elektrische Ladung ein magnetisches Dipolmoment (Magnetfeld). Im menschlichen Körper sind diese Magnetfelder ungeordnet und kompensieren sich. Wird jedoch von außen ein starkes Magnetfeld angebracht, so richten sich die Spins auf Grund der günstigeren energetischen Verhältnisse parallel aus, wodurch die Längsmagnetisierung M_z entsteht. Die Rotationsfrequenz der Protonen wird durch das äußere Magnetfeld bedingt und als Larmor- oder Präzessionsfrequenz bezeichnet. Wird ein Hochfrequenz (HF)-Impuls mit entsprechender Larmorfrequenz entsendet, kommt es zur Anregung der Protonen (Resonanz). Die dabei von den Protonen aufgenommene Energie wird als magnetischer Impuls wieder emittiert und gemessen. Durch den HF-Impuls wird M_z in die xy-Ebene ausgelenkt, wodurch die Quermagnetisierung M_{xy} entsteht und sich

die Präzession aller Protonen synchronisiert (die Protonen befinden sich somit in der gleichen Phasenlage). Kehren die Protonen nach der Anregung in den Grundzustand zurück (Relaxation), findet zum Einen eine Längsrelaxation unter Energieabgabe und zum Anderen eine Dephasierung der synchronisierten Präzessionsbewegung (Querrelaxation) ohne Energieabgabe statt. Die Zeitkonstante der Längsrelaxation heißt T1 (300 – 2000 ms), die der Querrelaxation T2 (30 – 150 ms). Die Zeitkonstante T2* bezieht sich auf den Signalabfall, der durch die schnellere Dephasierung der Spins an Gewebekontaktflächen zustande kommt (Schneider & Fink, 2013, S. 65).

Der von den Protonen emittierte magnetische Impuls ist sehr klein, sodass diese mehrfach angeregt werden müssen und das Signal dann gemittelt wird. Die Repetitionszeit (TR) bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungen, die Echozeit (TE) die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme. Zur Ortskodierung werden zusätzlich noch durch Gradientenspulen Magnetfelder geringer Feldstärke in den drei Raumebenen überlagert. Somit werden durch den HF-Impuls einer bestimmten Larmorfrequenz nur Protonen in einer definierten Schicht angeregt. Eine T1-gewichtete (T1w) Sequenz ist dabei charakterisiert durch eine kurze TR und TE. T2*-gewichtete Bilder sind wiederum für die funktionelle MRT von Bedeutung, da hiermit die Hirnaktivität mit Hilfe des blood oxygen level dependency – (BOLD-) Effekts (siehe unten) dargestellt werden kann. Bezüglich der Sequenz des HF-Impulses gibt es verschiedene Arten, wobei die meisten ein Signalecho erzeugen. Um die Messzeit zu verkürzen wird etwa eine Gradientenechosequenz angewendet. Eine Sonderform stellt die Echo Planar Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) dar, die durch kurze Schaltzeiten und hohe Gradientenamplituden funktionelle Aussagen ermöglicht. Bei MRT-Messungen entstehen einige typische Artefakte, zum Einen Bewegungsartefakte, die durch Bewegungen des Patienten bedingt sind, wie auch Artefakte durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten („Suszeptibilitätsartefakte“). Da in der MRT keine ionisierende Röntgenstrahlung verwendet wird, geht hiervon keine Gefährdung der Probanden aus (Reiser, Kuhn, & Debus, 2011).

Funktionelle Untersuchungen des Gehirns werden seit ca. 20 Jahren mittels MRT durchgeführt. Dabei bezeichnet man als funktionelles MRT (fMRT) „Techniken, welche eine kortikale Reaktion auf externe Reize mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung nichtinvasiv messen können“ (Weishaupt, 2009). Bereits in den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde der cerebrale Blutfluss als endogenes Kontrastmittel herangezogen. Dies beruht auf dem sogenannten blood oxygen level dependency-Effekt (BOLD-Effekt) (Sulzer et al., 2013). Grundlage dessen ist das im Hämoglobinmolekül (Hb) enthaltene Eisenatom. Als Oxyhämoglobin mit gebundenem Sauerstoff besitzt das Hb magnetische Eigenschaften. Durch den Sauerstoffverbrauch

aktiver Neurone steigt der regionale Blutfluss und sekundär der Anteil des Oxyhämoglobins, mit ca. vier Sekunden Verzögerung. Man bezeichnet dies als hämodynamische Antwortfunktion (Schneider & Fink, 2013). Dabei gilt die Annahme, dass Informationen den Sauerstoffbedarf „aktivierter“ Hirnregionen erhöhen, wodurch es zu einer Vasodilatation kommt. Der vermehrte Anteil des Oxyhämoglobins bedingt dabei eine verlängerte T2*-Zeit und somit einen Signalanstieg in T2*-gewichteten Bildern. Die Signaländerungen sind jedoch klein, sodass alle Schichten wiederholt aufgenommen werden. Dabei wird kontinuierlich gemessen, während sich Blöcke mit Aktivierung und Ruhephasen abwechseln. Für jedes Voxel errechnet sich dann eine Wahrscheinlichkeit, dass die Signalveränderungen durch die äußeren Bedingungen zu Stande gekommen sind. Der BOLD-Effekt wird also relativ zu einer baseline gemessen (Kober & DeLeone, 2011). Der BOLD-Kontrast ist proportional zur Magnetfeldstärke des Tomographen, erlaubt einen Nachweis von minimalen Veränderungen der Hirnaktivität mit einer räumlichen Auflösung von 1 – 2 mm (oder besser) und einer zeitlichen Auflösung bis in den Bereich von 100 ms (Weishaupt, 2009).

Realtime-fMRT bezeichnet nun die Durchführung einer funktionellen MRT-Aufnahme, bei dem die Aktivität sofort (in Echtzeit (real-time)) analysiert wird und sodann dieses Feedback dem Probanden präsentiert werden kann (Hartwell et al., 2013a). Diese Form der funktionellen Bildgebung erlaubt also die gleichzeitige Messung, Beobachtung und Modulation der neuronalen Aktivität während einer bestimmten Aufgabenstellung (Caria et al., 2012).

3.2.6. Fragebögen zur psychometrischen Untersuchung

Von den Studienteilnehmern wurden jeweils am Messtag einige Fragebögen ausgefüllt, welche hier kurz beschrieben werden:

- Fragebogen zu soziodemographischen Daten (siehe Anhang)
Mit diesem wurden soziodemographische Daten wie Geburtsdatum, Alter, Muttersprache, Schul- und Berufsbildung erhoben. Darüber hinaus gaben die Patienten Auskunft über medizinische Daten wie Hörbehinderung, neurologische Erkrankungen, chronische Erkrankungen und Erkrankungen Verwandter ersten Grades. Abschließend wurden Fragen zum Substanzgebrauch (Medikamente, Tabak, Alkohol und Drogen) beantwortet.
- Allgemeiner Fragebogen zum Rauchverhalten
Dieser beinhaltete Fragen zum Rauchverhalten z.B. nach pack years und Rauchbeginn, zur Entzugssymptomatik und deren Dauer, zur Motivation für den

Rauchstopp (Bedeutung und Zuversicht) und zum momentanen Gesundheitszustand (körperlich und psychisch).

- Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971)
Die Patienten beantworteten hierbei zehn Fragen zu verschiedenen Tätigkeiten zur Bestimmung der Händigkeit (rechtshändig, linkshändig oder beidhändig).
- Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) (Fagerstrom & Schneider, 1989)
Um die Dimensionen der Tabakabhängigkeit zu erfassen füllten die Patienten in der ersten Kursstunde diesen Fragenbogen zum Rauchverhalten bestehend aus 6 Fragen aus. Die von den Patienten angekreuzten Werte wurden addiert und so eine Gesamtpunktzahl ermittelt:
0 – 2 entspricht einer geringen körperlichen Abhängigkeit
3 – 4 entspricht einer mittleren körperlichen Abhängigkeit
5 – 6 entspricht einer starken körperlichen Abhängigkeit
7 – 10 entspricht einer sehr starken körperlichen Abhängigkeit
- Questionnaire on Smoking Urges – German (QSU-G) (Tiffany und Drobes, 1991)
Dieser enthält 32 Fragen zum Rauchverlangen und zu Entzugserscheinungen, welche von 1 bis 7 (1 = stimmt überhaupt nicht bis 7 = stimmt völlig) beantwortet werden können. Es können zwei Subskalen berechnet werden: Faktor 1 umfasst die Absicht zu rauchen und die Erwartungshaltung der positiven Auswirkung des Rauchens, Faktor 2 repräsentiert das Verlangen zu rauchen sowie die Erwartung der Reduktion der Entzugserscheinungen und einer Entlastung emotional-affektiver Natur (Tiffany & Drobes, 1991).
- Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961)
Dieser Fragebogen dient der Erfassung der Schwere depressiver Symptome in 21 Fragen mit je 4 Aussagen und einer Skalierung dieser von 0 bis 3.
Beispiel:
(0) Ich bin nicht traurig.
(1) Ich bin traurig.
(2) Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
(3) Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

Vom BDI gemessen werden:

- a) Traurigkeit
- b) Pessimismus
- c) Versagen
- d) Unzufriedenheit
- e) Schuldgefühle
- f) Strafbedürfnis
- g) Selbsthass
- h) Selbstanklagen
- i) Selbstmordimpulse
- j) Weinen
- k) Reizbarkeit
- l) Sozialer Rückzug und Isolierung
- m) Entschlussfähigkeit
- n) Negatives Körperbild
- o) Arbeitsunfähigkeit
- p) Schlafstörungen
- q) Ermüdbarkeit
- r) Appetitverlust
- s) Gewichtsverlust
- t) Hypochondrie
- u) Libidoverlust

0 – 13 Punkte entspricht keiner Depression/klinisch unauffällig

14 – 19 Punkte entspricht einer milden Depression

20 – 28 Punkte entspricht einer mittleren Depression und

29 – 63 Punkte entspricht einer schweren Depression

Punktzahlen von > 14 Punkten sind hinweisend für eine Depression.

- Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton, Stanford, & Barratt, 1995)
Der Fragebogen erfasst die drei Dimensionen Aufmerksamkeit, motorische Impulsivität und vorausschauendes Denken in 34 Fragen einer Skalierung von 1 bis 4 (1 – selten/nie, 2 – gelegentlich, 3 – oft, 4 – fast immer/immer).
- Aggression Questionnaire (AQ) (Buss & Perry, 1992)
Der AQ erhebt in 29 Fragen und einer Skala von 1 bis 5 (1 = starke Ablehnung, 2 = Ablehnung, 3 = neutral, 4 = Zustimmung und 5 = starke Zustimmung), die Dimensionen Wut, Feindseligkeit, physische Aggression und verbale Aggression.

- State-Trait Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) (Schwenkmezger, Hodapp, & Spielberger, 1992)

Die Intensität von situationsbezogenem Ärger (Zustandsärger) und vier dispositionellen Ärgerdimensionen (Eigenschaftsärger, nach innen gerichteter Ärger, nach außen gerichteter Ärger und Ärgerkontrolle) wird gemessen. Der STAXI umfasst somit 44 Fragen in 4 Skalen (1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich und 4 = sehr).

- State-Trait Angst-Inventar (STAI) (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981)

Zwei Skalen mit je 20 Fragen dienen hier zur Erfassung von Angst als Zustand („state“) und Angst als Eigenschaft („trait“). Die Gesamtsumme wird jeweils aus den 20 Fragen gebildet, wobei die Mindestpunktzahl 20 und die maximale Punktzahl 80 beträgt.

- Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) (Costa & McCrae, 1992)

Die Bezeichnung dieses Fragebogens zur Beschreibung der Person mittels 60 Aussagen bezieht sich auf die ersten Dimensionen (Neurotizismus (N), Extraversion (E), Offenheit (O)) und stellt ein „Fünf-Faktoren-Inventar“ (= FFI) dar, welches in 5 Skalen mit den erwähnten 60 Fragen die fünf Dimensionen der Persönlichkeit darzustellen versucht (McCrae & John, 1992). Bei den fünf Dimensionen handelt es sich um

N – Neurotizismus,
E – Extraversion,
O – Offenheit für Erfahrung,
V – Verträglichkeit und
G – Gewissenhaftigkeit.

Die Skalierung umfasst

SA – starke Ablehnung,
A – Ablehnung,
N – Neutral,
Z – Zustimmung sowie
SZ – starke Zustimmung.

- Wortschatz-Test (Schmidt & Metzler, 1992)

Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur Abschätzung der verbalen Intelligenz. Hierbei beantworteten die Patienten 42 Fragen mit jeweils 6 möglichen Worten, von denen je nur ein Wort existiert. Aufgabe war es dieses real existente Wort zu erkennen.

3.3. Methoden der Datenauswertung

3.3.1. Analyse der fMRT-Daten

Die fMRT-Daten wurden mit dem Programm BrainVoyager QX (Version 2.8.0.2430; BrainInnovation, Maastricht) analysiert.

3.3.1.1. Vorverarbeitung der Daten

Zunächst wurden die Rohdaten im DICOM-Format mittels des Programms MRIConvert (Version 2.0.7 build 369, University of Oregon, Lewis Center for Neuroimaging, 2013) in das NIFTI-Format konvertiert.

Daraufhin wurde aus den anatomischen Bildern (sT1w) ein dreidimensionaler anatomischer Datensatz mit 220 Schnitten durch das Gehirn erstellt. Die Voxel Auflösung betrug in X, Y und Z jeweils 0,9375. Zur räumlichen Umwandlung wurde die Anpassung der Orientierung auf die sagittale Achse durchgeführt (trilineare Interpolation). Die anatomischen Daten wurden manuell in ein talairachisiertes Koordinatensystem eingepasst und parallel zur AC-PC – Achse ausgerichtet, wobei die Referenzpunkte (anteriore Kommissur, posteriore Kommissur, inferiorer Punkt, superiorer Punkt, anteriorer Punkt, posteriorer Punkt, linker Punkt, rechter Punkt) manuell bestimmt wurden.

Im Anschluss wurden mittels des BrainVoyagers (BV) die funktionellen Datensätze zu den einzelnen Neurofeedback-Sequenzen erstellt. Auf Grund des Sättigungseffekts und möglicher Magnetfeldinhomogenitäten wurden die ersten 5 Messzeitpunkte verworfen.

Bei der Vorverarbeitung der funktionellen Datensätze wurde sowohl eine zeitliche als auch eine räumliche Korrektur (würfelförmige und trilineare Interpolation) durchgeführt, bevor schließlich noch das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert wurde.

Schließlich wurden die funktionellen und anatomischen Daten manuell übereinander gelagert. Aus den zuvor bearbeiteten Daten wurde abschließend ein dreidimensionaler Zeitreihen-Datensatz erstellt, welcher in einem weiteren Schritt mit einem Gaussfilter (FWHM) von 8,0 mm geglättet wurde.

3.3.1.2. Gruppenanalyse mit dem Allgemeinen Linearen Modell

Für die Gruppenanalyse wurde zunächst ein Protokoll der Aufgaben (Stimulation Protocol) erstellt, in welchem die Dauer der Blöcke von suchtasoziierten Hinweisreizen und neutralen Bildern dargestellt wurde. Mit diesem Protokoll wurde bestimmt, zu welchen Zeitpunkten craving-assoziierte neuronale Reaktionen erwartet werden. Mittels Verknüpfung der geglätteten dreidimensionalen Zeitreihen-Datensätze mit dem Protokoll konnten nun die Aktivierungen mehrerer Zeitreihen-Datensätze betrachtet werden. Mit dem Allgemeinen Linearen Modell ($q(\text{FDR}) < 0,010$) wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. den fMRT-Sequenzen berechnet. Die Brodmann-Areale wurden mit dem Programm Talairach-Client© analysiert.

3.3.1.3. Analyse der Regions of Interest (ROIs)

Die ROIs wurden zur Analyse in VOIs (Voxels of Interest, 3 x 3 x 4mm) umgewandelt. Als Analyse-Parameter des T-Tests wurde ein statistischer Wert von Maximum 8,000 und Minimum 1,654 (Konfidenzintervall, $p < 0,099\dots$) verwendet. Für die Analyse wurden nur aktivierte Voxel betrachtet; bestimmt wurden der maximale T-Wert, der durchschnittliche T-Wert, der durchschnittliche p-Wert und Werte zur Beschreibung der Größe der ROIs.

3.3.2. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der ROI-Analyse von Patienten mit Rauchstopp und von Patienten mit Reduktion/Rückfalls nach sechs Monaten wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test mit dem Programm SPSS verglichen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). Die Auswertung der Fragebögen wurde mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben und gepaarten Stichproben in SPSS (IBM SPSS Statistics; Version 23.0.0.0.320 (IBM Corp. 2008, 2015)) vorgenommen.

4. Ergebnisse

Für alle nachfolgenden Abbildungen gilt die neurologische Konvention (links ist links).

4.1. Ergebnisse der Patienten der Real-Gruppe

4.1.1. ROI-Lokalisationen der Patienten der Real-Gruppe

Am ersten Messtag im MRT zeigte sich bei 53,3% der eingeschlossenen real-Patienten das stärkste BOLD-Signal in der linken Insula, sodass bei diesen insgesamt 8 Patienten dort die individuelle ROI festgelegt wurde. Bei jeweils 13,3% wurde die individuelle ROI im linken ACC, dem linken DLPFC und dem rechten DLPFC festgelegt, sowie bei den übrigen 6,7% in der rechten Insula.

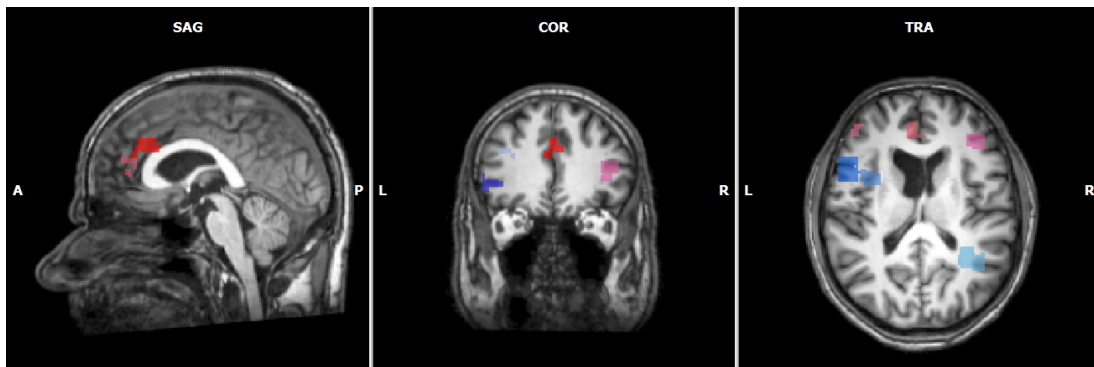


Abb. 4-1: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren (Rottöne) am ersten Messtag (d1)

Am zweiten Messtag zeigte sich bei 38,5% der real-Patienten das stärkste BOLD-Signal in der rechten Insula, sodass dort die individuelle ROI festgelegt wurde. Bei 23,1% wurde die individuelle ROI im linken DLPFC, bei jeweils 15,4% im linken ACC und der linken Insula festgelegt, sowie bei den übrigen 7,7% im rechten ACC.

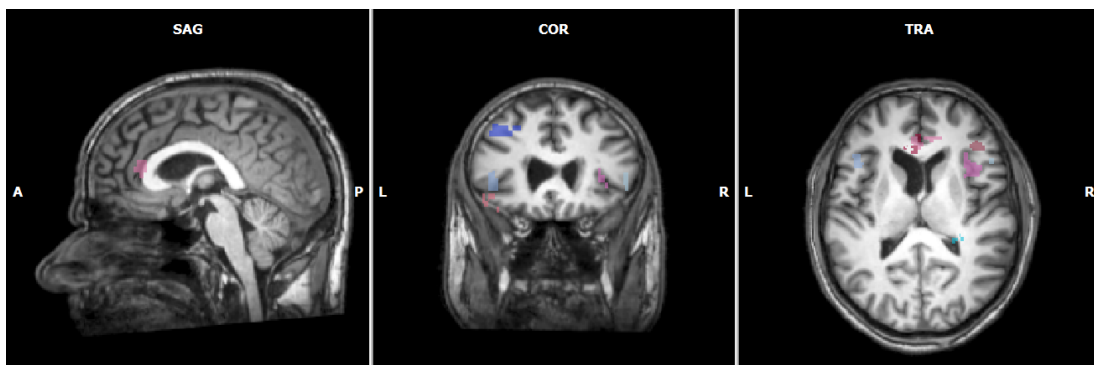


Abb. 4-2: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren (Rottöne) am zweiten Messtag (d2)

Am dritten Messtag zeigte sich bei jeweils 33,3% der real-Patienten das stärkste BOLD-Signal in der linken Insula und im linken DLPFC. Bei 22,2% wurde die individuelle ROI in der rechten Insula, bei 11,1% im rechten ACC festgelegt.

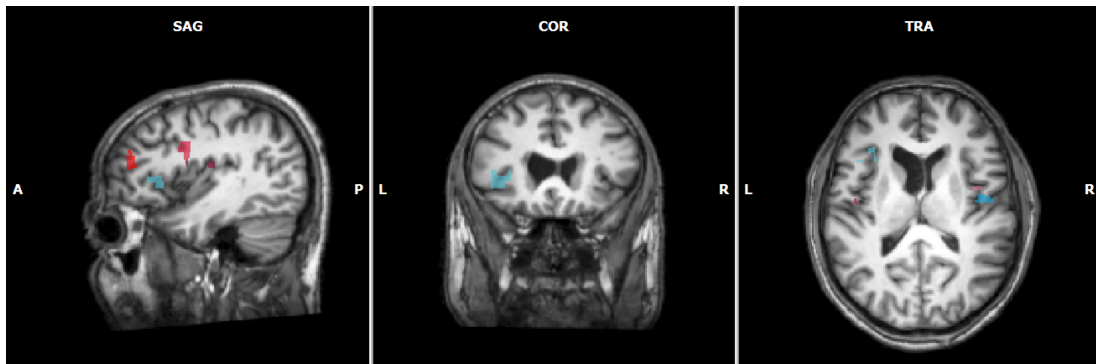


Abb. 4-3: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren (Rottöne) am dritten Messtag (d3)

4.1.2. Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten mit Rauchstopp vs. Reduktion/Rückfall

Beim Vergleich der Patienten mit Rauchstopp vs. Patienten mit Reduktion/Rückfall bezüglich der Anzahl aktivierter Voxel in der jeweiligen region of interest (ROI) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral	Stopp			Red/Rück				
Neurofeedback	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert	
Messtag 1								
	nf1	7	411	425	8	315	434	0,613
	nf2	7	674	883	8	105	123	0,189
	nf3	6	468	459	5	82	130	0,126
Messtag 2								
	nf1	6	361	872	7	54	124	0,731
	nf2	5	576	952	7	288	354	0,876
	nf3	3	,00	,00	5	107	145	0,250
Messtag 3								
	nf1	4	322	496	5	152	330	0,286
	nf2	3	416	590	5	153	262	0,393
	nf3	3	574	462	3	167	155	0,200

Tabelle 4-1: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral (Patienten der Real-Gruppe)

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: nf1/2/3 = 1./2./3. Neurofeedback-Durchgang; N = Anzahl der Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral	Stopp			Red/Rück			
Neurofeedback	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert
Messtag 1							
nf1	7	68	123	8	52	146	0,694
nf2	7	5	12	8	24	50	0,613
nf3	6	165	291	5	208	441	1,000
Messtag 2							
nf1	6	104	251	7	8	13	1,000
nf2	5	242	540	7	3	7	0,876
nf3	3	349	605	5	48	71	1,000
Messtag 3							
nf1	4	,75	1,5	5	15	30	0,556
nf2	3	,00	,00	5	,20	,45	0,786
nf3	3	,00	,00	3	,00	,00	1,000

Tabelle 4-2: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral (Patienten der Real-Gruppe)

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: nf1/2/3 = 1./2./3. Neurofeedback-Durchgang; N = Anzahl der Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

4.1.3. Funktionelle MRT-Ergebnisse der Patienten der Real-Gruppe

4.1.3.1. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Stopp-Gruppe am ersten Messtag

Bei Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, fand sich eine deutliche Abnahme der Aktivierungen beim dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum ersten Neurofeedback-Durchgang am ersten Messtag. Insbesondere im Bereich des Gyrus frontalis medialis (BA 9 und 10), im Ncl. lentiformis/Putamen sowie im anterioren cingulären Cortex (ACC, BA 24 und 32). Eine Zunahme der neuronalen Reaktionen fand sich nur in sehr geringem Ausmaß z.B. im Gyrus angularis (BA 39) und im Gyrus frontalis inferior (BA 9) sowie im Gyrus frontalis medius (BA 46; DLPFC).

Die beteiligten Hirnregionen mit Anzahl der aktivierten Voxel sind detailliert in Tabelle 4-3 aufgelistet.

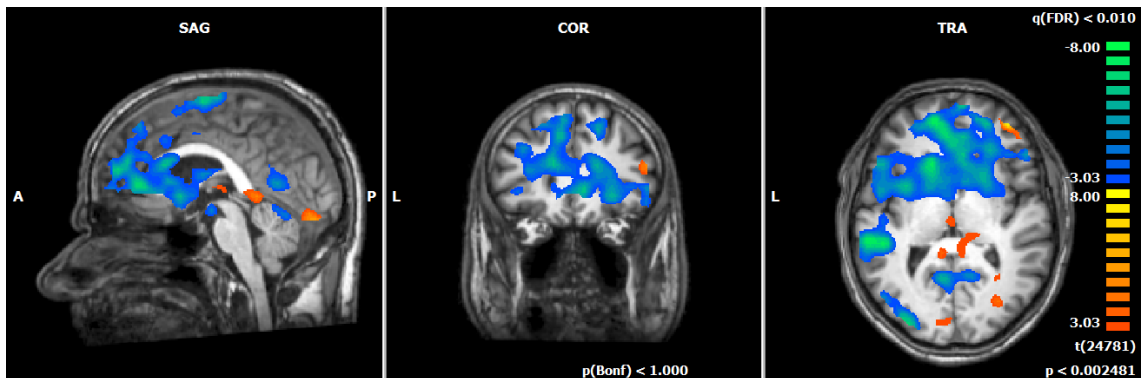


Abb. 4-4:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.03; p < 0.0025; Talairach-Koordinaten x: 0
y: 29 z: 5

Hirnregion	Schwerpunkt					Voxel	T-Wert	
	BA		TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
NF < neutral								
<i>Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral</i>								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	13	-14	65	1377	-6.998	-4.059
		R	22	44	3	2606	-7.877	-4.663
Gyrus frontalis medialis	6	L	-1	-10	64	5106	-7.421	-4.662
	6	L	-11	10	48	3135	-6.722	-3.904
	8	R	15	34	43	3223	-6.569	-4.188
	8	L	-9	32	41	7927	-7.048	-4.235
	9	R	3	46	21	10777	-8.215	-4.768
	10	R	13	53	12	4567	-7.445	-4.880
	32	L	-9	10	46	2620	-6.722	-3.922
Gyrus frontalis medius	6	L	-30	13	46	2393	-5.169	-3.709
	6	L	-41	0	46	1322	-4.800	-3.489
	6	L	-29	12	44	3120	-5.169	-3.672
Gyrus frontalis inferior	45	R	48	28	0	836	-5.746	-3.782
Gyrus praecentralis	4	R	49	-13	42	2402	-6.403	-4.387
	6	R	30	-17	54	503	-4.690	-3.535
	6	L	-17	-20	66	1580	-8.252	-4.954
	44	L	-41	10	6	9407	-6.584	-4.227

4. Ergebnisse

subgyral	8	R	19	22	39	361	-5.001	-3.381
Parietallappen								
Lobulus parietalis superior	5	L	-23	-44	59	2187	-6.996	-4.419
Gyrus postcentralis	5	R	28	-38	57	1708	-6.741	-4.185
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	13	L	-55	-39	20	2441	-8.028	-4.675
	22	R	48	-22	-2	1312	-5.489	-3.807
	41	R	41	-31	17	1044	-5.355	-3.752
		L	-44	-17	-6	1915	-6.070	-3.632
Gyrus temporalis medius	21	R	59	-16	-10	473	-5.402	-3.796
	22	L	-54	-33	7	6064	-8.392	-4.711
	39	L	-42	-68	16	2255	-6.167	-4.005
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-35	-80	3	2675	-8.808	-4.858
Kleinhirn								
Culmen		L	-2	-57	-10	734	-4.825	-3.674
		L	-20	-42	-18	747	-5.244	-3.646
		L	-1	-1	12	2387	-5.130	-3.663
Thalamus		L	-11	-4	15	1638	-4.836	-3.556
Corpus ncl. caudati		R	21	10	5	7212	-6.428	-4.205
Ncl. lentiformis/Putamen		R	23	19	-1	7918	-6.697	-4.447
		R	24	-1	15	1476	-5.343	-3.530
		L	-16	12	3	16195	-8.226	-4.696
		L	-19	10	-5	6997	-7.916	-4.788
Corpus mamillare/Hirnstamm		R	1	-9	-10	657	-4.898	-3.525
sublobär		R	14	10	-8	2045	-7.508	-4.344
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	32	R	3	20	34	1977	-5.767	-3.667
ACC	24	L	-1	20	23	2590	-6.807	-6.808
	32	L	-3	40	11	9410	-10.458	-5.163
	32	L	-16	28	21	11965	-8.553	-4.339
	32	L	-15	43	5	4639	-10.458	-4.842
PCC	30	R	12	-54	7	1698	-5.163	-3.879
NF > neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	10	R	37	47	9	1054	8.883	4.838
	46	R	41	42	5	329	7.142	4.592
Gyrus frontalis inferior	9	R	43	11	26	7138	8.238	4.915

Gyrus praecentralis	6	L	-35	-4	28	1245	5.712	3.751
Parietallappen								
Gyrus angularis	39	R	29	-54	32	17475	8.219	4.646
	39	L	-27	-57	32	8770	6.767	4.249
Lobulus parietalis inferior	40	R	40	-39	42	2169	6.231	4.002
Precuneus	31	R	12	-72	29	1351	5.338	3.756
Temporallappen								
Gyrus temporalis inferior	20	R	53	-53	-14	195	4.144	3.324
Gyrus fusiformis	37	L	-47	-58	-9	1987	6.176	3.994
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-48	-58	-8	1843	6.176	4.046
Gyrus lingualis		R	29	-71	5	448	4.521	3.466
	18	L	-11	-84	-8	6492	7.290	4.376
Gyrus fusiformis	19	R	25	-84	-12	2040	8.281	4.531
	37	L	-29	-49	-10	1913	5.943	3.777
Kleinhirn								
Culmen		R	4	-38	2	1045	5.076	3.687
		R	4	-40	1	726	5.076	3.790
		R	31	-48	-21	506	5.478	3.979
Declive		R	36	-66	-18	366	5.516	3.975
		R	49	-52	-18	170	4.188	3.331
Thalamus, Pulvinar								
		R	6	-28	5	1015	4.506	3.389
Ncl. lentiformis/Globus pallidus medialis								
		R	18	-9	-6	842	5.607	3.856
Lobus limbicus								
Gyrus parahippocampalis	19	R	27	-52	-2	770	5.821	3.712
	19	L	-27	-45	-6	1228	5.943	3.894
	27	R	20	-32	-3	806	4.131	3.398
	27	L	-20	-29	-6	872	4.430	3.435
	30	L	-7	-39	2	731	4.694	3.519
Hippocampus/Gyrus parahippocampalis		L	-29	-10	-20	921	5.079	3.750
Amygdala/Gyrus parahippocampalis		R	24	-7	-17	333	4.453	3.393

Tabelle 4-3:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.3.2. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Stopp-Gruppe am zweiten Messtag

Beim Vergleich der Aktivierungen der gleichen Patienten am zweiten Messtag zeigten sich die größten Aktivitätsänderungen im Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang insbesondere im Bereich des Gyrus frontalis inferior (BA 44), des Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC) sowie der Insula (BA 13).

Detailliert sind die beteiligten Hirnregionen in Tabelle 4-4 zu finden.

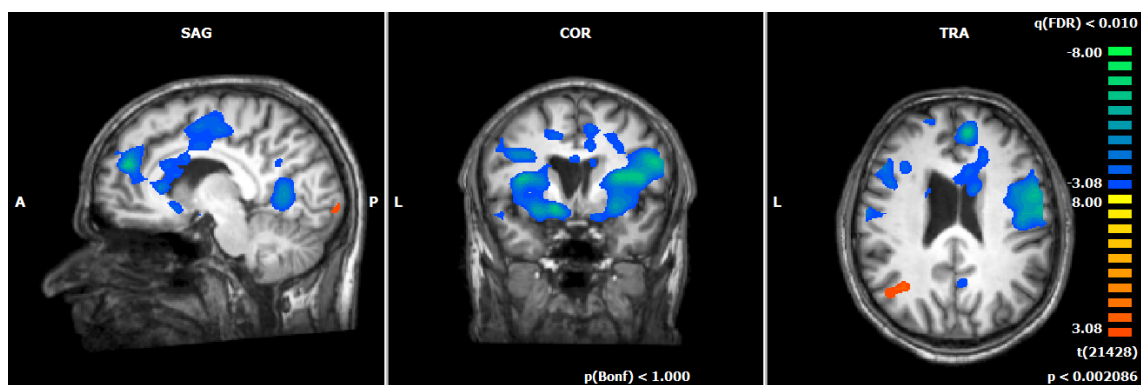


Abb. 4-5:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.08; p < 0.0021; Talairach-Koordinaten x: 8 y: 4 z: 25

		Schwerpunkt					T-Wert	
Hirnregion	BA		TAL X	TAL Y	TAL Z	Voxel	Max	Avg
NF < neutral		<i>Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral</i>						
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	8	L	-29	21	48	288	-4.450	-3.498
	10	R	25	47	12	2693	-5.778	-3.628
Gyrus frontalis medialis	6	R	4	-9	49	9126	-4.938	-3.577
	9	R	8	45	26	3659	-6.815	-4.068
	8	L	-6	45	40	978	-6.137	-3.934
	10	L	-10	52	11	1050	-5.379	-3.662
	32	R	19	14	42	3623	-5.389	-3.571
Gyrus frontalis medius	6	R	29	-10	47	3516	-5.647	-3.848
	6	L	-22	-6	49	1542	-4.379	-3.449
	8	L	-29	19	43	655	-4.450	-3.454

	9	L	-40	12	32	6903	-6.293	-4.106
	10	L	-21	55	17	1160	-5.565	-3.927
Gyrus frontalis inferior	44	R	42	16	13	12564	-8.817	-4.666
	32	R	16	13	46	1895	-5.389	-3.631
Gyrus praecentralis	4	R	43	-13	39	8835	-6.350	-3.940
	4	R	41	-15	46	2505	-4.471	-3.638
	4	L	-30	-21	62	457	-4.021	-3.377
	4	L	-39	-19	41	4958	-4.496	-3.581
	6	R	47	-3	25	18332	-8.817	-4.724
	13	L	-49	-10	11	7015	-6.436	-3.882
	43	R	55	-9	10	3810	-6.757	-4.287
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	3	R	34	-24	46	1948	-4.641	-3.583
	3	L	-17	-37	61	687	-4.987	-3.549
Precuneus	7	R	1	-58	33	1566	-3.803	-3.340
	7	L	-2	-56	38	840	-3.788	-3.301
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	R	54	-12	-1	5110	-7.148	-4.229
		L	-51	-19	1	9469	-5.499	-3.810
Gyrus temporalis medius	20	R	54	-44	-9	1028	-5.518	-3.934
	21	R	57	-7	-10	849	-6.543	-4.290
	37	R	49	-55	5	4526	-4.630	-3.650
	39	R	47	-58	6	5145	-4.811	-3.673
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-42	-70	9	1714	-5.092	-3.786
Gyrus occipitalis inferior	19	L	-42	-74	-3	1115	-4.991	-3.804
Cuneus	30	R	9	-59	6	6569	-5.547	-3.847
Kleinhirn								
Culmen		L	-8	-62	-1	4345	-4.638	-3.556
Insula								
Insula	13	L	-33	-22	11	1870	-4.519	-3.459
Corpus ncl. caudati		R	20	17	15	11945	-6.563	-4.278
		R	20	17	9	11493	-6.392	-4.438
Ncl. lentiformis/Putamen		L	-19	5	-6	6955	-7.744	-4.327
Clastrum		R	32	-9	11	8900	-7.628	-4.461
		L	-31	10	11	11860	-7.137	-4.242
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	24	R	9	14	27	4288	-5.483	-3.604
	24	L	-13	7	43	1705	-4.809	-3.527
	32	L	-7	18	35	2553	-4.809	-3.430

Gyrus parahippocampalis	34	R	18	0	-11	1390	-5.250	-3.740
NF > neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral</i>							
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	39	L	-41	-63	29	1533	4.077	3.471
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis inferior	18	R	30	-82	-4	1069	4.675	3.539
Gyrus lingualis	17	R	17	-93	-3	954	5.105	3.606

Tabelle 4-4:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

$q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.3.3. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Stopp-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback) am dritten Messtag

Am dritten Messtag zeigten Patienten der Stopp-Gruppe vornehmlich Reduktionen der Aktivierungen im Bereich des Gyrus lingualis (BA 17) sowie im Gyrus praecentralis (BA 6). Die Präsentation von Tabak-Cues führte zudem zu einer Zunahme der Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC, BA 32) und im Gyrus frontalis medius (BA 6, 9, 46) inklusive des DLPFC.

Die detaillierte Auflistung der beteiligten Hirnregionen findet sich in Tabelle 4-5.

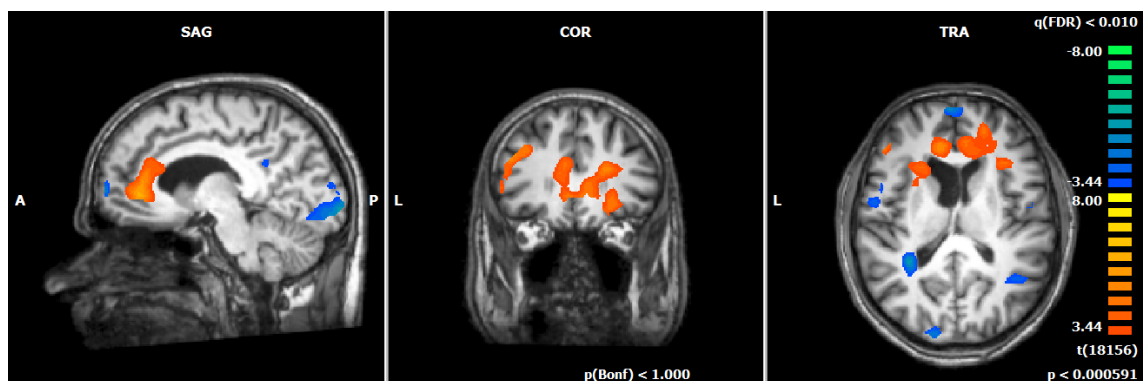


Abb. 4-6:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

$q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.44; $p < 0.0006$; Talairach-Koordinaten x: -9 y: 31 z: 14

Hirnregion	BA		Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
NF < neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	10	L	-17	59	8	719	-6.383	-4.233
Gyrus frontalis medialis	10	L	-2	60	14	565	-5.188	-4.118
Gyrus praecentralis	4	L	-53	-4	19	694	-4.973	-3.877
	6	R	56	-3	28	2734	-6.318	-4.432
	6	L	-47	-12	27	1012	-4.680	-3.778
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	3	L	-35	-29	49	1070	-5.001	-3.931
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	R	41	-54	12	648	-4.704	-3.816
Gyrus fusiformis	20	L	-46	-35	-16	538	-5.754	-4.279
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	17	R	9	-93	-2	2276	-7.900	-4.604
	17	L	-15	-91	-4	3802	-6.410	-4.671
Cuneus	17	L	-15	-89	10	932	-6.824	-4.886
Kleinhirn								
Declive		R	31	-58	-15	563	-5.449	-4.015
Cauda ncl. caudati								
		L	-30	-41	11	1453	-6.215	-4.347
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	31	L	-18	-39	29	840	-4.249	-3.685
NF > neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	9	R	23	36	18	3891	5.340	4.039
	9	R	21	42	18	2089	5.103	4.036
Gyrus frontalis medius	6	L	-51	4	37	1173	6.229	4.464
	8	R	22	20	37	1082	5.054	3.950
	9	R	37	20	28	1059	4.839	3.839
	9	L	-42	24	32	2736	7.215	4.439
	46	L	-47	31	17	493	5.399	4.041
Gyrus praecentralis	9	R	37	5	38	282	4.160	3.686
Caput ncl. caudati								
		R	11	20	4	1906	5.790	4.343
Clastrum		L	-25	19	11	1759	4.883	3.893
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	24	R	16	15	28	346	4.387	3.746
ACC	32	R	11	35	9	4162	5.357	4.118
	32	L	-9	37	11	5215	6.153	4.288

Tabelle 4-5:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

$q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.3.4. Übersicht über neuronale Veränderungen an den drei Messtagen bei Rauchern mit Rauchstopp (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback)

In der Übersicht der drei Messtage zeigten sich vor allem ausgeprägte Aktivierungen im Frontallappen (Gyrus frontalis medialis, Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior und Gyrus praecentralis). Am dritten Messtag fand sich zudem eine Zunahme der neuronalen Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC) im Unterschied zu den Untersuchungen des ersten und zweiten Messtages.

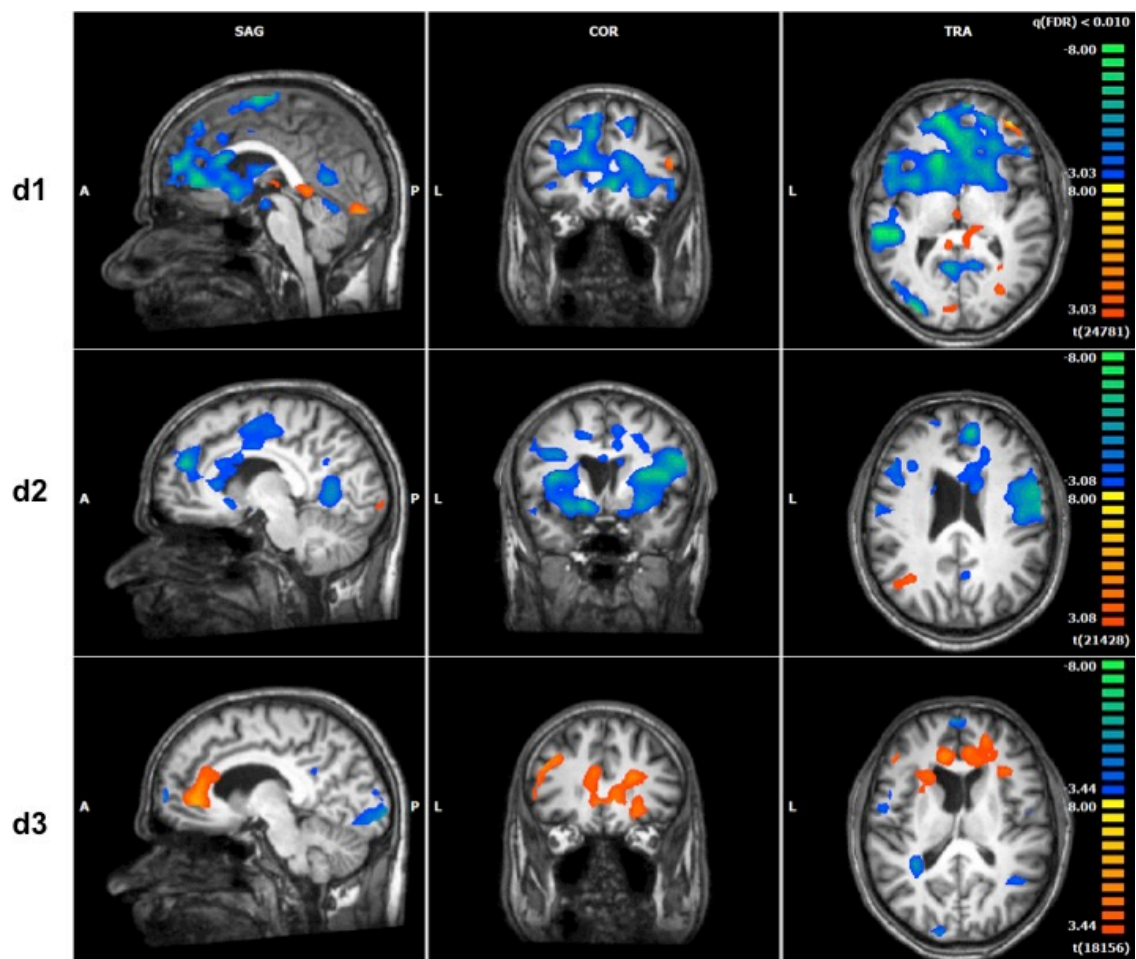


Abb. 4-7:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback; Übersicht aller drei MRT-Messtage (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) von Rauchern mit Rauchstopp

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

4.1.3.5. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag

Patienten, die 6 Monate nach der Gruppentherapie und dem Neurofeedback-Training ihren Tabakkonsum reduziert hatten oder einen Rückfall erlitten hatten, zeigten beim Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang am ersten Messtag eine Abnahme der neuronalen Aktivität vor allem im Gyrus frontalis superior (BA 8), im Gyrus occipitalis medius (BA 19) sowie in der Insula (BA 13). Eine Zunahme der neuronalen Aktivität fand sich vor allem im Gyrus frontalis superior und medialis (BA 9, 10) sowie zu geringen Anteilen im ACC (BA 25 und 32).

Eine detaillierte Auflistung der beteiligten Hirnregionen zeigt Tabelle 4-6.

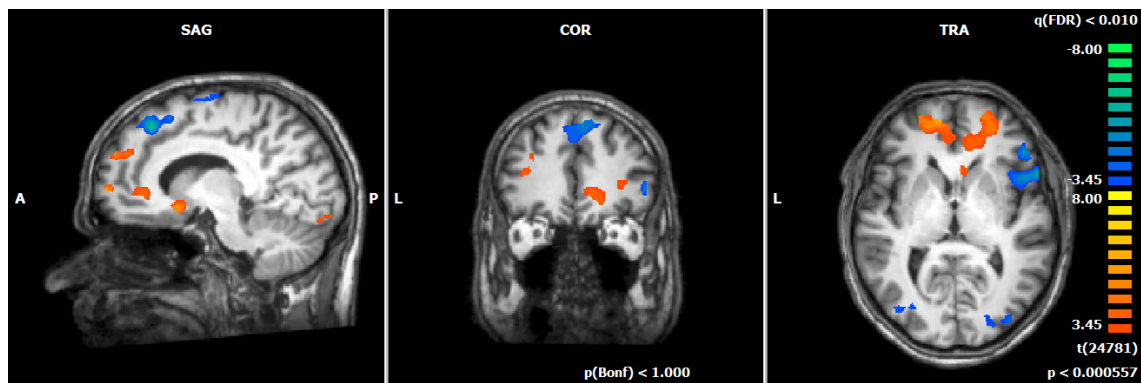


Abb. 4-8:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.45; p < 0.0006; Talairach-Koordinaten x: 10 y: 36 z: 3

Hirnregion	Schwerpunkt					T-Wert		
	BA		TAL X	TAL Y	TAL Z	Voxel	Max	Avg
<i>Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral</i>								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	6	-4	65	797	-5.521	-4.099
	6	R	5	13	59	1182	-5.655	-4.027
	6	R	22	9	54	822	-4.733	-3.781
	6	L	-19	-9	66	507	-4.544	-3.974
	8	R	5	29	49	3687	-6.935	-4.404
Gyrus frontalis medialis	6	L	-6	-15	68	307	-4.696	-4.001
Gyrus frontalis inferior	45	R	48	30	3	782	-7.636	-4.339
		R	47	31	5	616	-5.773	-4.235

4. Ergebnisse

	45	L	-47	20	9	966	-5.950	-4.177
Gyrus praecentralis	44	R	49	15	7	2695	-7.073	-4.541
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	39	L	-45	-51	24	721	-4.281	-3.734
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	18	R	25	-84	3	244	-3.942	-3.638
	18	R	36	-82	3	212	-4.324	-3.826
	18	L	-26	-80	9	1215	-5.678	-4.030
	19	R	28	-82	11	2143	-7.165	-4.385
Cuneus	18	L	-14	-80	25	858	-4.935	-3.966
	18	L	-15	-81	22	1304	-5.617	-4.095
Insula								
Insula	13	R	39	15	-2	1063	-5.477	-3.966
Corpus ncl. caudati		L	-12	-7	27	251	-4.788	-3.813
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	24	L	-11	12	24	786	-6.101	-4.289
NF > neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	9	R	16	53	24	1767	6.878	4.593
	10	R	18	57	10	1426	5.945	4.424
Gyrus frontalis medialis	10	R	23	49	7	2558	7.169	4.410
	10	L	-14	48	4	1530	6.102	4.116
Gyrus frontalis medius	9	L	-31	32	28	348	4.343	3.753
	10	L	-34	34	19	278	4.710	3.767
Gyrus praecentralis	4	R	57	-12	23	756	4.791	4.013
subgyral	47	R	21	29	-7	120	3.963	3.607
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	2	R	53	-22	36	603	4.516	3.812
Temporallappen								
Hippocampus		R	34	-29	-11	794	5.114	4.003
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	18	R	12	-84	-14	351	4.511	3.714
	18	L	-13	-87	-12	2277	5.106	3.952
Caput ncl. caudati								
		R	9	14	-3	1009	5.706	4.079
Lobus limbicus								
ACC	25	L	-1	2	-9	380	4.232	3.698
	32	R	14	39	3	1442	4.915	3.877
Gyrus parahippocampalis	34	R	29	2	-15	1163	5.086	3.976
	34	L	-10	-11	-16	797	4.986	3.933
	36	R	34	-30	-13	1049	5.134	4.026
	36	L	-38	-26	-17	1051	5.351	4.161
Hippocampus/ Gyrus parahippocampalis		R	30	-11	-17	297	4.381	3.744
		L	-30	-8	-20	519	4.705	3.883

Amygdala/ Gyrus parahippocampalis	R	29	-5	-17	1006	5.086	3.887
	L	-29	-6	-20	423	4.439	3.855

Tabelle 4-6:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.3.6. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback) am zweiten Messtag

Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe zeigten am zweiten Messtag vor allem im Occipitallappen Aktivierungsänderungen. Reduktionen der neuronalen Aktivität fanden sich vor allem im Gyrus occipitalis inferior (BA 19) sowie im Hippocampus. Eine Zunahme der Aktivierung zeigte sich im Gyrus frontalis medius (BA 6), im Gyrus temporalis superior (BA 39) sowie im Gyrus occipitalis medius (BA 19). Tabelle 4-7 listet die weiteren beteiligten Hirnregionen auf.

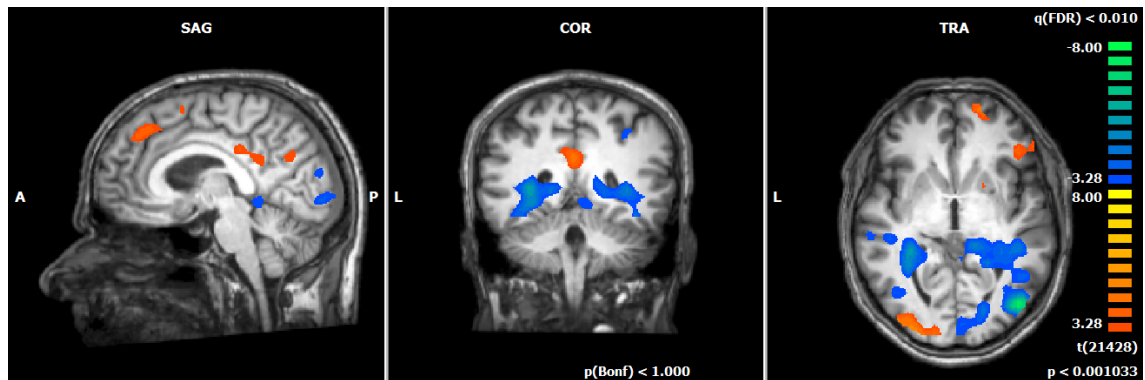


Abb. 4-9:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.28; p < 0.001; Talairach-Koordinaten x: 4 y: -40 z: 0

		Schwerpunkt				T-Wert		
Hirnregion	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Voxel	Max	Avg	
NF < neutral		<i>Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral</i>						
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	40	R	36	-33	40	801	-4.244	-3.592

Precuneus	7	R	22	-53	39	558	-4.259	-3.622
Gyrus postcentralis	3	L	-48	-17	35	943	-4.675	-3.764
Temporallappen								
Precuneus	31	R	20	-70	24	1100	-5.273	-3.856
Hippocampus		R	30	-40	1	7772	-5.103	-3.896
		L	-30	-39	0	8881	-6.126	-4.110
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis inferior	19	R	39	-70	-2	5336	-8.762	-5.142
	19	L	-40	-68	-4	1334	-6.050	-3.816
Cuneus	17	R	14	-81	5	4752	-4.920	-3.720
	17	R	13	-82	13	1998	-4.920	-3.751
Lobus limbicus								
Gyrus parahippocampalis	19	R	35	-39	-1	5488	-5.064	-3.883
	27	R	15	-35	0	3254	-5.148	-3.892
	28	R	20	-14	-12	1346	-5.229	-3.981
	28	L	-20	-15	-9	809	-4.710	-3.690
NF > neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	8	R	8	33	45	3460	5.544	3.992
	10	L	-18	53	20	925	4.572	3.730
Gyrus frontalis medialis	32	L	-17	10	48	734	3.916	3.481
Gyrus frontalis medius	6	R	27	12	48	8866	5.648	4.184
	6	L	-37	5	43	4005	5.907	4.315
	10	R	33	51	9	1078	4.408	3.752
Gyrus frontalis inferior	47	R	47	31	-3	1013	7.127	3.864
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	39	R	45	-55	30	5938	7.065	4.346
	39	L	-43	-59	31	7060	7.174	4.638
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-30	-82	9	4171	5.978	4.261
Gyrus occipitalis inferior	17	L	-14	-87	-4	516	5.303	3.778
Precuneus	31	R	1	-65	28	613	4.210	3.623
Lobus limbicus								
Ncl. lentiformis/Putamen		R	19	10	-4	580	4.047	3.598
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	31	L	-1	-38	28	2195	4.648	3.738

Tabelle 4-7:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

$q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.3.7. Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback) am dritten Messtag

Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe zeigten am dritten Messtag eine Reduktion der BOLD-Reaktion vornehmlich im Gyrus occipitalis medius (BA 18) und im Gyrus lingualis (BA 17). Im Gyrus frontalis superior und medialis (BA 8, 10) zeigten sich die deutlichsten Zunahmen der Aktivierung, wie auch im Gyrus temporalis medius (BA 21), dem ACC (BA 10 und 32) und der Amygdala.

In Tabelle 4-8 finden sich die weiteren beteiligten Hirnregionen.

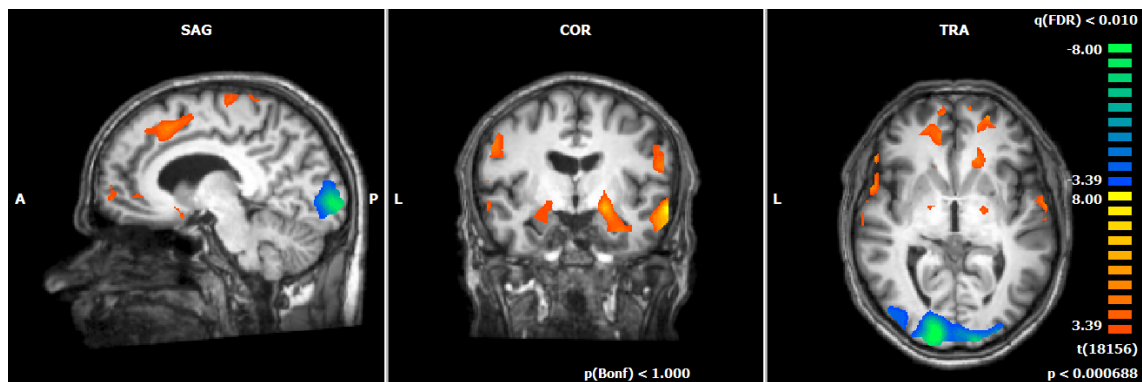


Abb. 4-10:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.39; p < 0.0007; Talairach-Koordinaten x: -9 y: -8 z: 0

Hirnregion	Schwerpunkt					Voxel	T-Wert	
	BA		TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
NF < neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral</i>							
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	18	R	18	-87	-4	5654	-8.084	-4.867
Gyrus lingualis	17	L	-17	-87	-2	9518	-9.336	-5.218
Kleinhirn								
Declive		L	-30	-60	-14	664	-5.465	-3.924
NF > neutral	<i>Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	8	R	22	15	44	6379	6.559	4.265
	10	R	21	54	14	918	6.169	4.468
	10	L	-20	54	4	333	4.335	3.632
Gyrus frontalis medialis	8	L	-10	18	48	2345	5.546	4.044
	9	R	26	34	22	360	4.533	3.709
	10	R	16	56	7	2257	7.213	4.538
	10	L	-10	58	3	202	4.278	3.596

Gyrus frontalis medius	9	R	38	20	34	834	4.676	3.710
Gyrus praecentralis	4	R	55	-12	31	1631	5.422	4.056
	4	L	-18	-24	65	2415	5.703	4.077
	6	R	29	-18	57	973	4.811	3.758
	6	L	-57	-2	23	1003	6.659	4.253
	44	L	-55	11	3	1792	7.107	4.287
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	3	R	45	-17	47	1096	4.811	3.729
	3	L	-40	-23	53	3814	5.649	4.243
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	38	R	49	15	-14	625	5.110	4.013
Gyrus temporalis medius	21	R	58	-8	-10	2123	8.222	5.062
	21	L	-58	-3	-6	725	5.120	3.977
Occipitallappen								
Cuneus	18	L	-15	-75	17	247	4.108	3.565
Substantia nigra								
Caput ncl. caudati		R	16	26	-1	587	5.463	3.979
Ncl. lentiformis/Putamen		L	-16	19	-8	1113	5.201	3.870
Lobus limbicus								
ACC	10	R	20	46	-1	372	5.278	4.021
	32	L	-14	43	1	430	4.622	3.848
Gyrus parahippocampalis	37	L	-31	-38	-9	901	4.973	3.940
Amygdala/Gyrus parahippocampalis		R	25	-9	-14	2460	6.820	4.275
		L	-28	-6	-15	285	3.901	3.555
Amygdala		L	-22	-8	-9	503	4.103	3.581

Tabelle 4-8:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.3.8. Übersicht über neuronale Veränderungen an den drei Messtagen bei Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedback)

In der Übersicht der drei Messtage bei den nach 6 Monaten nicht rauchfreien Patienten zeigte sich eine Abnahme der Aktivierung insbesondere in occipitalen Regionen sowie eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC (BA 10, 25, 32).

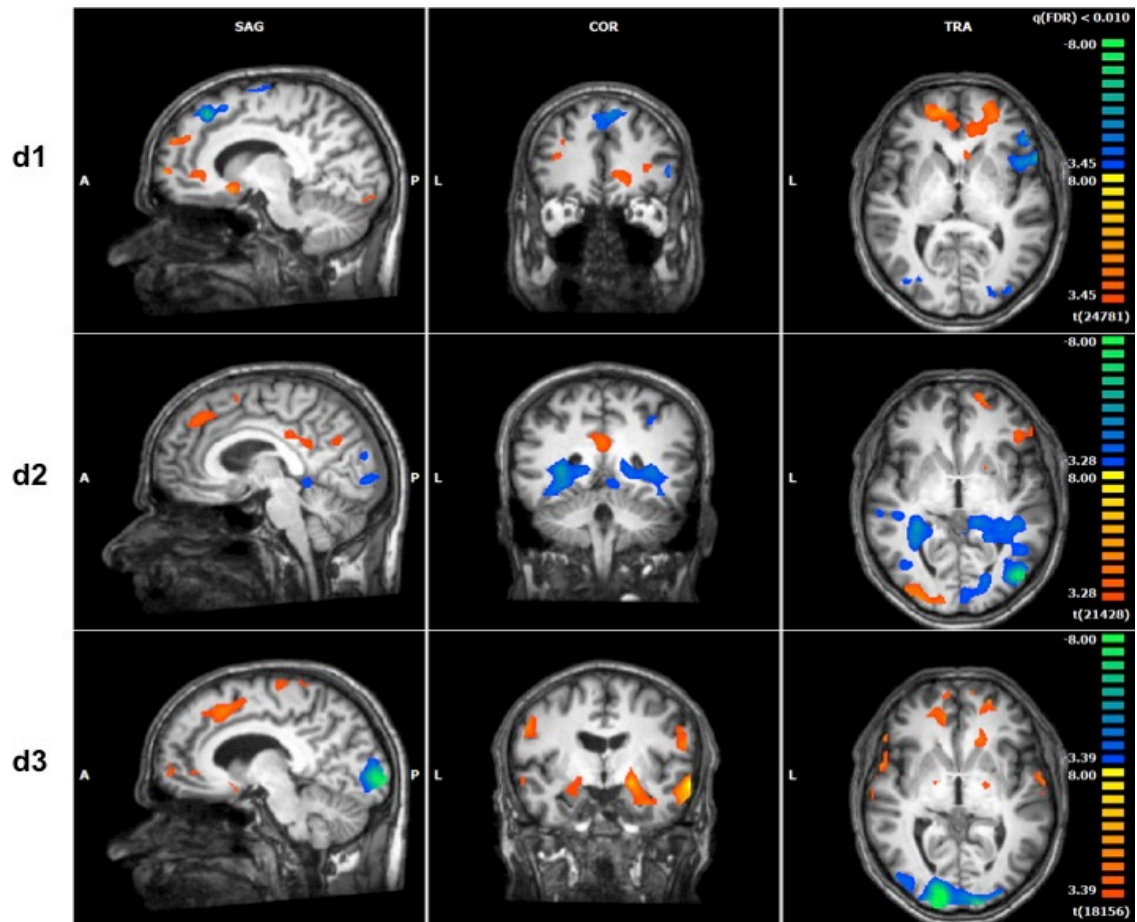


Abb. 4-11:

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback; Übersicht aller drei MRT-Messtage (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) von Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe
 $q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

4.1.3.9. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag

Raucher der Stopp-Gruppe zeigten im Vergleich mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag deutlich verminderte Reaktionen vor allem im Gyrus frontalis superior (BA 10), im Gyrus frontalis medius (BA 8), im Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC), im Gyrus supramarginalis (BA 40) sowie im Gyrus cinguli (BA 32). Deutlich stärker ausgeprägte neuronale Aktivität zeigte sich hingegen vor allem im Lobulus paracentralis (BA 4), im Gyrus temporalis medius (BA 21), im Gyrus lingualis (BA 17, 18) und occipitalis medius (BA 18) sowie im Gyrus parahippocampalis (BA 19) und im posterioren cingulären Cortex (PCC, BA 29).

Weitere beteiligte Hirnregionen mit geringerer Anzahl aktivierter Voxel zeigt Tabelle 4-9.

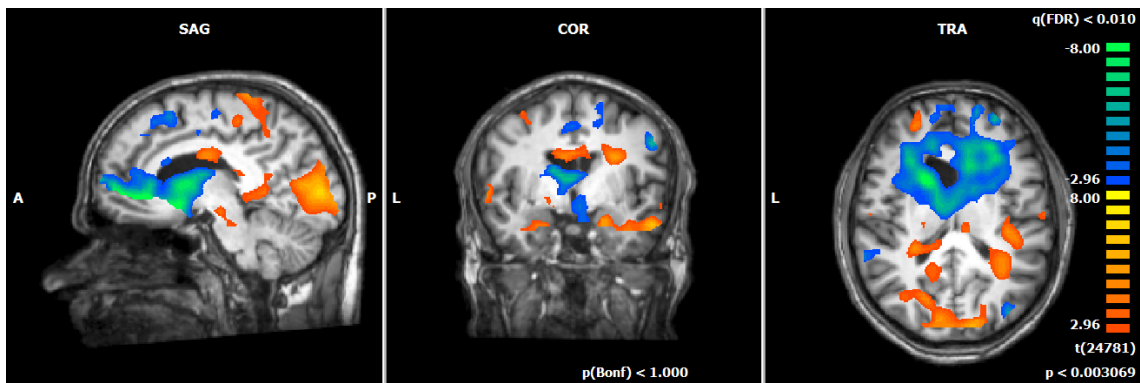


Abb. 4-12:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 2.96; p < 0.003; Talairach-Koordinaten x: -9 y: -4 z: 15

Hirnregion	BA		Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Stopp < Reduktion/Rückfall								
<i>Hirnregionen, die bei Stopp weniger stark aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	14	10	56	1232	-6.946	-4.073
	6	L	-9	24	49	1337	-5.613	-3.634
	6	L	-8	22	52	1121	-5.613	-3.715
	10	R	17	52	15	6029	-8.875	-4.811
Gyrus frontalis medialis	6	L	-2	-8	49	954	-4.320	-3.361
	8	R	7	43	38	585	-6.132	-3.836
	9	L	-18	36	29	667	-6.527	-3.786
Gyrus frontalis medius	6	R	25	-13	58	2908	-5.788	-3.831
	8	R	16	19	44	4787	-7.290	-4.293
	8	L	-25	18	44	3008	-6.224	-3.950
	9	L	-30	24	37	5600	-6.224	-4.058
Gyrus frontalis inferior	47	R	48	21	-4	626	-5.506	-3.979
Parietallappen								
Gyrus praecentralis	4	R	50	-11	40	967	-6.672	-3.747
	4	R	34	-25	52	606	-4.435	-3.386
	6	R	31	-13	54	1231	-5.788	-3.763
	9	R	32	21	36	2652	-6.797	-4.260
	9	R	33	8	39	441	-4.010	-3.234
Lobulus parietalis inferior	7	R	35	-57	45	448	-4.190	-3.346
	40	R	43	-44	38	2735	-5.214	-3.621
Gyrus supramarginalis	40	L	-53	-38	30	2643	-7.499	-4.182
Precuneus	7	R	13	-61	48	499	-3.995	-3.345
Temporallappen								

Gyrus temporalis superior	38	L	-34	5	-15	411	-5.455	-3.765
Gyrus temporalis medius	21	R	56	-26	-5	1706	-6.572	-3.781
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	R	35	-74	16	1346	-6.423	-4.201
Corpus ncl. caudati		R	18	22	7	45211	-12.317	-5.840
Clastrum		L	-21	24	5	29855	-10.167	-5.631
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	24	R	16	-4	50	158	-3.692	-3.199
	32	L	-18	19	26	4812	-8.340	-4.100
Stopp > Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp stärker aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	10	L	-24	52	18	742	6.071	4.164
Gyrus praecentralis	6	L	-35	-13	26	1618	4.710	3.423
Lobulus paracentralis	4	R	8	-35	60	6570	8.008	4.254
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	3	L	-12	-38	63	1698	6.698	4.066
Precuneus	19	L	-33	-65	36	581	5.867	3.723
	31	L	-21	-51	37	1090	4.414	3.393
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	R	60	-13	4	1201	5.818	3.682
	38	L	-43	15	-17	1753	7.063	4.180
Gyrus temporalis medius	21	R	51	-4	-18	1127	7.040	4.408
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	17	R	20	-82	0	8171	7.790	4.411
	18	L	-14	-76	6	16474	7.386	4.633
Gyrus occipitalis medius	18	R	22	-83	-4	5419	7.790	4.448
Cauda ncl. caudati		L	-27	-36	9	3859	5.743	3.755
Substantia nigra/Hirnstamm		R	7	-26	-12	5426	5.732	3.716
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	23	L	-9	-10	29	2166	5.554	3.803
	31	R	22	-40	41	1648	5.301	3.610
	31	L	-20	-34	41	6839	5.129	3.531
	31	L	-24	-29	35	3306	4.793	3.606
Gyrus parahippocampalis	19	R	39	-50	-4	10856	8.938	4.748
	19	L	-29	-49	-6	11118	6.915	3.930
Hippocampus/Gyrus parahippocampalis		R	26	-16	-13	9347	7.515	4.082
		L	-26	-14	-13	5310	6.074	4.084
		L	-24	-15	-10	5551	6.074	3.939
PCC	29	L	-14	-47	12	1181	5.298	3.420

Tabelle 4-9:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert

4.1.3.10. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag

Die Aktivierung der suchtasoziierten Hirnareale der Raucher der Stopp-Gruppe zeigte im Vergleich mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am Ende des zweiten Messtags deutlich geringer ausgeprägte Reaktionen im ACC (BA 32) und in der Insula (BA 13). Ebenso zeigten sich geringere neuronale Reaktionen im Gyrus frontalis superior und medialis (BA 6, 8, 9) sowie im Gyrus temporalis medius (BA 37). Die neuronale Aktivierung in diesen Hirnregionen wird in Tabelle 4-10 quantifiziert und weitere beteiligte Hirnregionen aufgelistet. Darunter auch eine erhöhte neuronale Aktivität vor allem im Gyrus lingualis (BA 30) und parahippocampalis (BA 30 und 36).

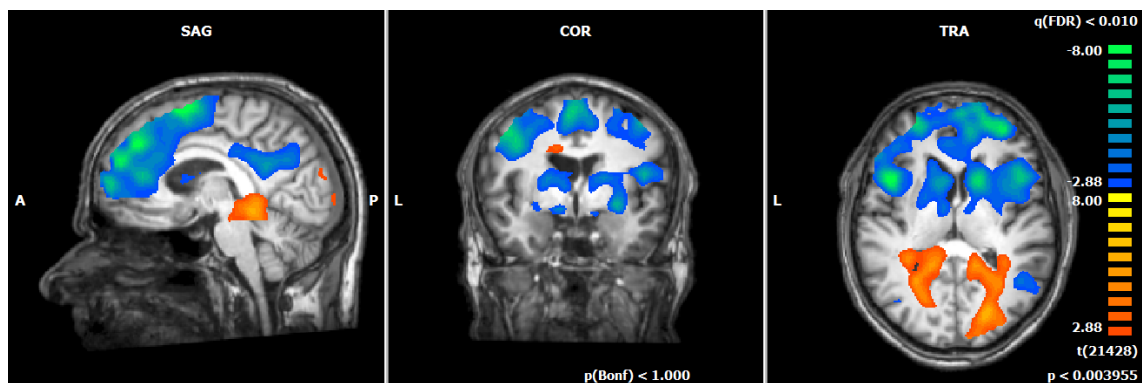


Abb. 4-13:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 2.88; p < 0.004; Talairach-Koordinaten x: 4 y: -3 z: 8

Hirnregion	Schwerpunkt					T-Wert		
	BA		TAL X	TAL Y	TAL Z	Voxel	Max	Avg
Stopp < Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp weniger stark aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	13	-12	62	4139	-6.658	-3.908
	8	R	22	14	44	36272	-10.310	-4.694
	9	L	-11	48	18	21470	-8.030	-4.587
Gyrus frontalis medialis	6	L	-21	6	47	31852	-9.387	-4.761

	9	R	16	40	22	49182	-8.843	-4.817
Gyrus frontalis inferior	9	R	41	10	24	27097	-7.829	-4.252
	47	R	56	38	-5	3286	-7.082	-4.076
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	39	L	-41	-54	33	14346	-6.433	-4.009
Gyrus temporalis medius	37	L	-50	-55	-3	9507	-8.292	-4.824
Gyrus supramarginalis	40	R	48	-51	27	13542	-7.524	-4.094
Insula								
	13	R	39	10	8	25658	-9.073	-4.526
	13	L	-40	18	16	22666	-8.851	-4.324
Ncl. lentiformis/Putamen		R	21	10	5	22152	-9.820	-4.912
		R	27	10	5	32703	-9.820	-4.774
		L	-17	9	7	20982	-8.021	-4.387
		L	-24	12	4	26079	-8.851	-4.524
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	31	R	1	-48	27	8280	-6.021	-3.855
ACC	32	R	23	42	7	15509	-8.074	-4.628
Stopp > Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp stärker aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Parietallappen								
Precuneus	31	R	19	-72	22	2248	5.897	3.719
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	19	L	-24	-60	3	3909	7.167	4.082
	30	L	-20	-40	1	26529	8.989	4.510
Cuneus	17	R	23	-75	4	14452	6.880	4.221
Cauda ncl. caudati								
		L	-23	-43	16	9705	5.961	3.956
		L	-14	-27	23	4092	5.463	3.589
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	24	L	-12	-10	33	1998	5.050	3.492
	31	R	22	-46	38	3809	5.763	3.746
Gyrus parahippocampalis	30	R	23	-45	2	22666	8.644	4.402
	36	R	22	-39	-4	21892	8.644	4.550

Tabelle 4-10:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert

4.1.3.11. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag

Beim Vergleich der Aktivierungen der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe zeigten sich am dritten Messtag geringer ausgeprägte neuronale Aktivierungen im Gyrus frontalis medialis (BA 10) sowie im PCC (BA 29, 30). Eine erhöhte neuronale Aktivität fand sich vor allem im Gyrus frontalis medius (BA 46; DLPFC), sowie in der Insula (BA 13) und im ACC (BA 24, 25, 32). Auch im PCC (BA 30, 31) zeigte sich eine erhöhte neuronale Aktivität.

Weitere beteiligte Hirnregionen sind in Tabelle 4-11 gezeigt.

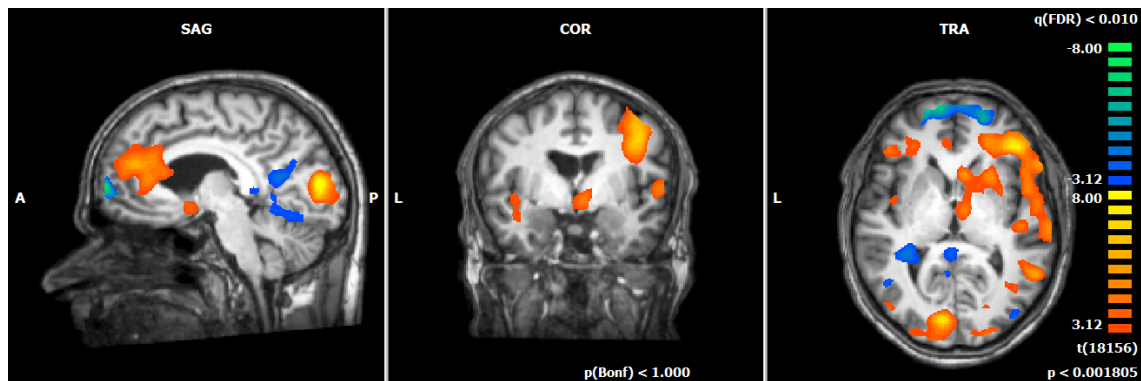


Abb. 4-14:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.12; p < 0.002; Talairach-Koordinaten x: -7 y: -4 z: 3

Hirnregion	BA		Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Stopp < Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp weniger stark aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	10	R	15	57	4	1159	-6.116	-4.253
	10	L	-13	58	6	1620	-8.310	-5.169
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	39	R	40	-74	17	1870	-6.797	-4.180
	39	L	-49	-58	11	1652	-6.339	-4.204
	39	L	-38	-69	26	1806	-5.228	-4.002
Gyrus fusiformis	37	L	-32	-35	-10	3509	-5.466	-3.839
Hippocampus		R	29	-25	-8	157	-3.943	-3.354
subgyral	20	R	38	-19	-19	756	-5.125	-3.747
Occipitallappen								
Cuneus	18	L	-15	-74	18	803	-4.956	-3.717

Kleinhirn								
Culmen		R	11	-51	-11	602	-4.240	-3.473
Declive		R	7	-69	-12	1030	-4.991	-3.697
		L	-9	-61	-11	1823	-4.794	-3.558
Cauda ncl. caudati		L	-31	-42	11	2425	-5.540	-3.928
Lobus limbicus								
PCC	29	L	-5	-53	13	1741	-4.625	-3.584
	30	L	-23	-52	15	3090	-4.771	-3.739
Gyrus parahippocampalis	28	R	22	-14	-10	620	-5.637	-3.857
	36	L	-32	-33	-11	3374	-5.466	-3.832
Stopp > Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp stärker aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	10	R	26	42	21	3950	7.346	4.276
Gyrus frontalis medialis	6	R	7	32	36	2260	5.045	3.692
	9	R	20	39	25	7027	7.346	4.123
Gyrus frontalis medius	9	L	-39	28	26	5947	6.797	4.424
	46	R	41	26	15	10091	8.132	5.076
	46	R	43	19	19	18333	8.132	4.760
	46	R	41	17	25	8645	7.840	5.062
	46	L	-38	29	16	10111	6.797	4.062
Gyrus frontalis inferior	44	R	48	4	15	3473	6.475	4.442
	47	R	34	31	2	10534	8.298	4.811
	46	L	-41	31	5	1915	4.605	3.682
Gyrus praecentralis	6	R	40	-2	31	4573	8.191	4.617
	6	R	39	-7	45	6369	8.191	4.750
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	R	50	9	2	4413	5.886	4.141
	22	R	50	-43	13	2700	7.043	4.358
Gyrus temporalis transversus	41	R	54	-21	14	7415	6.871	4.269
Gyrus fusiformis	20	R	35	-39	-18	551	6.148	4.235
subgyral	37	R	49	-48	-6	7142	8.307	5.094
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	40	R	51	-28	23	22127	8.191	4.295
	40	R	56	-25	28	2146	6.871	4.315
	40	R	52	-41	28	4538	7.043	4.188
	40	R	43	-36	44	6775	6.327	4.008
Precuneus	7	R	24	-58	38	7681	6.092	3.937
Occipitallappen								
Gyrus temporalis inferior		L	-47	-70	-1	588	4.392	3.599
Gyrus occipitalis medius	18	R	22	-87	-5	2626	7.441	4.298

Gyrus occipitalis inferior	17	R	9	-90	-6	832	4.666	3.784
Gyrus lingualis	17	L	-16	-90	-1	2825	8.227	3.990
Cuneus	17	R	11	-87	10	1700	5.638	4.084
	17	L	-8	-85	5	5807	9.381	4.834
	18	R	9	-86	12	1260	5.922	4.258
	30	R	26	-76	11	772	5.825	4.009
Kleinhirn								
Declive		R	32	-54	-11	3261	6.718	4.343
Insula	13	L	-41	-1	-7	1069	4.540	3.492
Caput ncl. caudati		R	11	7	-1	4492	5.772	3.889
Clastrum		R	27	17	-7	1690	5.432	3.782
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	32	R	11	20	29	1001	5.050	3.615
	24	L	0	3	32	707	4.706	3.721
ACC	24	L	-6	33	11	2258	5.379	3.812
	25	R	3	3	-4	3801	5.569	3.865
	25	L	-5	3	-7	1097	4.451	3.657
	32	R	23	38	8	7679	7.241	4.239
	32	L	-4	37	20	9471	6.739	4.163
	32	L	-4	37	26	5657	6.413	4.235
PCC	30	R	7	-51	20	4200	7.688	4.551
	31	R	22	-63	18	229	3.906	3.322

Tabelle 4-11:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert

4.1.3.12. Übersicht über neuronale Veränderungen an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe

In der Übersicht der drei Messtage bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe zeigte sich bezüglich des dritten Neurofeedback-Durchgangs vor allem eine deutlich geringere neuronale Aktivität im ACC und der Insula am zweiten Messtag. Am dritten Messtag fand sich dagegen eine erhöhte neuronale Aktivität in diesen Hirnregionen.

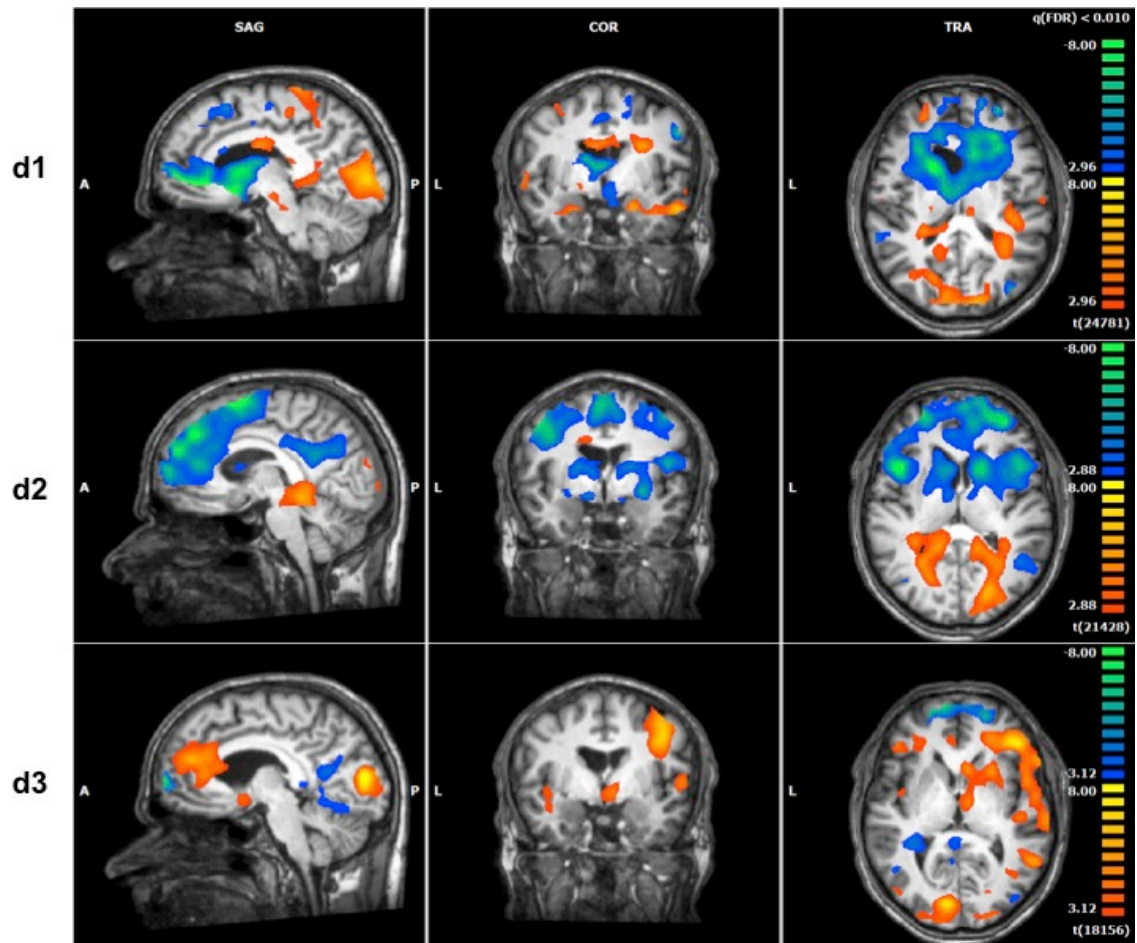


Abb. 4-15:

Übersicht über neuronale Veränderungen des dritten Neurofeedbacks an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3))

$q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

4.1.4. Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Real-Gruppe

In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht der jeweils gemessenen CO-Werte (ppm):

Real-Gruppe		MW	SD	p-Wert
d1	Stopp	2,1	1,8	0,33
	Red/Rück	5,4	8,3	
d2	Stopp	2,9	2,0	0,16
	Red/Rück	7,9	8,2	
d3	Stopp	3,5	4,4	0,21
	Red/Rück	13,0	12,0	

Tabelle 4-12: Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Real-Gruppe

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;
d1-3 = Messtage 1-3

4.1.5. Abstinenzquote der Patienten der Real-Gruppe

Die Abstinenzquote der Patienten der Real-Gruppe lag 6 Monate nach Rauchstopp bei 46,7%.

4.2. Ergebnisse der Patienten der Sham-Gruppe

4.2.1. ROI-Lokalisationen der Patienten der Sham-Gruppe

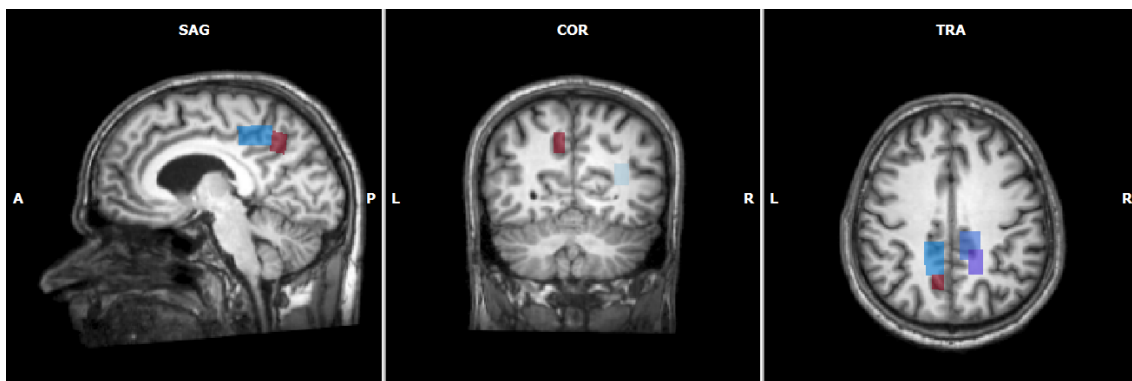


Abb. 4-16: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren (Rottöne) am ersten Messtag (d1)

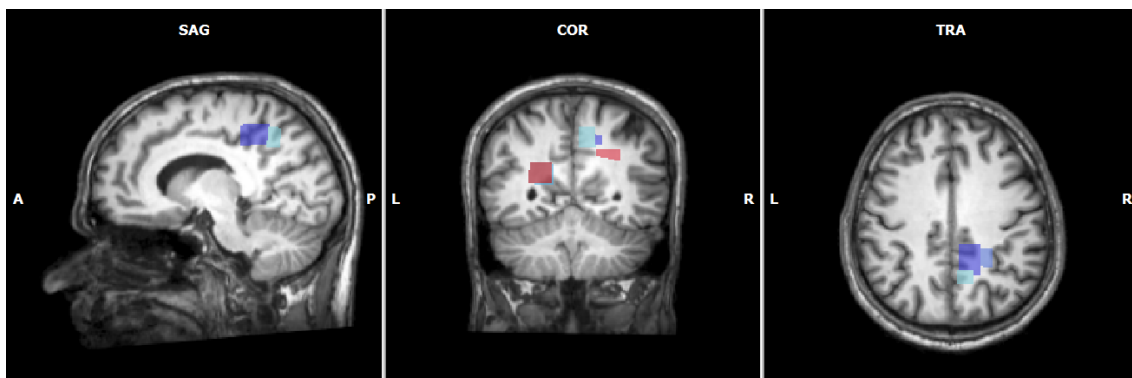


Abb. 4-17: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren (Rottöne) am zweiten Messtag (d2)

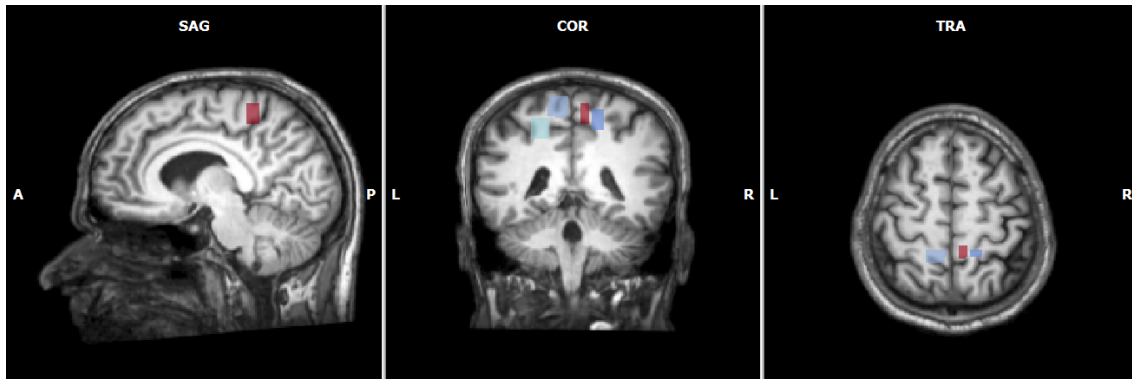


Abb. 4-18: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren (Rottöne) am dritten Messtag (d3)

4.2.2 Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten mit Rauchstopp vs. Reduktion/Rückfall

Beim Vergleich der Patienten mit Rauchstopp vs. Patienten mit Reduktion/Rückfall zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Anzahl der aktivierten Voxel der jeweiligen ROIs.

Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral	Stopp			Red/Rück			
Neurofeedback	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert
Messtag 1							
nf1	5	238	519	2	,50	,71	0,857
nf2	5	239	361	1	,00	/	0,333
nf3	4	605	738	1	,00	/	0,800
Messtag 2							
nf1	5	253	219	2	,00	,00	0,095
nf2	5	,00	,00	2	858	728	0,095
nf3	3	571	989	0	/	/	/
Messtag 3							
nf1	4	670	773	2	,00	,00	0,533
nf2	4	128	232	2	,00	,00	0,533
nf3	2	,00	,00	1	,00	/	1,000

Tabelle 4-13: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral (Patienten der Sham-Gruppe)

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren; als Feedback war die neuronale Aktivität in einem parietalen Areal gezeigt worden (**sham-Gruppe**)

Abkürzungen: nf1/2/3 = 1./2./3. Neurofeedback-Durchgang; N = Anzahl der Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; / = Berechnung nicht möglich

Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral	Stopp			Red/Rück			
Neurofeedback	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert
Messtag 1							
nf1	5	196	270	2	,00	,00	0,095
nf2	5	105	231	1	,00	/	0,667
nf3	4	979	947	1	,00	/	0,400
Messtag 2							
nf1	5	61	92	2	87	123	1,000
nf2	5	102	196	2	302	426	0,571
nf3	3	5	9	0	/	/	/
Messtag 3							
nf1	4	,75	,95	2	372	525	1,000
nf2	4	123	246	2	,00	,00	0,800
nf3	2	17	24	1	,00	/	0,667

Tabelle 4-14: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral (Patienten der Sham-Gruppe)

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren; als Feedback war die neuronale Aktivität in einem parietalen Areal gezeigt worden (**sham-Gruppe**)

Abkürzungen: nf1/2/3 = 1./2./3. Neurofeedback-Durchgang; N = Anzahl der Patienten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; / = Berechnung nicht möglich

4.2.3. Funktionelle MRT-Ergebnisse der Patienten der Sham-Gruppe

4.2.3.1. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag in der **Sham-Gruppe**

Die Betrachtung der Raucher der Sham-Gruppe, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, im Vergleich mit den Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren, zeigte eine deutlich geringere neuronale Aktivität im Gyrus frontalis medius (BA 6), im Gyrus fusiformis (BA 37), in der Insula (BA 13) und im ACC (BA 32). Darüber hinaus zeigte sich eine geringere neuronale Aktivierung auch im posterioren cingulären Cortex (PCC, BA 30) und der Amygdala. Eine erhöhte neuronale Aktivität fand sich dagegen vor allem im Gyrus frontalis medialis (BA 6),

dem Gyrus frontalis medius (BA 46; DLPFC) sowie dem Gyrus fusiformis (BA 19 und 37). Auch die Insula (BA 13) und der Gyrus cinguli (BA 24) zeigten eine erhöhte neuronale Aktivierung.

Der dritte neurofeedback-Durchgang am ersten Messtag wird in Abbildung 4-19 gezeigt. Hirnregionen mit geringerer Anzahl aktivierter Voxel zeigt Tabelle 4-15.

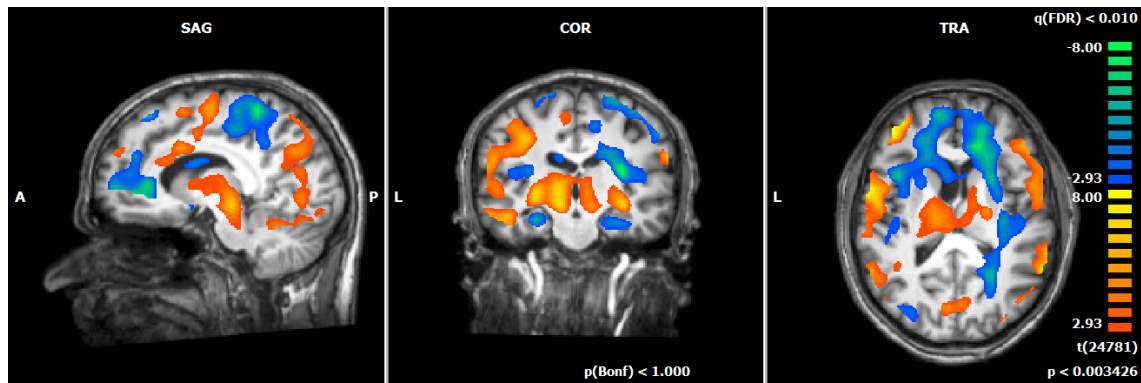


Abb. 4-19:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag in der **Sham-Gruppe**

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 2.93; p < 0.003; Talairach-Koordinaten x: 9 y: -18 z: 12

Hirnregion	BA		Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
<i>Hirnregionen, die bei Stopp weniger stark aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	L	-12	29	52	1196	-6.071	-3.837
Gyrus frontalis medialis	8	L	-7	30	42	189	-3.862	-3.194
	9	R	13	39	23	1485	-5.192	-3.737
	9	L	-12	37	27	1844	-6.878	-3.982
Gyrus frontalis medius	6	L	-33	4	54	1988	-8.130	-4.313
	6	L	-38	9	48	1279	-6.467	-3.855
Lobulus paracentralis	6	R	9	-33	59	5673	-7.954	-4.360
	6	R	9	-27	48	3437	-5.526	-3.915
Gyrus praecentralis	4	R	33	-28	49	9954	-7.118	-4.608
	4	L	-12	-31	62	5741	-7.239	-4.213
	6	L	-23	-10	64	1499	-8.130	-4.642
Gyrus cinguli	32	R	18	21	33	1359	-4.737	-3.451
Gyrus subcallosus	25	R	4	2	-11	413	-3.787	-3.304
	34	L	-23	7	-10	1627	-5.350	-3.744
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	3	R	26	-28	59	6371	-7.118	-4.644
	3	R	52	-18	41	650	-5.042	-3.757

4. Ergebnisse

	3	L	-26	-30	58	4603	-6.632	-4.016
Precuneus	7	L	-15	-49	50	2300	-6.218	-3.921
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	38	R	37	-2	-19	885	-4.779	-3.653
Gyrus fusiformis	37	R	27	-41	-14	3196	-7.289	-4.453
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-31	-78	9	815	-4.717	-3.517
Gyrus lingualis	17	L	-15	-93	-2	714	-5.789	-4.127
Kleinhirn								
Culmen		L	-23	-44	-10	3056	-5.684	-3.794
Insula								
	13	R	35	-21	17	6049	-9.568	-4.576
	13	R	29	-22	25	7572	-9.568	-4.646
	13	L	-38	-22	17	3312	-6.127	-3.950
Clastrum		L	-27	15	15	3728	-6.589	-3.868
Corpus ncl. caudati		R	20	0	24	2796	-5.426	-3.770
		L	-9	7	20	4044	-6.674	-3.927
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	31	R	9	-43	43	2517	-6.292	-3.547
	31	R	12	-43	37	1516	-4.940	-3.474
	31	L	-16	-38	21	564	-4.286	-3.404
	31	L	-9	-38	41	1119	-4.699	-3.407
	31	L	-23	-31	44	1838	-5.433	-3.527
	31	L	-14	-28	47	1933	-4.919	-3.595
	32	R	20	19	25	1419	-4.732	-3.588
	32	L	-16	20	28	1789	-5.263	-3.647
ACC	32	R	18	34	9	21068	-9.117	-5.090
	32	L	-17	40	5	8150	-8.926	-5.142
	32	L	-16	33	17	9489	-7.714	-4.303
PCC	30	R	23	-50	10	2791	-7.608	-4.085
Gyrus parahippocampalis	37	L	-23	-47	-7	2031	-5.684	-3.896
Hippocampus/Gyrus parahippocampalis		R	26	-17	-17	1369	-5.241	-3.610
Amygdala/ Gyrus parahippocampalis		L	-19	-8	-14	1994	-6.517	-4.138
		L	-21	-6	-13	3917	-6.517	-3.986
Stopp > Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp stärker aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	9	L	-9	56	24	821	6.637	4.168
	10	R	27	45	24	2022	5.947	3.871
Gyrus frontalis medialis	6	R	8	-8	59	2498	6.615	4.326
	6	L	-5	-5	54	9053	8.418	4.986
Gyrus frontalis medius	9	L	-30	36	30	1958	6.658	3.944
	9	L	-32	38	26	4069	7.643	4.220
	10	L	-35	38	20	6639	8.344	4.339

	46	R	48	22	22	2332	6.101	3.772
Gyrus frontalis inferior	9	L	-44	4	31	1202	6.153	4.274
	47	L	-38	19	-14	2243	8.685	5.373
Gyrus praecentralis	6	R	48	-4	34	1323	5.238	3.421
	6	R	44	-8	41	637	4.623	3.439
	6	L	-42	-11	36	11810	9.111	5.047
	44	R	49	7	14	14589	7.597	4.236
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	2	R	59	-18	26	798	6.030	3.956
	2	R	60	-19	27	691	6.030	4.059
	40	L	-58	-20	16	1320	6.302	3.988
Lobulus parietalis inferior	40	R	40	-55	38	6969	8.456	4.570
	40	R	38	-55	40	8196	8.456	4.506
	40	L	-38	-51	34	5195	5.250	3.575
	40	L	-53	-35	26	3164	5.346	3.772
Precuneus	7	R	17	-68	47	1707	5.164	3.764
	31	R	14	-67	27	3846	5.586	3.878
	19	L	-24	-71	30	2649	7.267	4.098
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	13	L	-38	-46	21	2039	5.262	3.670
	22	R	54	-50	7	6015	11.522	4.804
	22	L	-53	-49	15	2061	5.202	3.723
	39	R	48	-55	32	3106	8.227	4.620
	39	L	-38	-49	27	3572	5.262	3.700
Gyrus temporalis inferior	20	L	-47	-21	-13	2261	7.440	4.527
Gyrus fusiformis	37	R	42	-63	-6	13450	13.581	6.221
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	18	L	-29	-69	-9	18215	11.285	4.897
Gyrus fusiformis	19	L	-39	-67	-8	11176	11.285	5.347
Precuneus	31	L	-5	-73	26	907	4.247	3.453
Cuneus	7	R	14	-70	30	5102	5.586	3.860
	7	R	18	-76	30	2024	5.568	3.821
Kleinhirn								
Culmen		R	12	-69	-8	7410	6.146	3.781
Declive		R	17	-65	-11	5841	7.376	3.888
Insula								
Insula	13	R	44	13	-2	8966	7.597	4.620
	13	L	-44	4	13	31203	8.685	4.792
Thalamus								
Thalamus		R	16	-12	3	7755	6.872	3.955
		L	-20	-21	14	660	5.167	3.455
		L	-18	-17	3	14635	8.560	4.668
Ncl. lentiformis/Globus pallidus lateralis								
Ncl. lentiformis/Globus pallidus lateralis		R	27	-17	-1	3426	7.320	4.203
		L	-16	0	3	1210	7.095	3.745
Ncl. ruber/Hirnstamm								
Ncl. ruber/Hirnstamm		R	9	-20	-5	5050	6.872	4.175

		L	-1	-26	-13	901	5.927	3.873
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	24	R	5	19	26	1925	6.042	3.968
	24	R	3	0	47	5794	7.717	4.799
	24	L	-3	13	30	1795	6.042	3.943
	32	R	1	10	38	9379	7.717	4.414

Tabelle 4-15:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag in der **Sham-Gruppe**

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert

4.2.3.2. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag in der **Sham-Gruppe**

Bei Betrachtung der Raucher der Sham-Gruppe, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, im Vergleich mit Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren, zeigte sich eine verringerte neuronale Aktivierung am zweiten Messtag im Bereich der Insula (BA 13). Eine geringere neuronale Aktivität zeigte sich in geringerem Maße auch im Frontallappen (Gyrus frontalis superior, BA 8; Gyrus frontalis medialis, BA 10; Gyrus frontalis medius, BA 46 (DLPFC)) und im Gyrus temporalis medius (BA 22). Eine erhöhte neuronale Aktivierung fand sich dagegen in der BA 37 (Gyrus temporalis medius und inferior) und in der linksseitigen Insula (BA 13). Tabelle 4-16 zeigt die Aktivierungen beim dritten Neurofeedback-Durchgang am zweiten Messtag.

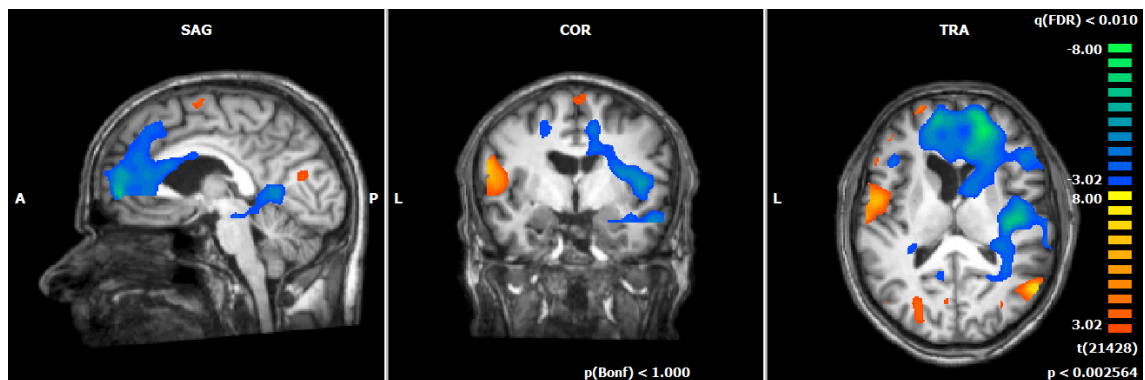


Abb. 4-20:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag in der **Sham-Gruppe**

4. Ergebnisse

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.02; p < 0.003; Talairach-Koordinaten x: -4 y: -6 z: 11

Hirnregion	BA		Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Stopp < Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp weniger stark aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	8	L	-18	16	42	17381	-6.344	-4.164
Gyrus frontalis medialis	10	R	17	43	11	22367	-8.940	-5.113
	10	L	-10	43	14	14647	-7.027	-4.303
Gyrus frontalis medius	46	L	-40	21	20	2230	-5.681	-3.831
	8	R	25	17	35	21595	-6.544	-3.850
	9	R	42	10	31	3290	-5.884	-3.726
Gyrus frontalis inferior	13	R	46	28	6	7009	-4.949	-3.788
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	38	R	43	-1	-14	2978	-5.593	-3.711
Gyrus temporalis medius	22	R	61	-30	3	2136	-7.601	-4.525
Gyrus temporalis transversus	41	R	35	-37	8	8200	-5.759	-3.804
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	4	R	38	-18	46	1471	-3.961	-3.307
	2	R	49	-25	29	2786	-5.384	-3.778
	2	R	49	-25	29	2786	-5.384	-3.778
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	19	R	26	-63	4	1002	-5.700	-3.879
Kleinhirn								
Culmen		L	-10	-50	1	4051	-5.957	-3.826
		L	-9	-51	2	3937	-5.957	-3.852
		L	-13	-32	-10	1800	-4.516	-3.431
		R	13	-47	-5	5241	-7.197	-4.280
Lobus limbicus								
Insula	13	R	42	-13	10	10229	-7.141	-4.277
Corpus ncl. caudati		R	17	15	12	11884	-5.609	-4.004
Cauda ncl. caudati		R	26	-34	19	2975	-5.195	-3.682
		R	37	-27	-5	3725	-6.218	-4.051
		L	-33	-38	6	989	-5.372	-3.659
Stopp > Reduktion/Rückfall								
<i>Hirnregionen, die bei Stopp stärker aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	5	-1	64	904	4.312	3.523

Gyrus frontalis medius	6	L	-37	11	48	760	5.201	3.927
	10	L	-28	50	21	1331	6.866	4.168
Gyrus praecentralis	44	L	-49	2	8	8874	7.227	4.551
	4	L	-53	-5	14	8524	8.233	4.786
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	37	R	49	-61	2	6591	10.431	5.393
	21	L	-50	-34	-6	6272	6.326	4.128
Gyrus temporalis inferior	37	L	-44	-64	-4	7187	11.436	5.887
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	7	L	-30	-53	39	2781	5.617	3.897
	40	R	37	-53	39	4029	5.233	3.855
Precuneus	7	R	26	-66	36	2895	5.946	3.796
Occipitallappen								
Precuneus	31	R	9	-64	28	3071	6.235	4.078
Cuneus	18	L	-16	-68	21	3634	5.340	3.693
	30	L	-27	-76	5	6105	9.254	4.104
Insula								
Insula	13	L	-48	-38	24	4162	7.429	4.124

Tabelle 4-16:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag in der **Sham-Gruppe**

$q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert

4.2.3.3. Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag in der **Sham-Gruppe**

Am Ende des Neurofeedback-Trainings am dritten Messtag zeigten Raucher der Sham-Gruppe, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, im Vergleich zu Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren, verminderte BOLD-Reaktionen vor allem im Gyrus frontalis superior (BA 8) und im posterioren cingulären Cortex (PCC, BA 30). Eine erhöhte neuronale Aktivität fand sich im Gyrus temporalis medius (BA 37). Tabelle 4-17 listet die beteiligten Hirnregionen.

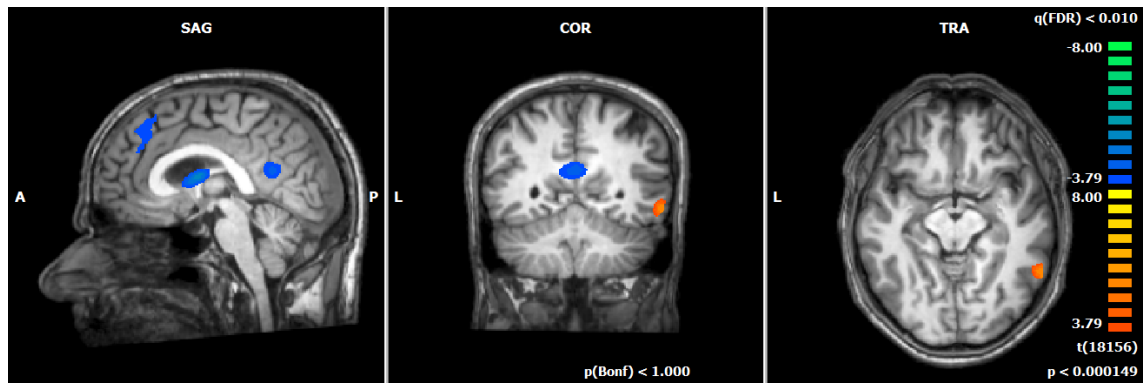


Abb. 4-21:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag in der **Sham-Gruppe**

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel; T-Wert: -8.00 – 3.79; p < 0.0002; Talairach-Koordinaten x: 2 y: -51 z: -8

Hirnregion	BA		Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Stopp < Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp weniger stark aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	8	R	0	36	43	1259	-5.289	-4.178
Lobus limbicus								
PCC	30	L	-4	-51	19	2430	-4.574	-4.054
Corpus ncl. caudati		R	3	1	13	3314	-5.746	-4.474
Stopp > Reduktion/Rückfall	<i>Hirnregionen, die bei Stopp stärker aktiviert waren als bei Reduktion/Rückfall</i>							
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	37	R	56	-51	-8	568	5.792	4.580
Occipitallappen								
Cuneus	17	L	-21	-84	9	1269	5.494	4.409
Clastrum		L	-35	7	4	553	5.237	4.310

Tabelle 4-17:

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag in der **Sham-Gruppe**

q(FDR) < 0.010, cluster threshold: 20 voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X,Y,Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; Avg: durchschnittlicher T-Wert

4.2.3.4. Übersicht über neuronale Veränderungen des dritten Neurofeedbacks an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (in der **Sham-Gruppe**)

In der Übersicht der drei Messtage bei Rauchern der Sham-Gruppe, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, im Vergleich mit Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren, zeigte sich am ersten und zweiten Messtag eine geringere neuronale Aktivierung vor allem in der Insula (BA 13) und im Frontallappen. Eine erhöhte neuronale Aktivität fand sich vor allem im Frontal- und Temporallappen.

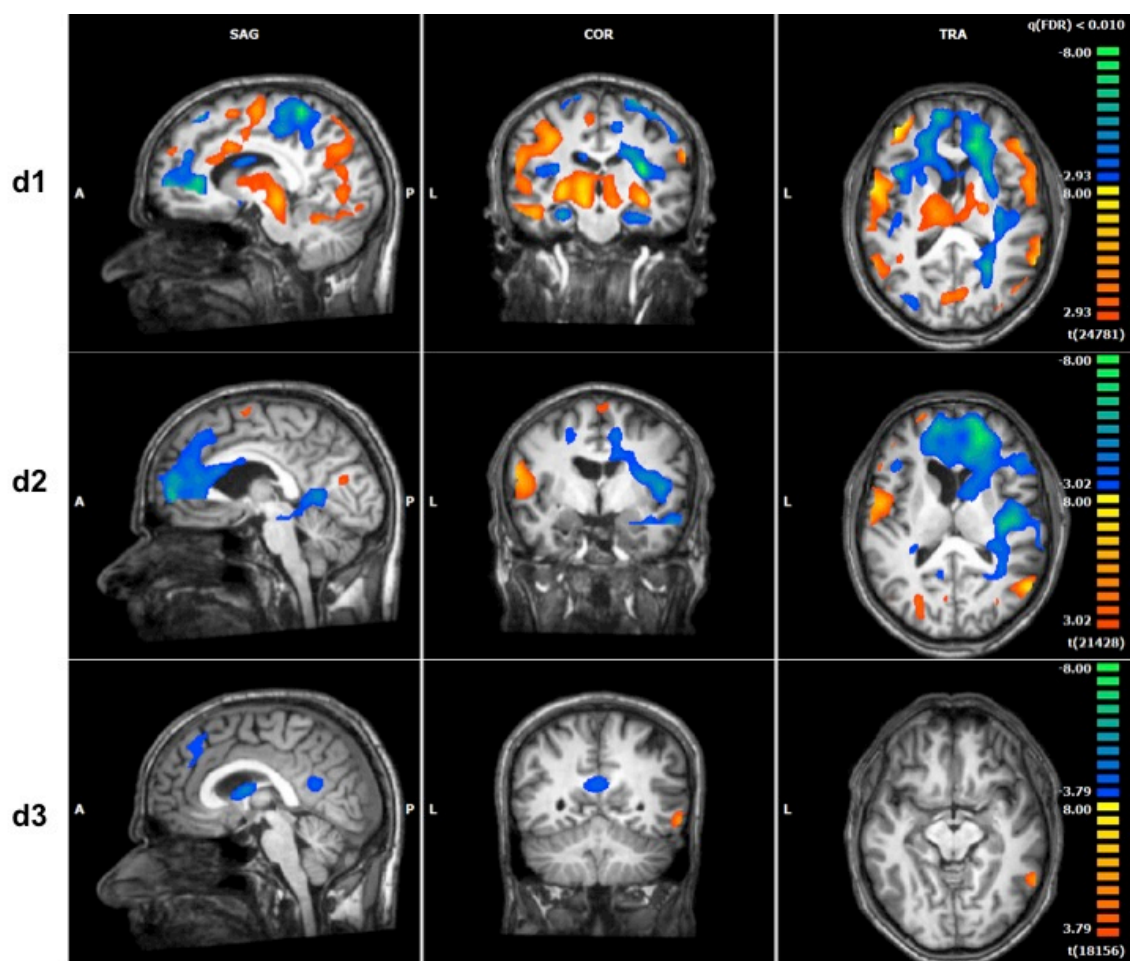


Abb. 4-22:

Übersicht über neuronale Veränderungen des dritten Neurofeedbacks an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) in der **sham-Gruppe**
 $q(\text{FDR}) < 0.010$, cluster threshold: 20 voxel

4.2.4. Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Sham-Gruppe

In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht der jeweils gemessenen CO-Werte (ppm) bei den Patienten der Sham-Gruppe:

Sham-Gruppe		MW	SD	p-Wert
d1	Stopp	3,4	2,0	0,74
	Red/Rück	6,0	8,5	
d2	Stopp	3,8	6,9	0,91
	Red/Rück	4,5	6,4	
d3	Stopp	4,8	3,8	0,73
	Red/Rück	6,0	4,2	

Tabelle 4-18: Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Sham-Gruppe

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1-3 = Messtage 1-3

4.2.5. Abstinenzquote der Patienten der Sham-Gruppe

Die Abstinenzquote der Patienten der Sham-Gruppe lag 6 Monate nach Rauchstopp bei 71,4%.

Sie ist damit signifikant höher als die Abstinenzquote der Real-Patienten ($p < 0,01$).

4.3. Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen

4.3.1. Erfassung depressiver Symptome mittels Beck Depressions Inventar (BDI)

Alle Patienten erreichten klinisch unauffällige BDI-Werte (Punktezahl < 14). Die Werte zwischen den Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Real-Gruppe		MW	SD	p-Wert
d1	Stopp	4,3	3,6	0,84
	Red/Rück	4,8	4,7	
d2	Stopp	2,9	3,5	0,85
	Red/Rück	3,3	4,6	
d3	Stopp	2,0	2,4	1,0
	Red/Rück	2,0	2,0	

Tabelle 4-19: BDI-Werte der Patienten der Real-Gruppe

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;
d1-3 = Messtage 1-3

<i>Sham-Gruppe</i>		MW	SD	p-Wert
d1	Stopp	3,4	1,8	0,23
	Red/Rück	1,5	0,7	
d2	Stopp	4,4	2,9	0,80
	Red/Rück	5,0		
d3	Stopp	1,5	1,3	1,0
	Red/Rück	1,5	0,7	

Tabelle 4-20: BDI-Werte der Patienten der Sham-Gruppe

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren; **Red/Rück:** Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;
d1-3 = Messtage 1-3

4.3.2. Beginn des regelmäßigen Tabakkonsums

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. des Beginns des regelmäßigen Zigarettenkonsums (Stopp-Gruppe: 17,5 Jahre (SD 5,0 Jahre); Reduktion/Rückfall-Gruppe: 16,7 Jahre (SD 4,0 Jahre); $p < 0,7$).

4.3.3. Bedeutung und Zuversicht des Rauchstopps

4.3.3.1. Patienten der Real-Gruppe

Befragt nach der Bedeutung des Rauchstopps auf einer Skala zwischen 1 und 10 gaben die Raucher der Stopp-Gruppe einen Mittelwert von 9,3 (SD 0,8) an. Die Raucher der Reduktion/Rückfall-Gruppe gaben einen Mittelwert von 9,5 (SD 0,8) an. Der Vergleich der Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,59$).

Bezüglich der Zuversicht des Rauchstopps gaben die Raucher der Stopp-Gruppe einen Durchschnittswert von 8,0 (SD 1,4) auf einer Skala zwischen 1 und 10 an. Die Raucher der Reduktion/Rückfall-Gruppe gaben einen Mittelwert von 7,0 (SD 1,3) an. Der Vergleich der Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,20$).

4.3.3.2. Patienten der Sham-Gruppe

Befragt nach der Bedeutung des Rauchstopps auf einer Skala zwischen 1 und 10 gaben die Raucher der Stopp-Gruppe einen Mittelwert von 9,6 (SD 0,9) an. Die

Raucher der Reduktion/Rückfall-Gruppe gaben einen Mittelwert von 9,0 an. Der Vergleich der Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,57$).

Bezüglich der Zuversicht des Rauchstopps gaben die Raucher der Stopp-Gruppe einen Mittelwert von 8,4 (SD 2,1) auf einer Skala zwischen 1 und 10 an. Die Raucher der Reduktion/Rückfall-Gruppe gaben einen Mittelwert von 8,0 an. Der Vergleich der Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,87$).

4.3.4. Abschätzung der körperlichen Abhängigkeit mittels Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)

4.3.4.1. Patienten der Real-Gruppe

Der FTND wies für die Raucher der Stopp-Gruppe einen Mittelwert von 4,6 (SD 2,6) auf und liegt damit zwischen einer mittleren und starken körperlichen Abhängigkeit. Bei den Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe fand sich ein Mittelwert von 4,9 (SD 2,4), ebenfalls zwischen einer mittleren und starken körperlichen Abhängigkeit liegend. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p < 0,82$).

4.3.4.2. Patienten der Sham-Gruppe

Der FTND wies für die Raucher der Stopp-Gruppe einen Mittelwert von 6,6 (SD 1,5) auf und liegt damit zwischen einer starken und einer sehr starken körperlichen Abhängigkeit. Bei den Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe fand sich ein Mittelwert von 5,5 (SD 2,1), einer starken körperlichen Abhängigkeit entsprechend. Der Vergleich der Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,46$).

4.3.5. Abschätzung des Cravings der Patienten mittels des Questionnaire on Smoking Urges – German (QSU-G)

Absicht zu rauchen und positive Rauchwirkung (Faktor 1):

Die Absicht zu rauchen und die Erwartung einer positiven Wirkung des Rauchens war am dritten Messtag vor der Untersuchung im MRT in der Gruppe der Raucher, die **nicht** erfolgreich waren, bei Patienten der Sham-Gruppe (MW 28,0; SD 5,7) signifikant höher als bei Patienten der Real-Gruppe (MW 14,4; SD 6,3) ($p < 0,047$).

Die anderen Vergleiche ergaben keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabellen 4-21 und 4-22).

QSU Faktor 1	Stopp	real		sham		p-Wert
		MW	SD	MW	SD	
d1	preMRT	20,7	8,8	27,0	12,0	0,32
	postMRT	18,1	5,2	19,0	12,3	0,87
d2	preMRT	16,7	6,6	25,8	11,4	0,11
	postMRT	21,1	8,5	22,8	6,0	0,72
d3	preMRT	14,4	3,4	27,3	12,3	0,13
	postMRT	15,2	6,0	24,5	10,9	0,14

Tabelle 4-21: QSU Faktor 1 der Patienten der Stopp-Gruppe

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

Abkürzungen: preMRT = vor der Untersuchung im MRT; postMRT = nach der Untersuchung im MRT; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1-3 = Messtage 1-3

QSU Faktor 1	Red/Rück	real		sham		p-Wert
		MW	SD	MW	SD	
d1	preMRT	22,4	9,0	29,0	9,9	0,38
	postMRT	23,9	9,2	17,0		0,51
d2	preMRT	23,3	7,3	25,0	2,8	0,76
	postMRT	20,7	9,1	27,0	4,2	0,39
d3	preMRT	14,4	6,3	28,0	5,7	0,047
	postMRT	16,6	5,6	25,0	14,1	0,55

Tabelle 4-22: QSU Faktor 1 der Patienten der Reduktion-/Rückfall-Gruppe

Red/Rück: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren

Abkürzungen: preMRT = vor der Untersuchung im MRT; postMRT = nach der Untersuchung im MRT; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1-3 = Messtage 1-3

Verlangen zu rauchen und Entzugsreduktion (Faktor 2):

Das Verlangen zu rauchen (Craving) unterschied sich nicht signifikant zwischen Real- und Sham-Gruppe bei den Rauchern der Stopp-Gruppe (siehe Tabelle 4-23).

QSU Faktor 2	Stopp	real		sham		p-Wert
		MW	SD	MW	SD	
d1	preMRT	17,7	6,2	21,8	10,2	0,41
	postMRT	15,1	6,2	16,8	8,6	0,73
d2	preMRT	14,7	8,7	15,4	5,4	0,88
	postMRT	15,1	7,1	15,0	4,8	0,97
d3	preMRT	11,6	2,6	15,5	9,1	0,39
	postMRT	11,0	1,2	15,8	9,0	0,37

Tabelle 4-23: QSU Faktor 2 der Patienten der Stopp-Gruppe

Stopp: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren

Abkürzungen: preMRT = vor der Untersuchung im MRT; postMRT = nach der Untersuchung im MRT; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1-3 = Messtage 1-3

Bei den Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe zeigte sich am dritten Tag vor der Untersuchung im MRT ein signifikant höherer Wert für das Craving bei den Patienten der Sham-Gruppe (MW 22,5; SD 5,0) im Vergleich zur Real-Gruppe (MW 12,2; SD 3,9) ($p < 0,03$).

QSU Faktor 2	Red/Rück	real		sham		p-Wert
		MW	SD	MW	SD	
d1	preMRT	16,4	5,5	21,5	5,0	0,27
	postMRT	14,5	5,3	13,0		0,80
d2	preMRT	15,0	5,3	24,5	3,5	0,05
	postMRT	14,4	7,1	12,5	3,5	0,73
d3	preMRT	12,2	3,9	22,5	5,0	0,03
	postMRT	10,2	1,1	15,0	4,2	0,35

Tabelle 4-24: QSU Faktor 2 der Patienten der Reduktion-/Rückfall-Gruppe

Red/Rück: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren
Abkürzungen: preMRT = vor der Untersuchung im MRT; postMRT = nach der Untersuchung im MRT;
MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen; d1-3 = Messtage 1-3

Bei den Patienten der Real- sowie der Sham-Gruppe zeigte sich bzgl. des QSU Faktor 2 kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Raucher der Stopp-Gruppe vs. der Reduktion/Rückfall-Gruppe.

Vergleicht man das Craving der Patienten im zeitlichen Verlauf der Messtage, so zeigt sich, dass der Unterschied im Craving bei den Patienten der Real-Gruppe, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, vor der Untersuchung im MRT im Vergleich zwischen Tag 1 (MW 17,7; SD 6,2) und Tag 3 (MW 11,6; SD 2,6) immerhin Trendniveau ($p < 0,065$) erreicht. Weder in der Gruppe der Reduktion/Rückfall-Patienten, noch bei den Patienten der Sham-Gruppe, zeigte sich ein ähnlich großer Unterschied (Real-Patienten, Reduktion/Rückfall: $p < 0,245$; Sham-Patienten, Stopp: $p < 0,203$). Auch beim Vergleich der Cravingwerte vor der ersten Untersuchung im MRT (Messtag 1; MW 17,7, SD 6,2) und nach dem letzten Neurofeedback-Training im MRT (Messtag 3; MW 11,0, SD 1,2) erreicht die Gruppe der Real-Patienten, die 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, Trendniveau ($p < 0,075$).

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss neuronalen Feedbacks auf das Verlangen zu rauchen bei tabakabhängigen Patienten. Die Fragestellung war, ob es gelingt, craving-assoziierte neurobiologische Reaktionen mit Hilfe eines neuronalen Feedbacks im rtfMRT zu modulieren.

Hierzu nahmen die Patienten an einer fMRT-Studie teil, in der den Teilnehmern nikotinassoziierte und neutrale Bilder präsentiert wurden, währenddessen ihnen zeitgleich eine Rückmeldung über die neuronale Aktivität in einer individuellen Region in sucht-assoziierten Hirnarealen gegeben wurde. Vor und nach der Untersuchung im MRT gaben sie mittels des QSU-G eine Einschätzung über ihr Craving.

Angesichts der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, ist die statistische power dieser Studie im Vergleich mit anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung – (Hanlon et al., 2013) (Hartwell et al., 2013) (Li et al., 2013) – sehr hoch; die Gesamtzahl der in dieser Arbeit untersuchten Studienteilnehmer beläuft sich auf 31. Durch das Ausscheiden einiger Patienten aus verschiedenen Gründen reduzierte sich diese Zahl auf 22. Die oben dargelegten Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Modulation der neuronalen Reaktionen und des Cravings mit Hilfe des rtfMRT möglich ist.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Neurobiologische Ergebnisse und Veränderung des Verlangens zu rauchen

Die Ergebnisse können zu den folgenden Aussagen zusammengefasst werden:

1. Änderungen der neuronalen Aktivität und damit der BOLD-Reaktionen zeigten sich sowohl bei den Patienten der Real-Gruppe als auch bei den Patienten der Sham-Gruppe.
2. Bezüglich der Anzahl aktivierter Voxel in der jeweiligen Zielregion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Rauchstopp vs. Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe.
3. Die größte Aktivitätsänderung fand sich bei den Patienten der Real-Gruppe, welche sechs Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, im Frontallappen (Gyrus frontalis medialis, Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior) sowie dem anterioren cingulären Cortex (ACC).

Bei den Patienten der Real-Gruppe, welche sechs Monate nach Rauchstopp ihren Tabakkonsum reduziert hatten oder einen Rückfall erlitten hatten, war insbesondere eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC (BA 10, 25, 32) zu finden.

Bei der Betrachtung, welche die Patienten der Real-Gruppe, welche sechs Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, mit den Patienten verglich, welche sechs Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren, zeigte die Betrachtung des dritten Neurofeedback-Durchgangs am zweiten Messtag vor allem eine deutlich verringerte neuronale Aktivität im ACC und der Insula. Am dritten Messtag fand sich dagegen eine gesteigerte Aktivierung in diesen Hirnregionen.

Betrachtete man diesen Vergleich bei den Patienten der Sham-Gruppe, so zeigte sich am ersten und zweiten Messtag eine verringerte Aktivierung vor allem in der Insula (BA 13) und im Frontallappen. Eine gesteigerte neuronale Aktivität fand sich vor allem im Frontal- und Temporallappen.

Damit decken sich diese Ergebnisse bezüglich der ausgewählten ROIs größtenteils mit anderen Studien wie auch dem Review Engelmann und Kollegen (Engelmann et al., 2012) und dem von Hartwell et al. (Hartwell et al., 2013b).

5.2.1.1. Patienten der Real-Gruppe

In der Einzelbetrachtung zeigte sich eine deutliche Reduktion der neuronalen Aktivität beim Vergleich des dritten gegen den ersten Neurofeedback-Durchgang bei Rauchern der Stopp-Gruppe insbesondere im linken ACC (BA 24, 32). Dies deutet auf eine erfolgreiche Anwendung des Neurofeedbacks durch die Patienten hin. Auch das Craving schien sich am ersten Tag moderat modulieren zu lassen; es sank von 17,7 (preMRT Mittelwert; SD 6,2) vor der Untersuchung auf 15,1 (postMRT Mittelwert; SD 6,2) nach der Untersuchung ($p < 0,129$). Dies entspricht den Ergebnissen von Li und Kollegen (Li et al., 2013), welche nachgewiesen hatten, dass eine Reduktion der neuronalen Aktivität in sucht-assoziierten Hirnregionen mit reduziertem Craving einhergehen kann. Auch in dieser Studie hatten Raucher die neuronale Aktivität im ACC reduziert, während ihnen sucht-assoziierte Hinweisreize präsentiert worden waren.

Auch beim darauffolgenden Neurofeedback-Training am zweiten Messtag zeigte sich bei den Patienten, welche erfolgreich gestoppt hatten, eine Abnahme der neuronalen Aktivität vor allem im rechten DLPFC und in der linken Insula, als wichtiges neuroanatomisches Korrelat der Rückfallwahrscheinlichkeit (Engelmann et al., 2012). Auch hier scheint diese Patientengruppe in der Lage gewesen zu sein, ihre hämodynamische Reaktion selbst zu beeinflussen. Allerdings schätzten die Patienten

subjektiv ihr Craving als nahezu gleich vor und nach der Untersuchung im MRT ein ($p < 0,766$). Am dritten Messtag zeigte der Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback zunächst eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC und DLPFC. Betrachtete man die einzelnen Neurofeedback-Durchgänge, so zeigte sich, dass die Patienten der Stopp-Gruppe die neuronale Aktivität bereits im ersten Neurofeedback-Durchgang soweit reduziert hatten, dass der Vergleich mit dem dritten Neurofeedback-Durchgang eine insgesamt positive Aktivierung zeigte.

Allerdings zeigten Kober et al. (2010), dass eine Zunahme der neuronalen Aktivität im DLPFC mit einer Abnahme des subjektiven Cravings einherging (Kober et al., 2010).

Am dritten Messtag war das Craving insgesamt deutlich niedriger als vor Beginn des Neurofeedback-Trainings ($p < 0,075$). Dies entspricht also auch in der Zusammenschau aller drei Messtage den Ergebnissen der Reviews von Kühn und Gallinat (Kühn & Gallinat, 2011) und von Li und Kollegen (Li et al., 2013).

Die Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe zeigten bereits am ersten Messtag im Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback Ergebnisse, die zu denen der Patienten der Stopp-Gruppe in deutlichem Kontrast stehen: zwar fand sich im Bereich der Insula ebenfalls eine Abnahme der neuronalen Aktivität, allerdings zeigte der ACC eine Zunahme. Auch bzgl. des Cravings fand sich kein deutlicher Unterschied vor und nach dem Neurofeedback-Training ($p < 0,336$). Eine mögliche Erklärung ist, dass die Raucher dieser Gruppe deutlich höhere CO-Messwerte zeigten (Stopp-Gruppe: 2,1 ppm; Reduktion/Rückfalls-Gruppe: 5,4 ppm) und eventuell bereits vor dem ersten Messtag im MRT wieder rückfällig geworden waren. Die Unterschiede im FTND waren dagegen nur marginal (Stopp-Gruppe: 4,6; Reduktion/Rückfalls-Gruppe: 4,9). Auch erscheint denkbar, dass die Patienten eine individuell falsche Strategie verwendet hatten, um die neuronale Aktivität zu reduzieren.

Am zweiten Messtag fand sich bei selbiger Gruppe keine Abnahme der neuronalen Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen, wohingegen sich am dritten Messtag sogar eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC fand. Nahezu alle teilnehmenden Patienten dieser Gruppe hatten vor dem dritten Messtag geraucht, sodass davon ausgegangen werden muss, dass ihr Suchtdruck an diesem Messtag weniger stark ausgeprägt war und somit das Neurofeedback keinen Ansatzpunkt hatte (Drummond, 2000).

Betrachtet man nun den Vergleich der Raucher der Stopp-Gruppe mit den Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe so zeigte sich am ersten Messtag im dritten Neurofeedback-Durchgang insbesondere eine geringere Aktivierung im DLPFC; dies

lässt darauf schließen, dass die Patienten der Stopp-Gruppe besser darin waren ihre neuronale Aktivität in Hirnregionen, die mit Craving assoziiert sind, zu reduzieren. Auch am zweiten Messtag setzten sich diese Ergebnisse fort und erweiterten sich auf eine verringerte neuronale Aktivität in ACC und Insula. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Engelman und Kollegen (Engelman et al., 2012). Am dritten Messtag fand sich eine stärker ausgeprägte neuronale Aktivität im Bereich der Insula im dritten Neurofeedback-Durchgang; dies erklärt sich vermutlich zum Teil durch die geringe Anzahl teilnehmender Patienten am dritten Messtag (40%).

Oftmals fand sich auch eine Aktivierung des Putamen, welche der automatischen Verarbeitung der sucht-assoziierten Hinweisreize entspricht (Engelman et al., 2012). Eine Abnahme der Aktivierung in diesem Bereich zeigte sich bei den Patienten der Stopp-Gruppe, eine Zunahme der neuronalen Aktivität fand sich dagegen bei den nicht rauchfreien Patienten. Vermutlich wurden die sucht-assoziierten Hinweisreize bei den nicht rauchfreien Patienten weiterhin automatisch, d.h. ohne eine bewusste Auseinandersetzung mit den Hinweisreizen, verarbeitet. Bei den Patienten der Stopp-Gruppe scheint sich diese unbewusste Verarbeitung, die sich in einer verringerten Aktivierung des Putamens zeigt, reduziert zu haben (Everitt, B. J. et al., 2008).

Weniger klar aufgeteilt zeigte sich eine Aktivierungsänderung im Bereich des Precuneus: im Rahmen unserer Messungen fanden wir häufig eine Aktivierung dieses Areal, welches jedoch nicht typischerweise mit Abhängigkeit in Verbindung gebracht wird. Allerdings bestehen Assoziationen zum ACC, PCC, dorsalen PFC, dem Claustrum und der Insula, was sich durch Gedächtnisabruf und Aufmerksamkeit erklären lässt (Engelman et al., 2012).

Einige der in der vorliegenden Studie vielfach aktivierten Regionen werden zum Belohnungssystem gezählt, welches für Motivation und die Beurteilung von Handlungen wichtig ist. Es spielt zudem eine große Rolle bei Lernprozessen und der Kontrolle von Verhalten. Bildgebende Studien zeigten verschiedene dazugehörige Hirnregionen, darunter z.B. den anterioren cingulären Cortex, den orbitofrontalen Cortex, die Amygdala, das dorsale/ventrale Striatum inkl. des Putamens und den Ncl. accumbens. Die Bedeutung des Belohnungssystems für Suchterkrankungen wurde vielfach in Studien gezeigt (Karch et al., 2015).

5.2.1.2. Patienten der Sham-Gruppe

Wie auch bei Hartwell und Kollegen (Hartwell et al., 2013b) waren die neuronalen Aktivierungen im Cortex bei der Placebo-Kontrollgruppe (sham-Feedback) weniger

deutlich lokalisiert. Es zeigte sich trotz einer geringen Anzahl an Teilnehmern eine deutlich verringerte neuronale Aktivität im ACC und der Insula (hier zeigte sich auf der kontralateralen Hirnseite auch eine erhöhte neuronale Aktivierung) beim Vergleich der Patienten der Stopp- mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe.

Am zweiten Messtag ergab sich eine Besonderheit: die beiden Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe hatten am zweiten Messtag keinen dritten Neurofeedback-Durchgang durchlaufen. Somit war kein Vergleich der Stopp-Gruppe gegen die Reduktion-/Rückfall-Gruppe möglich. Die Auswertung zeigt ausschließlich die neuronalen Aktivierungen der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp rauchfrei waren. Hierbei zeigt sich eine deutlich geringere neuronale Aktivität in den suchtassoziierten Hirnregionen, insbesondere in Insula und DLPFC. Die Patienten hatten zwar kein echtes Feedback erhalten, allerdings lässt dieses Ergebnis darauf schließen, dass sie in der Lage waren ihr Craving und damit einen wichtigen Faktor für die Rückfallswahrscheinlichkeit (Schneekloth et al., 2012) zu reduzieren. Arnold und Kollegen (2013) zeigten in einer EEG-Neurofeedback-Studie zur Behandlung von ADHS, dass kein Unterschied zwischen der Anwendung von aktivem gegenüber einem Placebo-Feedback bestand (Arnold, 2013). Unter Umständen ist für diesen Effekt auch der therapeutische Prozess an sich und die angebotene fachliche und soziale Unterstützung hilfreich. Die Reduktion des Cravings kann auch auf die als sham-ROI verwendeten parietalen Arealen zurückzuführen sein, welche jedoch bisher im Hinblick auf Nikotinabhängigkeit nicht als Zielregionen bekannt sind.

Am dritten Messtag zeigte sich bei den oben genannten Gruppen eine deutlich verringerte neuronale Aktivität in definierten Hirnregionen, jedoch nicht signifikant in den Zielregionen. Auf Grund der geringen Patientenzahl am dritten Messtag im dritten Neurofeedback-Durchgang ist dieses Ergebnis jedoch nur ein Teilaspekt.

Die sehr hohe Abstinenzquote von 71,4% bei den Patienten der Sham-Gruppe (5 von 7), ist vermutlich teilweise auf die insgesamt stattgefunden Reduktion ihres Cravings (erster Messtag: QSU Faktor 2 MW 21,8 vor der MRT-Untersuchung (SD 10,2), dritter Messtag: QSU Faktor 2 MW 15,8 nach der MRT-Untersuchung (SD 9,1); $p < 0,209$; siehe oben) zurück zu führen.

Die sham-Kontrollgruppe unserer Studienpopulation erzielte im Mittel im Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit höhere Werte als die real-Gruppe (sham FTND M = 6,3; real FTND M = 4,7). Goudriaan et al. hatten zeigen können, dass eine Gruppe von Rauchern, welche höhere Werte im FTND hatte, größere neuronale Aktivierungen im ventromedialen präfrontalen Cortex, dem rostralen anterioren cingulären Cortex, der Insula und dem Gyrus temporalis superior und medius zeigte, während ihnen nikotinassoziierte Bilder im Vergleich mit neutralen Bildern präsentiert wurden, als die Gruppe

von Rauchern mit den vergleichsweise niedrigeren FTND Werten (Goudriaan et al., 2010). Der Unterschied bezüglich der Ausgangswerte im Fagerström-Test könnte eine Erklärung dafür sein, warum auch die Patienten der Sham-Gruppe ähnlich starke Aktivierungsänderungen aufwiesen. Auch scheint die individuell angewendete Strategie der Placebo-Kontrollgruppe, um die neuronale Aktivität runter zu regulieren, insgesamt erfolgreich gewesen zu sein.

5.2.2. Fragestellungen, Hypothesen und Erkenntnisse

1. Hypothese:

BOLD-Reaktionen in Hirnregionen, die mit dem Craving nach Nikotin assoziiert sind, können von Patienten mit Tabakabhängigkeit bewusst moduliert werden.

Wie oben aufgezeigt, konnten die hämodynamischen Reaktionen der Patienten mit Hilfe des Neurofeedbacks moduliert werden.

2. Hypothese:

Erfolgreich rauchfreie Patienten im Vergleich zu nicht Erfolgreichen in der Gruppe mit echtem Feedback bzw. in der sham-Feedback-Gruppe zeigen eine verringerte neuronale Aktivität in den sucht-assoziierten Hirnregionen.

Die Studienteilnehmer waren zum Teil in der Lage in der individuellen ROI eine deutliche Reduktion der neuronalen Aktivität zu erreichen. So konnten die erfolgreichen Patienten der Real- wie auch der Sham-Gruppe ihre neuronale Aktivität im ACC, der Insula und dem DLPFC modulieren und verringern, die als äußerst wichtig bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Suchtverhalten gelten (Engelmann et al., 2012).

3. Hypothese:

Die Erfolgsrate des Rauchstopps in einem standardisierten verhaltenstherapeutischen Tabakentwöhnungsprogramm nach sechs Monaten wird durch den Einfluss des zusätzlichen Neurofeedbacks verbessert.

Die Studienteilnehmer partizipierten allesamt am Rauchfreikurs – „Das Rauchfrei Programm“ (IFT – Gesundheitsförderung Gesellschaft mbH, München, 2012). Die Abstinenzquote dieses standardisierten Entwöhnungsprogramms liegt in der Regel bei über 30%; im Jahr 2009 lag die Abstinenzquote bei 34,1% sechs Monate nach Kursende (konservative Zählung, d.h. alle nicht nachbefragten Teilnehmer wurden als Raucher gewertet) (Ofner & Kröger, 2015).

Wie oben aufgeführt liegt die Abstinenzquote mit zusätzlichem Neurofeedback bei 46,7% bei den Patienten, welche eine Rückmeldung über die neuronale Aktivität in craving-assoziierten Hirnregionen erhalten hatten. Somit konnte die Abstinenzquote im Vergleich zu den publizierten Daten deutlich verbessert werden.

Auch die Patienten der Placebo-Kontrollgruppe erzielten eine deutlich höhere Abstinenzquote im Vergleich zu den publizierten Daten des Rauchfrei-Programms als durch den Rauchfrei-Kurs allein zu erwarten gewesen wäre. Dies kann unter Umständen darauf zurückzuführen sein, dass die 7 Patienten der Sham-Gruppe individuell erfolgreiche Strategien zur Modulation der neuronalen Aktivität in den verwendeten parietalen Hirnregionen hatten; diese sind bisher im Hinblick auf Nikotinabhängigkeit nicht als Zielregionen bekannt. Die Patienten konnten nachweislich eine, wenn auch nicht signifikante, Reduktion ihres Cravings erreichen.

5.3. Limitationen der Studie und Ausblick

Im Folgenden sollen die angewandten Methoden und die oben beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und dabei Vor- und Nachteile beziehungsweise Stärken und Schwächen herausgearbeitet werden:

Die vorliegende Studie ist bisher im Bereich der Erforschung neuronalen Feedbacks eine der Studien mit der größten Anzahl eingeschlossener Patienten.

Vor Studieneintritt fand keine eingehende Beurteilung der Patienten hinsichtlich Rauchstopp- und Studienteilnahmemotivation statt und die Anzahl der pack years, Anzahl der Aufhörversuche und die versuchten Aufhörmethoden wurden erst im Studienverlauf erhoben; dadurch ist eine gute externe Validität gegeben, da die Auswahl der Studienteilnehmer nicht übermäßig beschränkt wurde. Die ausgewählten Patienten bildeten eine heterogene Gruppe wie auch tabakabhängige Patienten eine heterogene Gruppe darstellen. Die Ausschlusskriterien wurden im Auswahlgespräch berücksichtigt, sodass Personen mit vorbestehenden neurologischen oder psychischen Erkrankungen nicht aufgenommen wurden. Auf Grund der breiten Einschlusskriterien nahmen jedoch auch Patienten teil, welche nicht über die Motivation und Konzentrationsfähigkeit verfügten, die für die Anwendung des Neurofeedbacks zur Raucherentwöhnung von Nöten sein dürfte. Es fiel auf, dass Patienten, die sechs Monate nach Rauchstopp rauchfrei waren, als gemeinsame subjektive Motivation überwiegend familiäre Gründe hatten – ihr soziales Gefüge verlangte zu diesem Zeitpunkt aktiv oder passiv den erfolgreichen Rauchstopp. Die nicht rauchfreien

Patienten hatten ebenfalls soziale Gründe vorzuweisen, jedoch vermehrt auch sachliche Gründe wie etwa ärztliche Hinweise.

Zur Beurteilung welche Probanden für die Anwendung des real-time Neurofeedbacks geeignet sind, schlugen Hartwell und Kollegen eine Biofeedback-Testung außerhalb des MRTs vor, bei der die Probanden erlernen sollten die Hauttemperatur zu regulieren. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen Probanden, welche die Hauttemperatur erhöhen konnten und im anschließenden Neurofeedback-Experiment das Craving reduzieren konnten (Hartwell et al., 2013b).

Die vergleichsweise geringe Stichprobengröße erlaubte in der aktuellen Studie keine Subgruppenuntersuchung hinsichtlich des Einflusses des Alters der Patienten, des Alters der Patienten bei Beginn der Abhängigkeit oder der Dauer der Suchterkrankung auf die Anwendbarkeit des Neurofeedbacks. Diese Faktoren könnten insofern Einfluss nehmen, als zum Beispiel jüngere Patienten hinsichtlich neuronalen Feedbacks erfolgreicher sein könnten, da sie eine größere neuronale Plastizität aufweisen (Rana et al., 2016).

Die Fragebögen (manche davon jedoch nur am Tag der ersten MRT-Messung) waren vermutlich zu umfangreich und erzeugten bei einigen Patienten ein Gefühl der Redundanz; da manche Patienten für die Beantwortung aller Fragebögen (insbesondere der kognitiv anspruchsvollen) viel Zeit benötigten, erzeugte dies bei Einigen ein (Zitat) „Gefühl der Abneigung“ gegenüber den Messtagen. Dies könnte auch auf die Untersuchungen im MRT selbst projiziert worden sein, wodurch die Aufgabenstellung während des Neurofeedback-Trainings weniger motiviert umgesetzt wurde.

Während der Messungen im Magnetresonanztomographen wurden keine expliziten Hilfestellungen oder Anweisungen gegeben wie die Patienten ihr Feedback-Signal und damit ihre neuronale Aktivität beeinflussen sollten. Auch Sulzer und Kollegen diskutierten dies in ihrer Zusammenschau (Sulzer et al., 2013). Andere Studien hatten dagegen gezeigt, dass die Leistung der Patienten sich steigerte, wenn sie mit Instruktionen angeleitet wurden (Hartwell et al., 2013b).

Unter Umständen macht sich bei den oben gezeigten Ergebnissen ein potentieller ceiling-Effekt bemerkbar, da die craving-assozierte neuronale Aktivität zu Beginn sehr niedrig ist, und somit nicht noch weiter reduziert werden konnte; Hartwell et al. umgingen dies beispielsweise, indem sie als baseline eine „erlauben Sie sich ihr

Verlangen danach zu Rauchen“-Anweisung gaben, während die Patienten zu Beginn jedes Neurofeedback-Durchgangs 60 Sekunden lang nikotin-assoziierte Hinweisreize gezeigt bekamen (Hartwell et al., 2013b). In der vorliegenden Studie verwendeten wir als baseline dagegen die Aktivität während die Patienten gebeten wurden, sich die präsentierten Bilder möglichst konzentriert anzusehen.

Die Anwendung eines kontinuierlichen Feedbacks macht maximale Informationen über die Hirnaktivität und eine kontinuierliche Kontrolle der neuronalen Aktivität möglich. Allerdings müssen Patienten ihr Feedback mit neuronalen Vorgängen in Verbindung bringen, die einige Sekunden zuvor stattgefunden haben, und müssen gleichzeitig ihr Feedback evaluieren, während sie noch mit dem eigentlichen Experiment beschäftigt sind (Hartwell et al., 2013b) (Sulzer et al., 2013). Diese hämodynamische Antwortfunktion (Schneider & Fink, 2013), erklärt eine Verzögerung von 4 Sekunden bis sich der regionale Blutfluss und damit der Anteil des Oxyhämoglobins erhöht hat, wodurch die Patienten jedoch eine hohe Konzentrationsleistung erbringen müssen. So schmälert die Anwendung eines kontinuierlichen Feedbacks mitunter die Leistung der Probanden durch eine übermäßige kognitive Belastung (Hartwell et al., 2013b). Insbesondere der dritte Neurofeedback-Durchgang wurde mitunter unter stärkerer kognitiver Anspannung und schließlich Ermüdung oder sogar Resignation von den Patienten durchlaufen. Eine Ermüdung und nachlassende Aufmerksamkeit im dritten Neurofeedback-Durchgang wiesen auch Dekker und Kollegen (2014) in einer EEG-Neurofeedback Studie nach (Dekker, Sitskoorn, Denissen, & van Boxtel, 2014). Der Erfolg von fMRT-Neurofeedback deutet jedoch daraufhin, dass die Probanden vermutlich mit der zeitlichen Verzögerung umgehen können (Johnston et al., 2010).

Johnson et al. (2010) zeigten in ihrer Studie, dass intermittierendes Feedback besser als kontinuierliches Feedback für die Fähigkeit der Patienten war, die neuronale Aktivität in definierten Hirnarealen zu erhöhen. Zudem war echtes Feedback besser als sham-Feedback, da sich dabei deutlich diffusere Aktivierungen im Frontal-, Temporal- und Parietallappen zeigten. Allerdings war dies nur an einer Zielregion im prämotorischen Cortex getestet worden. Sie führten zudem aus, dass sham-Feedback unter Umständen zu Frustration und erhöhter Belastung, um die Hirnaktivität zu kontrollieren, führt (Johnson et al., 2010).

Unter Umständen sollte die Länge der einzelnen Neurofeedback-Durchgänge gekürzt werden, um die Motivation während des jeweiligen Durchgangs zu steigern (Karch et al., 2015). Zudem kam es bei einigen Patienten durch die lange Liegedauer zu Rückenschmerzen, welche sie von der eigentlichen Aufgabe ablenkten. Auch

Kopfschmerzen durch die verwendeten Kopfhörer zum Schallschutz wurden von den Patienten angegeben. Und da sich die Raucher zum Zeitpunkt der MRT-Messungen im Nikotinentzug befanden, führte auch dieser Umstand vermutlich zu einer gestörten Konzentrationsfähigkeit. Schließlich hatte auch die Komplexität der Aufgabe negative Auswirkungen auf die Leistung (Hartwell et al., 2013b).

Einige Patienten hatten subjektiv das Gefühl, dass ihre Aufenthalte im MRT ihr Craving zu rauchen verstärkten (abgesehen vom psychischen Stress durch die kognitive Beanspruchung, dem viele Patienten zum Abbau üblicherweise durch das Rauchen begegnen würden). Bei Hartwell et al. hatten sich Überschneidungen gezeigt bei den Hirnregionen, die Aktivierungen zeigen während des Cravings und während des Versuchs dem Craving zu widerstehen – dies lässt vermuten, dass beim Versuch dem Verlangen zu Rauchen zu widerstehen auch immer eine Komponente des Cravings enthalten ist und umgekehrt (Hartwell et al., 2011; Hartwell et al., 2013b).

Ausblick:

Die dargestellten Ergebnisse entsprechen weitestgehend den Erkenntnissen von Li und Kollegen, welche zeigen konnten, dass Raucher ein reduziertes Craving in craving-assoziierten Hirnregionen nach einem Neurofeedback-Training mit sucht-assoziierten Hinweisreizen aufweisen (Li et al., 2013). In der vorliegenden Studie erfolgte die Einschätzung des Cravings direkt vor und nach der Untersuchung im MRT durch die Patienten, sodass der direkte Effekt des neuronalen Feedback-Trainings ermittelt werden konnte; es erfolgte keine Untersuchung bzgl. des langfristigen Cravings. Ruiz und Kollegen (2013) hatten eine fMRT-Studie bei schizophrenen Patienten mit 12 Trainingssitzungen durchgeführt und gezeigt, dass die Patienten mit zunehmender Trainingsdauer besser darin waren, die neuronalen Reaktionen in der Insula zu modulieren (Ruiz, Birbaumer, & Sitaram, 2013).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass im Vergleich zu den publizierten Daten des Rauchfrei-Kurses, die Abstinenzquote von Patienten, die ergänzend zu einem standardisierten verhaltenstherapeutischen Raucherentwöhnungsprogramm an einem neuronalen Feedback-Training teilgenommen hatten, gesteigert werden konnte. Somit ergibt sich ein zusätzlicher Benefit durch das neuronale Feedbacktraining.

Eine der neuen Erkenntnisse dieser Studie ist, dass auch in der Placebo-Kontrollgruppe eine deutlich höhere Abstinenzquote im Vergleich zu den publizierten Daten des „Rauchfrei-Programms“ vorliegt. Hirnregionen im parietalen Cortex sind möglicherweise ebenso als Zielregionen für Tabakabhängigkeit als neuronale

Netzwerkerkrankung zu sehen. In Folgestudien sollte die sham-Bedingung reevaluiert werden. Die Ergebnisse zeigen zudem, dass sowohl in der Gruppe der Real-Patienten, als auch in der Gruppe der Sham-Patienten, sich bei den Patienten der Stopp-Gruppe verringerte Aktivierungen im ACC, der Insula und dem Frontallappen zeigen.

Zwischen den Studienteilnehmern gab es große interindividuelle Unterschiede im Vermögen, die neuronale Aktivität zu beeinflussen. Ein Teil der Patienten konnte in der individuellen ROI eine deutliche Reduktion der neuronalen Aktivität erreichen, während bei anderen Patienten keine bzw. eine deutlich geringere Änderung beobachtet werden konnte. Möglicherweise benötigen einige Patienten noch weitere Neurofeedback-Trainingssitzungen, um stabile Ergebnisse zu erreichen (Duric et al., 2012). Ziel einer Folgestudie könnte sein, zu untersuchen, ob sich der Erfolg des Neurofeedback-Trainings bereits zu Beginn vorhersehen lässt.

Noch ist fraglich, wie viele Trainings im MRT in welchem zeitlichen Abstand durchlaufen werden sollten und in wie vielen Neurofeedback-Durchgängen dabei jeweils trainiert werden sollte? Aktuell verwendeten wir wie oben dargestellt jeweils drei Neurofeedback-Durchgänge an insgesamt drei MRT-Messtagen im Abstand von einer beziehungsweise zwei Wochen. Hanlon et al. (2013) hatten gezeigt, dass der größte Gewinn durch das Neurofeedback während des dritten Besuchs im MRT erzielt wurde (Hanlon et al., 2013). Bei anderen Studien z.B. Ruiz und Kollegen (2013) wurden 12 Neurofeedback-Sitzungen durchgeführt.

Ein bedeutender Vorteil, auch für die Durchführung weiterer Studien zur Detektion der effektivsten Frequenz des neuronalen Feedback-Trainings, ist, dass die Magnetresonanztomographie nach heutigem Wissensstand nicht-invasiv ist, die Möglichkeit besteht sehr spezifische Hirnregionen gezielt zu untersuchen und wenige bis minimale Nebenwirkungen auftreten oder Einschränkungen vorliegen.

In der vorliegenden Studie wurden die neuronalen Antworten auf nikotin-assoziierte Hinweisreize bei Rauchern mit Behandlungswunsch, welche sich im Entzug befanden, untersucht; diese helfen auch die neurobiologischen Korrelate des Rückfalls auf konditionierte Hinweisreize zu verstehen (Engelmann et al., 2012).

Es handelt sich um ein wichtiges Forschungsgebiet, da die Tabakabhängigkeit ein hohes Gesundheitsrisiko insbesondere bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, und somit vor allem für internistische und speziell kardiologische Kollegen relevant ist,

um ein patientenorientiertes und kausales Behandlungskonzept zu generieren (Kober & DeLeone, 2011).

Den Transfer in den klinischen Alltag gilt es allerdings noch zu untersuchen (Hartwell et al., 2013b). Ebenso, ob es sich um einen langfristig stabilen therapeutischen Effekt handelt und welche Einflüsse bestehen, die die interindividuellen Unterschiede bedingen könnten. Eine offene Frage ist auch die der Häufigkeit und des zeitlichen Abstands der rtfMRT-Anwendungen.

Die Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass die Anwendung des neuronalen Feedbacks im rtfMRT bei tabakabhängigen Patienten eine neue ergänzende therapeutische Möglichkeit zur Raucherentwöhnung darstellt.

6. Zusammenfassung

Tabakabhängigkeit ist ein bedeutender Faktor für die gesamtgesellschaftliche und individuelle Gesundheit. Rauchen hat nicht nur nachgewiesene negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf- oder das pulmonale System, sondern verursacht nachweislich auch 16 verschiedene Krebsarten, u.a. das Bronchial-, Magen- oder Harnblasenkarzinom. Daher muss die Entwicklung wirksamer Methoden zur Raucherentwöhnung weiter vorangetrieben werden (QuitVictoria, 2016) (WHO, 2016).

Die vorliegende experimentelle funktionelle Magnetresonanztomographie-Studie verwendete neuronales Feedback als therapeutischen Ansatz zur Raucherentwöhnung. Das real-time fMRT-Neurofeedback ist ein Verfahren, das es ermöglicht, die Hirnaktivität in Echtzeit darzustellen, dem Patienten diese zeitgleich rück zu melden und somit den Patienten ermöglicht ihre eigene neuronale Aktivität in bestimmten Arealen zu regulieren.

Ziel der vorliegenden Studie war, den Einfluss der Therapie auf die Modulierbarkeit craving-assoziiert neuronaler Reaktionen mittels real-time fMRT-Neurofeedback bei tabakabhängigen Patienten zu untersuchen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich das Verlangen zu rauchen, als einer der größten Risikofaktoren für einen Rückfall, durch das neuronale Feedback beeinflussen lässt.

Für die vorliegende Studie wurden 31 Raucher rekrutiert und in zwei Gruppen randomisiert: eine Gruppe, die das neuronale Korrelat ihres Cravings anhand des BOLD-Signals im fMRT in Echtzeit wiedergegeben erhielt und eine Placebo-

Kontrollgruppe, welche die neuronale Aktivität einer „sham-ROI“ als neuronales Feedback erhielt. Die Patienten nahmen dreimal an einem Neurofeedback-Training im MRT des Instituts für klinische Radiologie und parallel am „Rauchfrei-Programm“ der Tabakambulanz der LMU München teil. An den drei Messtagen wurden den Patienten tabak-assoziierte Hinweisreize im Wechsel mit neutralen Bildern in drei aufeinanderfolgenden Neurofeedback-Durchgängen präsentiert, während sie im Magnetresonanztomographen lagen.

Die neuronale Aktivität der Patienten wurde in Echtzeit mittels des Turbo Brain Voyagers (TBV) analysiert. Individuelle Zielregion (Region of Interest (ROI)) jedes Patienten für die Modulation der Aktivität war diejenige Hirnregion, welche bei dem Patienten am jeweiligen Messtag die stärkste sucht-assoziierte BOLD-Reaktion zeigte. Mögliche Zielregionen waren der anteriore cinguläre Cortex (ACC), die Insula und der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC). Diese waren in der Literatur in Zusammenhang mit erhöhter neuronaler Aktivität bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen und Assoziation dieser Aktivität zum Craving mehrfach beschrieben worden (Engelmann et al., 2012; Hartwell et al., 2011; Li et al., 2013). Die Placebo-Kontrollgruppe erhielt ein Sham-Feedback, also ein Feedback aus einer für die vorliegende Fragestellung irrelevanten Hirnregion.

Während der Präsentation der tabak-assoziierten Bilder sollten die Patienten versuchen, die neuronalen Korrelate ihres momentanen Cravings zu reduzieren. Dafür wurde ihnen das entsprechende BOLD-Signal als Feedback in einem Balkendiagramm (Thermometer) präsentiert. Den Patienten wurden hierzu keine expliziten Anleitungen gegeben, sie erhielten jedoch eine Rückmeldung über ihre Leistung.

Vor und nach den Messungen hatten die Patienten ihr Verlangen zu rauchen mittels des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) eingeschätzt (Hartwell et al., 2016).

Die fMRT-Ergebnisse von insgesamt 22 Patienten konnten mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells ausgewertet werden.

Änderungen der neuronalen Aktivität und damit der BOLD-Reaktionen zeigten sich sowohl bei den Patienten der Real- als auch bei den Patienten der Sham-Gruppe.

Bei Rauchern der Real-Gruppe, welche sechs Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren, zeigte sich eine deutliche Reduktion der neuronalen Aktivität beim Vergleich des dritten gegen den ersten Neurofeedback-Durchgang insbesondere im linken ACC (BA 24, 32), im rechten DLPFC und der linken Insula.

Bei Patienten der Real-Gruppe, welche sechs Monate nach Rauchstopp ihren Tabakkonsum reduziert hatten oder einen Rückfall erlitten hatten, war insbesondere eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC zu finden.

Beim Vergleich der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe (Patienten der Real-Gruppe) zeigten sich im dritten Neurofeedback-Durchgang deutlich geringere Aktivierungen im DLPFC, dem ACC und der Insula.

Bei Betrachtung dieses Vergleichs (Patienten der Stopp-Gruppe vs. Patienten der Reduktion-/Rückfall-Gruppe im dritten Neurofeedback-Durchgang) bei den Patienten der Sham-Gruppe, zeigte sich eine verringerte Aktivierung vor allem in der Insula (BA 13) und im Frontallappen. In frontalen und temporalen Arealen fand sich auch eine gesteigerte neuronale Aktivität.

Bezüglich der Anzahl aktivierter Voxel in der jeweiligen Zielregion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Rauchstopp vs. Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe, weder bei den Patienten der Sham- noch bei den Patienten der Real-Gruppe.

Das Craving der rauchfreien Patienten der Real-Gruppe reduzierte sich im zeitlichen Verlauf der Messtage und erreichte im Vergleich vor der ersten Untersuchung im MRT (Messtag 1; MW 17,7, SD 6,2) und nach dem letzten Neurofeedback-Training im MRT (Messtag 3; MW 11,0, SD 1,2) Trendniveau ($p < 0,075$). Bei den Patienten der Reduktion/Rückfall-Gruppe wie auch bei den Patienten der Sham-Gruppe zeigten sich hier keine derartig deutlichen Veränderungen.

Alle Studienteilnehmer partizipierten am Rauchfreikurs – „Das Rauchfrei Programm“ (IFT – Gesundheitsförderung Gesellschaft mbH, München, 2012) unter Leitung von Therapeuten der Tabakambulanz der LMU München. Die Abstinenzquote dieses standardisierten verhaltenstherapeutischen Entwöhnungsprogramms liegt in der Regel bei über 30%; im Jahr 2009 lag die Abstinenzquote bei 34,1% sechs Monate nach Kursende (konservative Zählung, d.h. alle Teilnehmer, die nicht nachbefragt werden konnten, wurden als Raucher gewertet) (Ofner & Kröger, 2015).

Die Abstinenzquote mit zusätzlichem Neurofeedback liegt bei 46,7% bei den Patienten, die eine Rückmeldung über die neuronale Aktivität in craving-assoziierten Hirnregionen erhalten hatten; bei der Placebo-Kontrollgruppe liegt diese bei 71,4%; die Abstinenzquote der Studienteilnehmer konnte somit deutlich verbessert werden.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass tabakabhängige Raucher trainieren können eine willkürliche Kontrolle über Suchtareale wie den ACC auszuüben, wenn sie aktiv versuchen den Drang zu Rauchen zu reduzieren und dies mit Hilfe des rtfMRT-Feedbacks visualisiert bekommen (Hartwell et al., 2013b).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen also, dass die neurobiologischen Korrelate des Cravings mittels Neurofeedback im rtfMRT beeinflusst werden können. Weitere

Untersuchungen werden zeigen müssen, inwiefern sich die Ergebnisse auf den klinischen Therapiealltag übertragen und im Alltag generalisieren lassen.

In einer Folgestudie wäre denkbar zu untersuchen, ob sich der Erfolg des Neurofeedback-Trainings bereits zu Beginn durch die Analyse der neuronalen Reaktionen vorhersehen lässt. Auch könnten durch weitere Neurofeedback-Trainingsdurchgänge eventuell mehr Patienten erlernen, die neuronale Aktivität der individuellen Region of Interest (ROI) zu modulieren. Des Weiteren sollte die Placebo-Kontrollbedingung wie oben erörtert reevaluiert werden. Die wirksamste Häufigkeit und der günstigste zeitliche Abstand der rtfMRT-Anwendungen ist weiterhin eine offene Frage. Ebenso, ob der therapeutische Effekt persistiert und langfristig stabil ist und welche Einflüsse bestehen, die die interindividuellen Unterschiede in der Modulierbarkeit der Hirnaktivität bedingen könnten.

7. Literaturverzeichnis

- Adams, M., & Effertz, T. (2009). Die Kosten des Rauchens für Gesundheitswesen und Volkswirtschaft in Deutschland. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum.
- Allman, J. M., et al. (2001). The Anterior Cingulate Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935(1), 107 - 117.
- Arnold, L. E. (2013). EEG Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Double-Blind Sham-Controlled Randomized Pilot Feasibility Trial. *17(5)*, 410-419. doi: 10.1177/1087054712446173
- Aumüller, G., et al. (2010). *Duale Reihe Anatomie* (2. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Batra. (2011). Treatment of tobacco dependence. *Dtsch Arzt-ebl Int*, 2011(108(33)), 555–564. doi: 10.3238/arzt-
- Beck, et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4(6), 561-571. doi: doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Benowitz, N. L. (2010). Nicotine addiction. *The New England journal of medicine*, 362(24), 2295.
- Birbaumer, N., et al. (2008). Brain-computer interface in paralysis. *Curr Opin Neurol*, 21(6), 634-638. doi: 10.1097/WCO.0b013e328315ee2d
- Brody, A. L., et al. (2004). Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Res*, 130(3), 269-281. doi: 10.1016/j.psychres.2003.12.006
- Brody, A. L., et al. (2007). Neural Substrates of Resisting Craving during Cigarette Cue Exposure. *Biol Psychiatry*, 62(6), 642-651. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.10.026
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The Aggression Questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(3), 452-459. doi: http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.63.3.452
- Canterberry, M., et al. (2013). Sustained reduction of nicotine craving with real-time neurofeedback: exploring the role of severity of dependence. *Nicotine Tob Res*, 15(12), 2120-2124. doi: 10.1093/ntr/ntt122
- Caria, A., et al. (2012). Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. *Neuroscientist*, 18(5), 487-501. doi: 10.1177/1073858411407205
- Caria, A., et al. (2010). Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 68(5), 425-432. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.020
- Caria, A., et al. (2007). Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage*, 35(3), 1238-1246. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.018
- Chase, H. W., et al. (2011). The Neural Basis of Drug Stimulus Processing and Craving: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*, 70(8), 785-793. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.025
- Chiamulera, C. (2005). Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence: a "multiple-action" model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 48(1), 74-97. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.08.005
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). Four ways five factors are basic. *Personality and Individual Differences*, 13(6), 653-665. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0191-8869(92)90236-I
- Cox, R. W., et al. (1995). Real - Time Functional Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(2), 230 - 236.
- Culbertson, C. S., et al. (2011). Effect of Bupropion Treatment on Brain Activation Induced by Cigarette-Related Cues in Smokers. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 505-515. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.193
- David, S. P., et al. (2005). Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation to Smoking-Related Pictorial Cues in Smokers and Nonsmokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry*, 58(6), 488-494. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.028
- deCharms, R. (2007). Reading and controlling human brain activation using real-time functional magnetic resonance imaging. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 11(11), 473 - 481.

- deCharms, R. C., et al. (2004). Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *Neuroimage*, 21(1), 436-443. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.041>
- deCharms, R. C., et al. (2005). Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(51), 18626-18631. doi: [10.1073/pnas.0505210102](https://doi.org/10.1073/pnas.0505210102)
- Dekker, M. K. J., et al. (2014). The time-course of alpha neurofeedback training effects in healthy participants. *Biol Psychol*, 95, 70-73. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.014>
- Di Chiara, G., & Bassareo, V. (2007). Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(1), 69-76. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2006.11.003>
- Drummond, D. C. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95(8s2), 129-144. doi: [10.1046/j.1360-0443.95.8s2.2.x](https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.2.x)
- Duric, N. S., et al. (2012). Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry*, 12, 107. doi: [10.1186/1471-244x-12-107](https://doi.org/10.1186/1471-244x-12-107)
- Engelmann, J. M., et al. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage*, 60(1), 252-262. doi: [10.1016/j.neuroimage.2011.12.024](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.024)
- Everitt, B. J., et al. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1507), 3125-3135. doi: [10.1098/rstb.2008.0089](https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0089)
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8(11), 1481-1489.
- Fagerstrom, K.-O., & Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, 12(2), 159-182. doi: [10.1007/bf00846549](https://doi.org/10.1007/bf00846549)
- Franklin, T., et al. (2011). Effects of Varenicline on Smoking Cue-Triggered Neural and Craving Responses. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 516-526. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.190](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.190)
- Goudriaan, A. E., et al. (2010). Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol*, 15(4), 491-503. doi: [10.1111/j.1369-1600.2010.00242.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00242.x)
- Grant, S., et al. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(21), 12040-12045.
- Grüsser, S. M., et al. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*, 175(3), 296-302. doi: [10.1007/s00213-004-1828-4](https://doi.org/10.1007/s00213-004-1828-4)
- Haller, S., et al. (2010). Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *European Radiology*, 20(3), 696-703. doi: [10.1007/s00330-009-1595-z](https://doi.org/10.1007/s00330-009-1595-z)
- Hanlon, C. A., et al. (2013). Reduction of cue-induced craving through realtime neurofeedback in nicotine users: the role of region of interest selection and multiple visits. *Psychiatry Res*, 213(1), 79-81. doi: [10.1016/j.psychres.2013.03.003](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.003)
- Hartwell, K. J., et al. (2016). Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. *J Psychiatry Neurosci*, 41(1), 48-55. doi: [10.1503/jpn.140200](https://doi.org/10.1503/jpn.140200)
- Hartwell, K. J., et al. (2011). Neural Correlates of Craving and Resisting Craving for Tobacco in Nicotine Dependent Smokers. *Addict Biol*, 16(4), 654-666. doi: [10.1111/j.1369-1600.2011.00340.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00340.x)
- Hartwell, K. J., et al. (2013a). Real-time fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies *Psychol Addict Behav* (Vol. 27, SS. 501-509). United States: 2013 APA, all rights reserved.
- Hartwell, K. J., et al. (2013b). Real-time fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies. *Psychol Addict Behav*, 27(2), 501-509. doi: [10.1037/a0028215](https://doi.org/10.1037/a0028215)
- Haustein, K.-O., & Groneberg, D. (2008). *Tabakabhängigkeit - gesundheitliche Schäden durch das Rauchen* (2. Aufl. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Hayashi, T., et al. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(11), 4422-4427. doi: [10.1073/pnas.1212185110](https://doi.org/10.1073/pnas.1212185110)

- Heinz, et al. (2004). Correlation Between Dopamine D2 Receptors in the Ventral Striatum and Central Processing of Alcohol Cues and Craving. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1783-1789. doi: 10.1176/ajp.161.10.1783
- Heinz, A., et al. (2009). "Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability". *Addict Biol*, 14(1), 108-118. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00136.x
- Hughes, J. R., et al. (2004). Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 99(1), 29-38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x
- Johnson, K. A., et al. (2010). Intermittent "real-time" fMRI feedback is superior to continuous presentation for a motor imagery task: a pilot study. *J Neuroimaging*, 22(1), 58-66. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00529.x
- Johnston, S. J., et al. (2010). Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage*, 49(1), 1066-1072. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.056
- Karch, S., et al. (2015). Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. *PLoS One*, 10(7). doi: 10.1371/journal.pone.0133034
- Kober, H., & DeLeone, C. M. (2011). Smoking and Neuroimaging: A Review. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 5(6), 484-491. doi: 10.1007/s12170-011-0201-5
- Kober, H., et al. (2010). Prefrontal–striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(33), 14811-14816. doi: 10.1073/pnas.1007779107
- Kröger, C., & Lohmann, B. (2007). *Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit*. Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG.
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*, 33(7), 1318-1326. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x
- LaConte, S. M. (2011). Decoding fMRI brain states in real-time. *Neuroimage*, 56(2), 440-454. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.052>
- LaRowe, S. D., et al. (2007). Reactivity to nicotine cues over repeated cue reactivity sessions. *Addict Behav*, 32(12), 2888-2899. doi: 10.1016/j.addbeh.2007.04.025
- Laux, L., et al. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Lee, J.-H., et al. (2005). A Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study of Cue-Induced Smoking Craving in Virtual Environments. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(3), 195-204. doi: 10.1007/s10484-005-6377-z
- Li, X., et al. (2013). Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol*, 18(4), 739-748. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x
- Linden, D. E., et al. (2012). Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 7(6), e38115. doi: 10.1371/journal.pone.0038115
- Liu, J., et al. (2014). Brain Regions Affected by Impaired Control Modulate Responses to Alcohol and Smoking Cues. *J Stud Alcohol Drugs*, 75(5), 808-816.
- MacDonald, A. W., et al. (2000). Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *SCIENCE*, 288(5472), 1835-1838. doi: 10.1126/science.288.5472.1835
- McClernon, F. J., et al. (2005). Abstinence-Induced Changes in Self-Report Craving Correlate with Event-Related fMRI Responses to Smoking Cues. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1940-1947. doi: 10.1038/sj.npp.1300780
- McCrae, R. R., & John, O. P. (1992). An Introduction to the Five-Factor Model and Its Applications. *Journal of Personality*, 60(2), 175-215. doi: 10.1111/j.1467-6494.1992.tb00970.x
- Myrick, H., et al. (2003). Differential Brain Activity in Alcoholics and Social Drinkers to Alcohol Cues: Relationship to Craving. *Neuropsychopharmacology*, 29(2), 393-402.
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci*, 32(1), 56-67. doi: 10.1016/j.tins.2008.09.009
- Naqvi, N. H., et al. (2007). Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *SCIENCE*, 315(5811), 531-534. doi: 10.1126/science.1135926
- Ofner, S., & Kröger, C. (2015). *Das Raucherfrei Programm - Jahresbericht 2015*, Berichtszeitraum: 01.01.2014 bis 31.12.2014. München: IFT - Gesundheitsförderung.
- Oldfield. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 1, 97-113.

- Patton, J. H., et al. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768-774. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1
- QuitVictoria. (2016). Quit Victoria - 16 cancers. from <http://www.quit.org.au/reasons-to-quit/health-risks-of-smoking/16-cancers>
- Rana, M., et al. (2016). Real-Time fMRI in Neuroscience Research and Its Use in Studying the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*, 8. doi: 10.3389/fnagi.2016.00239
- Reiser, M., et al. (2011). Magnetresonanztomographie. In Reiser, M. u. K., Fritz-Peter und Debus, Jürgen (Hrsg.), *Duale Reihe Radiologie* (3. Aufl., SS. 80 - 83): Thieme.
- Ruiz, S., et al. (2013). Abnormal Neural Connectivity in Schizophrenia and fMRI-Brain-Computer Interface as a Potential Therapeutic Approach. *Front Psychiatry*, 4, 17. doi: 10.3389/fpsy.2013.00017
- Ruiz, S., et al. (2011). Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 34(1), 200-212. doi: 10.1002/hbm.21427
- Saladin, M. E., et al. (2012). Gender Differences in Craving and Cue Reactivity to Smoking and Negative Affect/Stress Cues. *Am J Addict*, 21(3), 210-220. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.00232.x
- Scharnowski, F., et al. (2012). Improving visual perception through neurofeedback. *J Neurosci*, 32(49), 17830-17841. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6334-11.2012
- Schmidt, K. H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest: WST*: Beltz.
- Schneekloth, T. D., et al. (2012). Alcohol craving as a predictor of relapse. *Am J Addict*, 21 Suppl 1, S20-26. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.00297.x
- Schneider, & Fink. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (Schneider, F. u. F., Gereon R. (Hrsg.) Hrsg. 2. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Schwenkmezger, P., et al. (1992). Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI. . Bern.
- Sitaram, R., et al. (2011). Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states. *Neuroimage*, 56(2), 753-765. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.007>
- Statistisches-Bundesamt. (2015a). Immer mehr Frauen sterben an den Folgen des Rauchens [Press release]. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/05/PD15_196_2_3211pdf.pdf?__blob=publicationFile
- Statistisches-Bundesamt. (2015b). Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. Retrieved 04.06.15, from Statistisches Bundesamt <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>
- Statistisches-Bundesamt. (2015c). Verbrauch von Tabakwaren in Deutschland. Retrieved 04.06.15, from Statistisches Bundesamt <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/OeffentlicheFinanzenSteuern/Steuern/Verbrauchssteuern/Tabellen/Tabakwaren.html>
- Sulzer, J., et al. (2013). Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *Neuroimage*, 76, 386-399. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.033
- Tiffany, S., & Drobes, D. (1991). The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *British Journal of Addiction*, 86, 1467 - 1476.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie* (4. Aufl.). München: Elsevier.
- Vollstädt-Klein, S., et al. (2011). Severity of dependence modulates smokers' neuronal cue reactivity and cigarette craving elicited by tobacco advertisement. *Addiction Biology*, 16(1), 166-175. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00207.x
- Wagner, A. (1996, 12.12.96). Mit Psychologie, Spray und Pflaster - Bei der Raucherentwöhnung ist die Kombination verschiedener Strategien sinnvoll. *Süddeutsche Zeitung*.
- Weishaupt, D. u. K., Victor D und Marincek, Borut. (2009). *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. (6. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Weiskopf, N., et al. (2003). Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*, 19(3), 577-586. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00145-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00145-9)
- WHO. (2016, June 2016). WHO | Tobacco Fact sheet. from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>

- Yoo, S. S., & Jolesz, F. A. (2002). Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport*, 13(11), 1377-1381.
- Zilverstand, A., et al. (2016). Cognitive interventions for addiction medicine: Understanding the underlying neurobiological mechanisms. *Prog Brain Res*, 224, 285-304. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.019

8. Abbildungsverzeichnis

Abb.1-1: Rauchverhalten der deutschen Bevölkerung (> 15 Jahre) 2013	8
Abb. 1-2: Suchtareale: anteriorer cingulärer Cortex (ACC), Insula und dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC; BA 9, 46); aus (Karch et al., 2015)	17
Abb. 1-3: ACC; Quelle: eigene Darstellung	18
Abb. 1-4: Insula; Quelle: eigene Darstellung	19
Abb. 1-5: DLPFC; Quelle: eigene Darstellung	20
Abb. 3-1: Aufbau im MRT - Fotografiert durch H. Jeanty	31
Abb. 3-2: Sequenzabfolge im MRT	32
Abb. 3-3: Region of interest (ROI); Auswahl der Zielregionen, hier z.B. im anterioren cingulären Cortex (ACC).....	33
Abb. 3-4: Thermometer zur Visualisierung der neuronalen Aktivität	34
Abb. 3-5: Thermometer, welches den Patienten auf einem Bildschirm, während sie sucht-assozierte und neutrale Bilder präsentiert bekamen, die neuronale Aktivität der ausgewählten ROI anhand des BOLD-Signals visualisierte.....	34
Abb. 3-6: Beispielansicht für die Anzeige des neuronalen Feedbacks auf dem Bildschirm im MRT, während der Präsentation suchtassoziierter Bilder als Hinweisreize	35
Abb. 3-7: Schematischer Aufbau im MRT; erstellt von H. Jeanty und S. Gschwendtner.....	35
Abb. 3-8: Schema zur Abfolge der Bilder (localizer und Neurofeedback 1-3 (NF1-3))	36
Abb. 3-9: Blockdauer von 40s und Beispielbilder für neutrale und nikotin-assozierte Bilder mit einer Präsentationsdauer von je 1s.....	37
Abb. 4-1: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren (Rottöne) am ersten Messtag (d1)	46
Abb. 4-2: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren (Rottöne) am zweiten Messtag (d2).....	46
Abb. 4-3: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren (Rottöne) am dritten Messtag (d3)	47
Abb. 4-4:	49
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren	49
Abb. 4-5:	52
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren	52
Abb. 4-6:	54

Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren	54
Abb. 4-7:	56
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback; Übersicht aller drei MRT-Messtage (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) von Rauchern mit Rauchstopp	56
Abb. 4-8:	57
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren	57
Abb. 4-9:	59
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren	59
Abb. 4-10:	61
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren	61
Abb. 4-11:	63
Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback; Übersicht aller drei MRT-Messtage (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) von Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe	63
Abb. 4-12:	64
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag	64
Abb. 4-13:	66
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag	66
Abb. 4-14:	68
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag	68
Abb. 4-15:	71
Übersicht über neuronale Veränderungen des dritten Neurofeedbacks an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3))	71
Abb. 4-16: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren (Rottöne) am ersten Messtag (d1). 72	
Abb. 4-17: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren (Rottöne) am zweiten Messtag (d2) 72	
Abb. 4-18: Individuelle ROIs der Patienten mit Rauchstopp (Blautöne) und der Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp nicht rauchfrei waren (Rottöne) am dritten Messtag (d3). 73	
Abb. 4-19:	75
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag in der Sham-Gruppe	75

Abb. 4-20: 78
 Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag in der **Sham-Gruppe** 78
 Abb. 4-21: 81
 Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag in der **Sham-Gruppe** 81
 Abb. 4-22: 82
 Übersicht über neuronale Veränderungen des dritten Neurofeedbacks an den drei Messtagen bei Rauchern der Stopp-Gruppe im Vergleich mit Rauchern der Reduktion/Rückfall-Gruppe (von oben nach unten: Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) in der **sham-Gruppe** 82

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Ausschlussgründe 29
 Tabelle 3-2: verwendete Parameter für die MRT-Aufnahmen und Auswertungen 32
 Tabelle 3-3: Anteil der jeweiligen Patientengruppe am 3. Neurofeedback-Durchgang an den drei Messtagen (Tag 1 (d1), Tag 2 (d2), Tag 3 (d3)) 38
 Tabelle 4-1: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral (Patienten der Real-Gruppe) 47
 Tabelle 4-2: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral (Patienten der Real-Gruppe) 48
 Tabelle 4-3: 51
 Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren 51
 Tabelle 4-4: 54
 Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren 54
 Tabelle 4-5: 55
 Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren 56
 Tabelle 4-6: 59
 Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des ersten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren 59
 Tabelle 4-7: 60
 Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des zweiten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren 60
 Tabelle 4-8: 62
 Vergleich drittes Neurofeedback mit erstem Neurofeedback des dritten Messtages von Rauchern, welche 6 Monate nach Rauchstopp **nicht** rauchfrei waren 62
 Tabelle 4-9: 65

Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag.....	66
Tabelle 4-10:	67
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag	67
Tabelle 4-11:	70
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag.....	70
Tabelle 4-12: Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Real-Gruppe	71
Tabelle 4-13: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral (Patienten der Sham-Gruppe)	73
Tabelle 4-14: Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral (Patienten der Sham-Gruppe)	74
Tabelle 4-15:	78
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am ersten Messtag in der Sham-Gruppe	78
Tabelle 4-16:	80
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am zweiten Messtag in der Sham-Gruppe	80
Tabelle 4-17:	81
Vergleich des dritten Neurofeedbacks der Raucher der Stopp-Gruppe mit denen der Reduktion/Rückfall-Gruppe am dritten Messtag in der Sham-Gruppe	81
Tabelle 4-18: Kohlenstoffmonoxid-Messwerte der Patienten der Sham-Gruppe	83
Tabelle 4-19: BDI-Werte der Patienten der Real-Gruppe	83
Tabelle 4-20: BDI-Werte der Patienten der Sham-Gruppe	84
Tabelle 4-21: QSU Faktor 1 der Patienten der Stopp-Gruppe	86
Tabelle 4-22: QSU Faktor 1 der Patienten der Reduktion-/Rückfall-Gruppe	86
Tabelle 4-23: QSU Faktor 2 der Patienten der Stopp-Gruppe	87
Tabelle 4-24: QSU Faktor 2 der Patienten der Reduktion-/Rückfall-Gruppe	87

10. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
APA	American Psychiatric Association
AQ	Aggression Questionnaire
Avg	durchschnittlicher T-Wert
BA	Brodmann Area
BDI	Beck Depressions Inventar
BIS	Barrett Impulsiveness Scale
BOLD	blood oxygen level dependency
BV	BrainVoyager
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO-Hb	Carboxy-Hämoglobin
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
cues	Hinweisreize
d1, d2, d3	Messtag 1, 2, 3
d.h.	das heißt
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	echo planar imaging
et al.	et alii/aliae/alia (= „und andere“)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	Fagerström Test for Nicotine Dependence
FWHM	field width at half maximum
GLM	general linear model
Hb	Hämoglobin
HF-Impuls	Hochfrequenz - Impuls
ICD	International Classification of Diseases
L	links
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Max	maximaler T-Wert
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
Mxy	Quermagnetisierung
Mz	Längsmagnetisierung
N	Anzahl der Patienten
nAChR	nikotinerger Acetylcholinrezeptor
Ncl.	nucleus
NF	Neurofeedback
PC	posteriore Kommissur
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PET	Positronenemissionstomographie

PFC	präfrontaler Cortex
ppm	parts per million
py	pack years (= Rauchdosis von Zigarettenrauchern; = (<i>Zigarettenpackungen pro Tag</i>) × (<i>Anzahl Raucherjahre</i>))
q(FDR)	q-value (false discovery rate)
QSU-G	Questionnaire on Smoking Urges – German
R	rechts
ROI	region of interest
RR	relatives Risiko
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
Sig.	Signifikanz (Unterschied zwischen den Gruppen)
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State-Trait Angst-Inventar
STAXI	State-Trait Ärgerausdrucks-Inventar
T1	Längsrelaxation
T2	Querrelaxationszeit
TAL X, Y, Z	Talairach-Koordinaten in X-Richtung, in Y-Richtung, in Z-Richtung
TBV	TurboBrainVoyager
TE	Echozeit
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetitionszeit
u.a.	unter anderem
VOI	Voxels of Interest
Voxel	dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

11. Anhang

11.1. Anzeige zur Probandenrekrutierung

Für eine experimentelle Studie unter ärztlicher Leitung werden

RAUCHERINNEN UND RAUCHER GESUCHT!

Sie wollen das Rauchen aufhören?

Die Tabakambulanz des Klinikums der LMU München sucht Raucherinnen und Raucher ab 18 Jahren, die seit 2 Jahren täglich mindestens 10 Zigaretten rauchen. Nach einer ausführlichen Voruntersuchung können Sie möglicherweise an einer klinischen Studie zur Raucherentwöhnung teilnehmen. Während der Studie nehmen Sie an einem **zertifizierten Rauchfreikurs** teil und erhalten zusätzlich in einem Zeitraum von ca. 6 Wochen ggf. eine neuartige Therapie zur Raucherentwöhnung (**Biofeedback im Kernspintomographen**).

Für die Teilnahme an der gesamten Studie entfallen die üblichen Kursgebühren von 180,- €. Zudem erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 60,- €.

Haben Sie Interesse? Melden Sie sich doch telefonisch oder per Mail. Wir informieren Sie gerne unverbindlich über Einzelheiten.

Tabakambulanz des Universitätsklinikums München

Leitung: Dr. Tobias Rüter

Tel. 089 /5160-5707 (vormittags)

(bitte auch auf Band sprechen, wir rufen zurück)

tabakambulanz@med.uni-muenchen.de · www.tabakambulanz.de



CAMPUS INNENSTADT
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7 – D - 80336 München

PD Dr. Susanne Karch, Dipl.-Psych.
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und
Funktionelle Bildgebung

Telefon +49 (0)89 / 5160 - 5782
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 5542
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de
Telefon +49 (0)89 / 5160 - 0 (Vermittlung)

Postanschrift:
Nußbaumstraße 7
D - 80336 München

München, 21.01.2013

Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern: Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Oliver Pogarell¹

Dr. Tobias Rütger¹

Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser^{1,2}

Andrea Linhardt¹

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München Nussbaumstr. 7, 80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-5541

Fax: +49/(0)89/5160-5542

² Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München Ziemssenstr. 1, D-80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-3001

Direktor der Klinik: **Prof. Dr. med. Peter Falkai**

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski, Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)

Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

Untersuchungsleiter:

Name, Vorname:

Funktion:

Studienteilnehmer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie „*Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern:*

Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT“ vorstellen.

Im Folgenden werden Sie über den Hintergrund der Untersuchung, die verwendete Untersuchungsmethode (funktionelle MRT), den Ablauf der Untersuchung und die Aufgaben und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit informiert.

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Präsentation von Bildern, welche mit dem Rauchen in Zusammenhang gebracht werden können (z.B. brennende Zigarette) bei Rauchern zu veränderte Reaktionen im Gehirn führen im Vergleich zu Nichtrauchern.

Daneben soll untersucht werden, ob bzw. wie die Reaktionen im Gehirn durch eine bewusste Einflussnahme moduliert werden können. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass man selbst Einfluss nehmen kann auf die eigene Hirntätigkeit mit Hilfe sogenannter „Neurofeedback-Verfahren“. Die Idee dabei ist, dass man den Teilnehmern an einer Studie eine Rückmeldung gibt über die Aktivität (also das Ausmaß der Durchblutung) in bestimmten Hirnregionen. Die Aufgabe der Teilnehmer an der Studie ist es zu lernen, wie sie diese Aktivität im Gehirn selbst bewusst beeinflussen können. Möglich ist das, indem die Probanden verschiedenen Strategien ausprobieren (z.B. Rechnen, an etwas positives Denken, Zählen) und erfahren, wie sich dadurch die Aktivität in der entsprechenden Hirnregion dabei verändert. Ziel ist es, diese Strategien in der Studie bewusst einzusetzen und die Reaktionen im Gehirn damit gezielt zu beeinflussen. Dieser Ansatz wird bereits erfolgreich therapeutisch genutzt z.B. bei der Behandlung von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, wie sich der rauch-frei Kurs auf die Reaktionen im Gehirn auswirkt. Daneben soll ermittelt werden, ob bzw. in welcher Weise sich die Reaktionen im Gehirn mit Hilfe eines Trainings verändern lassen. Zudem soll überprüft werden, ob eine Veränderung von Aktivität im Gehirn Einfluss hat auf das Erleben bei der Präsentation von Bildern, welche mit dem Konsum von Nikotin in Zusammenhang stehen.

Erwartet wird, dass die Veränderungen im Gehirn bei Rauchern/Raucherinnen zu Beginn des Kurses stärker ausgeprägt sind als am Ende des Kurses. Daneben ist die Annahme, dass die Reaktionen durch die bewusste Beeinflussung der Aktivität in bestimmten Hirnregionen weiter reduziert werden können.

2. Die verwendeten Untersuchungsmethoden

2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist ein relativ junges Verfahren, das seit ca. 22 Jahren hauptsächlich in der Forschung eingesetzt wird. Mit Hilfe von diesem Verfahren ist es möglich geworden ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel die Durchblutung im Gehirn zu messen und somit indirekt die Hirnaktivität zu ermitteln. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der Methode sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lauten Fernseher) sowie die Enge des Geräts, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann. Um die Geräusche des MRTs zu dämpfen, erhalten Sie im MRT Kopfhörer.

Die Untersuchung ersetzt keine diagnostische MRT. Sollten aufgrund der Aufnahmen zufällige Auffälligkeiten entdeckt werden, so wird Ihnen dies unmittelbar mitgeteilt und das weitere Vorgehen wird gemeinsam mit Ihnen besprochen.

2.2 Neurofeedback

Das Neurofeedback wird durchgeführt während Sie im Magnetresonanztomographen liegen. Beim Neurofeedback wird die Durchblutung in einer bestimmten Hirnregion direkt zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist, desto stärker ist diese Region durchblutet und desto größer ist die Aktivität in diesem Bereich. Ziel ist es, dass Sie durch diese Rückmeldung lernen, wie sie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion bewusst beeinflussen zu können und damit Kontrolle über die eigene Gehirnaktivität erlangen können. Ihre Aufgabe ist es, die Hirnaktivität selbst zu beeinflussen.

2.3 Präsentation von Bildern

Während der Aufgabe sehen Sie Bilder, welche mit dem Konsum von Nikotin in Zusammenhang stehen (z.B. brennende Zigarette etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die sich die Bilder anzusehen. Die Bilder werden in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Die Präsentation der Bilder dauert ca. 10 Minuten.

2.4 Ruhenetzwerk

Bei dieser Sequenz haben Sie lediglich die Aufgabe nicht einzuschlafen und an nichts bestimmtes zu denken. Gemessen wird die neuronale Aktivität des Gehirns in Ruhe.

2.5 Kognition

Zur Untersuchung der kognitiven Leistungen sollen die Teilnehmer der Studie Aufgaben durchführen, bei der es sowohl um belohnungs-assoziierte Informationsverarbeitung geht als auch Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung sind. Dazu werden den Probanden Informationen auf einem Bildschirm präsentiert, auf welche diese per Knopfdruck reagieren sollen. Vorher haben die Studienteilnehmer die Möglichkeit, die Aufgaben kennenzulernen.

Genauere Informationen über den Inhalt der Aufgabe und die Ziele erhalten die Teilnehmer der Studie vorab vom Untersuchungsleiter und die Teilnehmer haben die Möglichkeit, die Aufgabe zu üben. Nach der Durchführung der Untersuchung sollen die Probanden anhand eines kurzen Fragebogens die Schwierigkeit der Aufgabe sowie ihre eigene Motivation und Leistung bewerten.

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

Die fMRT-Untersuchungen erfolgen im Institut für Klinische Radiologie der LMU. In die Studie eingeschlossen werden Raucher/Raucherinnen, die an einem „rauch-frei Kurs“ der psychiatrischen Klinik teilnehmen wollen. Die Probanden werden zufällig in eine von drei Gruppen eingeteilt:

- I.
 - A. Funktionelle MRT Untersuchungen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 - B. Beantwortung von Fragebögen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 - C. Konfrontation mit Nikotin-Hinweisreizen am Computer

- II.
 - A. Funktionelle MRT Untersuchungen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 - B. Beantwortung von Fragebögen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 - C. Neurofeedbacktraining (real-time fMRT)

- III.
 - A. Funktionelle MRT Untersuchungen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“
 - B. Beantwortung von Fragebögen vor und nach der Teilnahme am „rauch-frei Kurs“

Die Untersuchung im Magnetresonanztomographen dauert ca. 55 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abubrechen.

Ablauf der Untersuchung:

- 1 *Strukturelle MRT Aufnahme:* Dabei handelt es sich um eine genaue Aufnahme von ihrem Gehirn (ca. 10 min). In dieser Zeit sollten Sie sich möglichst wenig bewegen; ansonsten haben Sie keine Aufgabe.
- 2 Es werden Ihnen neutrale und nikotin-relevante Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 10 Minuten.
- 3 *Kognition:* Es wird Ihnen eine kognitive Aufgabe gegeben. Die genauen Instruktionen sowie die Möglichkeit, die Aufgabe voran zu üben erhalten Sie vor Ort.
- 4 *Ruhenetzwerk:* Sie haben die Aufgabe nicht einzuschlafen und an nichts bestimmtes zu denken. Gemessen wird die neuronale Aktivität des Gehirns in Ruhe.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie betreut, die stets in der Nähe sind. Bei Fragen oder Sorgen wenden Sie sich bitte jederzeit an den betreuenden Mitarbeiter. Ein Abbruch der Studie ist jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. Es müssen für die MRT lediglich bestimmte Gegenanzeigen beachtet werden, wie z.B. das Tragen eines Herzschrittmachers oder bestimmter anderer metallischer Implantate. Daher bitten wir Sie, das beigefügte Standard-Aufklärungsschreiben für die MRT auszufüllen, in dem ganz speziell nach Gegenanzeigen für die MRT gefragt wird.

Die MRT-Untersuchung basiert auf einem Magnetfeld und nicht auf Röntgenstrahlen. Eine zusätzliche Kontrastmittelgabe wird nicht benötigt. Während der Untersuchung kann es durch die Gradientenschaltungen relativ laut werden. Sie bekommen daher zum Lärmschutz von uns einen Kopfhörer.

5. Versicherungsschutz

Sie nehmen freiwillig an der Untersuchung teil und können die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Es besteht keine Wege-Unfall-Versicherung.

6. Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Diese Verschlüsselung erfolgt durch die Erteilung eines Codes, der aus zwei Buchstaben und einer dreistelligen Zahl besteht (z.B. AB_123) und bereits für die Aufnahme benutzt wird. Hierbei wird eine Liste mit der Verschlüsselung von dem verantwortlichen Prüfarzt geführt, um eine zweifelsfreie Zuordnung zu gewährleisten. Diese Liste wird an einer speziellen Workstation password-geschützt verwaltet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, Dr. Tobias Rüther, PD Dr. Pogarell, Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser, Andrea Linhardt. Die Unterlagen werden in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten irreversibel anonymisiert und nicht weiter verwendet.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

7. Einverständniserklärung

Ihr Recht, Fragen zu stellen und Ihre Einwilligung zur Studie zurückzuziehen

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an einen der Studienleiter (siehe Seite 1). Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen.

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Wenn Sie sich bereit erklären, an der Studie teilzunehmen ist der Rauch-frei Kurs für Sie kostenlos; darüber hinaus erhalten Sie keine weitere finanzielle Vergütung.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie *„Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern: Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT“* durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Probandeninformation einverstanden.

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Probanden/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiter



CAMPUS INNENSTADT
 KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
 PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE



FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung:

Untersuchungsdatum:

Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

Geburtsdatum: _____

Geschlecht m w

Muttersprache: _____

Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre: _____

Höchster Schulabschluß:

- Abitur / Fachabitur
- Realschule / Mittlere Reife
- Volks- / Hauptschule
- Sonderschule
- kein Schulabschluß
- in der Schule: _____

Berufsausbildung:

- Hochschule / Fachhochschule
- Meister/Fachschule
- Lehre / Ausbildung
- keine formale Berufsausbildung
- in der Ausbildung
- im Studium

Berufsbezeichnung: _____

Augenblickliche Tätigkeit: _____

Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:

Vater:

- Hochschule / Fachhochschule
- Meister / Fachschule
- Lehre / Ausbildung
- keine formale

Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter: _____

Berufsbezeichnung des Vaters: _____

Direktor der Klinik: PROF. DR. MED. PETER FALKAI

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski, Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)

Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

Substanzgebrauch

Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was?	Tagesdosis	Seit [Datum]

Tabak

	Was?	Stück / Tag
Heute		
Letzte 7 Tage		

Alkohol

	Was?	An wie vielen Tagen?	Trinkeinheiten / Tag
Heute			
Letzte 7 Tage			

Sonstige Drogen während der letzten drei Monate: ja nein

Wenn ja:

	Was?	Häufigkeit
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

11.3. Curriculum vitae

CURRICULUM VITAE**Persönliche Daten**

Name: Sarah Gschwendtner
Geburtsort: Weilheim i.OB

Hochschulstudium

25. Januar 2017 Approbation als Ärztin
10/2010 – 11/2016 Studium der Humanmedizin (Abschlussgesamtnote: 1,00)
Ludwig-Maximilians-Universität München
16.11.2016 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (mündlich-praktisch): 1,00
15.10.2015 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (schriftlich): sehr gut
13.07.2015 USMLE Step 1
04.09.2012 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung („Physikum“): 1,00

Promotion

10/2013 – 12/2018 Dissertation zum Thema
Einfluss der Therapie auf die Modulierbarkeit craving-assoziiertes neuronaler Reaktionen: eine fMRT-Neurofeedback-Studie bei Patienten mit Tabakabhängigkeit

in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter Leitung von Prof. Dr. Oliver Pogarell und Betreuung durch PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Stipendien

12/2010 – 12/2016 Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes
09/2011 – 09/2013 Stipendiatin der Marburger Bund-Stiftung

Schulbildung

26. Juni 2009 Allgemeine Hochschulreife (Abiturdurchschnittsnote: 1,0)
2000 – 2009 Mathematisch - naturwissenschaftliches Gymnasium Weilheim

12. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell danke ich für die Überlassung des Themas und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung.

Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch möchte ich für die herausragende Betreuung und umfassende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit ganz herzlich danken.

Ein besonderer Dank gilt auch allen weiteren Mitarbeitern der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung und der Studie, insbesondere Herrn Dr. Marco Paolini, Herrn Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser und Herrn Paul Reidler für die hilfsbereite Zusammenarbeit vor allem bei der technischen Durchführung und meinen Kollegen Frau Hannah Jeanty, Herrn Arne Reckenfelderbäumer, Frau Julia Konrad, Frau Dinah Haller und Herrn Omar Yaseen für die freundliche Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bei vielen langen Stunden im MRT oder vor den Bildschirmen im Doktorandenraum der Abteilung.

Des Weiteren gilt mein Dank dem gesamten Team der Tabakambulanz – Spezialambulanz für Tabakabhängigkeit, dort insbesondere Herrn Dr. Tobias Rütter, Frau Dr. Andrea Rabenstein sowie Frau Dipl.-Psych. Alexa Kiss, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema bearbeiten konnte.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Probanden und Patienten bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben, denn ihre Bereitschaft und Mitwirkung waren die Grundlage für diese Studie.

Meinen lieben Eltern, meinen großartigen Freunden und ganz besonders Arne möchte ich für ihre vielseitige und liebevolle Unterstützung und Ermutigung während des gesamten Studiums und darüber hinaus von ganzem Herzen danken.

Ohne sie wären mein Studium, meine Promotion und mein gesamter bisheriger Werdegang so nicht möglich gewesen.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss der Therapie auf die Modulierbarkeit

craving-assoziierter neuronaler Reaktionen:

eine fMRT-Neurofeedback-Studie bei Patienten mit Tabakabhängigkeit

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 27.12.2018

Ort, Datum

S.Gschwendtner

Unterschrift Doktorandin