

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Neurofeedback in der Therapie bei Alkoholabhängigkeit

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



vorgelegt von
Julia Beate Konrad
aus
Tirschenreuth
2020

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Laux

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych. Susanne Karch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Alkoholabhängigkeit.....	6
1.1.1. Hintergrund und Definition.....	6
1.1.2. Diagnose.....	7
1.1.3. Therapie.....	7
1.2. Anatomie des Frontalhirns	8
1.2.1. Brodmann-Areale	8
1.2.2. Telencephalon	9
1.2.2.1. Frontaler Kortex	10
1.2.2.2. (Prä-)motorischer Kortex	10
1.2.2.3. Präfrontaler Kortex (PFC)	10
1.2.2.4. Anteriorer Cingulärer Kortex (ACC)	11
1.3. Real-time fMRT im Rückblick.....	12
2. Fragestellung und Hypothesen	19
3. Material und Methoden.....	21
3.1. Beschreibung der Stichprobe.....	21
3.1.1. Demographische Angaben.....	21
3.1.2. Auswahl der Stichprobe	21
3.1.3. Follow Up.....	23
3.2. Methodik	24
3.2.1. fMRT-Untersuchung.....	24
3.2.1.1. Grundprinzip der Magnet-Resonanz-Tomographie.....	24
3.2.1.2. Real-time fMRT	25
3.2.1.3. Versuchsaufbau des MRTs	28
3.2.1.4. Einweisung der Patienten.....	29
3.2.1.5. Versuchsablauf und Studienparadigma.....	29

3.2.2. Fragebögen.....	33
3.2.3. Analyse der fMRT-Daten.....	36
3.2.3.1. Vorverarbeitung der Daten.....	36
3.2.3.2. Auswertung	37
3.2.3.3. ROI-Analyse	37
3.2.4. Statistische Methoden.....	38
4. Ergebnisse.....	41
4.1. Veränderung der neuronalen Aktivität der Zielregionen über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg [N = 10]	41
4.2. Vergleich der neuronalen Aktivität an Tag 1 (dritter versus erster Neurofeedbackdurchgang) aller im Beobachtungszeitraum rückfällig gewordener Patienten [N ₁ = 5] mit nicht rückfällig gewordenen Patienten [N ₂ = 4].....	43
4.3. Veränderung der neuronalen Aktivität des dritten Neurofeedback- durchgangs an Tag 3 im Vergleich zum ersten Neurofeedbackdurchgang an Tag 1 aller nach drei Monaten nicht rückfälliger Patienten [N = 7].....	45
4.4. Veränderungen der neuronalen Aktivität im Verlauf bei rückfällig gewordenen Patienten	47
4.5. Patienten im Follow Up	47
4.6. Ergebnisse der Fragebögen.....	48
5. Diskussion.....	50
5.1. Diskussion der Ergebnisse	50
5.1.1. Erfolgreiche Modulation der BOLD-Reaktion und Zielregionen.....	50
5.1.2. Patienten, die rückfallfrei bleiben, erzielen bessere Ergebnisse an Tag 1.....	53
5.1.3. Verbesserung des Outcomes durch real-time fMRT-Training	54
5.2. Diskussion der Methoden	57
5.3. Kritische Betrachtung des fMRT-Verfahrens	61

5.4. Limitation der Studie und Ausblick	64
6. Zusammenfassung.....	70
7. Literaturverzeichnis.....	73
8. Abbildungsverzeichnis	85
9. Tabellenverzeichnis.....	86
10. Abkürzungsverzeichnis	87
11. Anhang.....	89
11.1. Probandenaufklärung und Einwilligung.....	90
11.2. Fragebogen zu soziodemographischen Daten.....	97
11.3. Follow Up Fragebogen.....	100
12. Danksagung.....	101
13. Curriculum Vitae.....	102
14. Eidesstattliche Versicherung.....	103

1. Einleitung

In der psychiatrischen Forschung erlangt das Krankheitsbild der Alkoholabhängigkeit nur langsam eine steigende Aufmerksamkeit, und dies obwohl dem Thema Sucht eine enorme gesundheitspolitische und gesellschaftliche Bedeutung zukommt. Als „Geißel der Menschheit“ bekannt, sind Betroffene gefährdet ihren Alltag, ihr soziales Umfeld, ihre Familien zu verlieren und ihre Gesundheit aufs Spiel zu setzen.

In Deutschland beläuft sich die Zahl der alkoholabhängigen Menschen auf etwa 1,7 Millionen, die Zahl der Alkoholmissbrauch betreibenden Menschen liegt bei etwa 2 Millionen. Werden Angehörige und mitbetroffene Personen eingeschlossen steigt die Zahl auf 5 bis 7 Millionen Betroffene (Pabst et al., 2013; Gomes de Matos et al., 2016, Suchtmedizinische Reihe, Alkoholabhängigkeit, 2013). Die Dunkelziffern dürften bedeutend höher liegen. Die Zahl der alkoholbezogenen Todesfälle schätzt Bergmann (2002) auf mindestens 42.000 pro Jahr (Bergmann, 2002). Der volkswirtschaftliche Schaden durch alkoholbezogene Mortalität und Morbidität lässt sich mit 26,7 Mrd. Euro jährlich beziffern (Adams, Effertz, 2011).

Die hohen Fallzahlen und der bisweilen, bei einer Rückfallquote von ca. 60%, eher mäßige Therapieerfolg bei Alkoholabhängigkeit lassen es sinnvoll erscheinen die Anwendung alternativer Therapieansätze, die bereits bei anderen psychiatrischen Erkrankungen erfolgreich zum Einsatz kommen, auf deren Umsetzbarkeit und Nutzen zu prüfen.

In der vorliegenden Arbeit wird eine dieser Behandlungsoptionen, die real-time funktionelle MRT-Untersuchung, als neues Therapiekonzept für Alkoholabhängigkeit untersucht und diskutiert, ob und inwiefern dieser Ansatz in die Zukunft der Suchttherapie gewinnbringend integriert werden kann.

1.1. Alkoholabhängigkeit

1.1.1. Hintergrund und Definition

Alkohol ist eine der am häufigsten konsumierten psychoaktiven Substanzen. Die damit verbundenen Störungen führen zu einem hohen Leidensdruck und zählen zu den häufigsten gesundheitlichen und sozialen Problemen der Gesellschaft. In Deutschland gelten derzeit ca. 1,7 Millionen Menschen als alkoholabhängig, 7,8 Millionen Erwachsene weisen einen riskanten Alkoholkonsum auf (Pabst et al., 2013; Gomes de Matos et al., 2016). Trotz des laut dem Ministerium für Gesundheit in den letzten Jahren langsam rückläufigen Pro-Kopf-Verbrauches reinen Alkohols wächst in der Bevölkerung – wohl auch durch die kulturelle Verwurzelung des

Suchtmittels bedingt – nur langsam das Bewusstsein für den Krankheitswert des übermäßigen Konsums.

Charakteristisch für den Missbrauch von Alkohol sind Störungsbilder wie Benommenheit, Zustände verstärkter Euphorie oder besonderer Wahrnehmung (Rauschzustand), vegetative Entgleisungen mit Alkoholdelir bei Alkoholentzugssyndrom, affektive Störungen wie Angstzustände oder Depression sowie sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen und psychotische Störungen (DHS Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., 2013).

1.1.2. Diagnose

Zur Risikoeinschätzung des akuten oder chronischen Alkoholkonsums werden verschiedene Konsumklassen definiert.

Ein regelmäßiger Konsum von mehr als 12 g (Frauen) bzw. 24 g (Männer) reinen Alkohols stellt als "riskanter Alkoholkonsum" einen Schwellenwert für ein stark erhöhtes Risiko zur Ausbildung gesundheitlicher Folgen dar (Seitz et al., 2007; Burger et al., 2004).

Die Diagnosestellung erfolgt gemäß der ICD 10 Klassifikation: „F10. - Psychische und Verhaltensstörung durch Alkohol“ gehört zur Gruppe der „Psychischen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F10 – F19). Ein Alkoholabhängigkeitssyndroms (F10.2) liegt vor, wenn drei von sechs Kriterien erfüllt sind. Hierunter zählt unter anderem ein starker Wunsch die Substanz einzunehmen sowie die Schwierigkeit der Konsumkontrolle. Der Substanzgebrauch wird trotz schädlicher Folgen fortgeführt, ihm wird Vorrang vor anderen Verpflichtungen und Aktivitäten gegeben. Neben einer Toleranzerhöhung kann sich zudem ein körperliches Entzugssyndrom entwickeln.

1.1.3. Therapie

Gemäß der AWMF S3 Leitlinien finden sich zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit je nach Krankheitsausprägung verschiedene Therapieansätze. Neben der Kurzintervention (maximal fünf Sitzungen à 60 Minuten mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums und der alkoholassozierten Probleme) stellen die körperliche Entgiftung (Behandlung der Alkoholintoxikation und/oder der Alkoholentzugssymptome und Sicherstellung der Vitalfunktion sowie Vermeidung von Komplikationen) sowie die qualifizierte Entzugsbehandlung (weiterführenden Diagnostik und Behandlung der psychischen und somatischen Begleit- und Folgeerkrankungen, Förderung der Änderungsbereitschaft und Abstinenz sowie Inklusion in regionale Hilfssysteme) wichtige Therapiesäulen dar. Ergänzt werden diese durch die

Pharmakotherapie, die erhebliche Bedeutung in der temporären Kupierung akuter Entzugsserscheinungen, der Vermeidung schwerwiegender und zum Teil lebensgefährlicher Komplikationen sowie der langfristigen Prävention von Komplikationen eines unbehandelten Entzugssyndrom erlangen. Häufig verwendete Präparate und Stoffklassen sind hierbei Benzodiazepine, Clomethiazol, Antikonvulsiva bei zerebralen Anfällen, Neuroleptika (Haloperidol), Beta-Blocker und Clonidin sowie Vitaminpräparate wie Thiamin zur Prophylaxe von Folgeerkrankungen.

Weiterhin ist von entscheidender Bedeutung eine nach der Akuttherapie stattfindende, erfolgreiche Integration des Patienten in stabile psycho-soziale Versorgungsstrukturen und Hilfssysteme.

Welche neuroanatomischen Grundlagen der Entwicklung von Suchtverhalten zugrunde liegen soll im Folgenden kurz dargestellt werden.

1.2. Anatomie des Frontalhirns

1.2.1. Brodmann-Areale

Die Großhirnrinde des Menschen lässt sich in vier große Einheiten gliedern (Frontal-/ Parietal-/ Temporal- und Occipitalkortex) und ist nach zyto- und myeloarchitektonischen Gesichtspunkten in Feldern eingeteilt. Diese im Jahre 1909 von Neuroanatom und Psychiater Korbinian Brodmann kreierte und nummerierte Landkarte wies ursprünglich 52 Areale auf, wurde mit Ausweitung wissenschaftlicher Kenntnisse immer detaillierter und übersteigt inzwischen weit die Zahl der Erstbeschreibung.

Den einzelnen Brodmann-Arealen (BA) sind bestimmte Hauptfunktionen in den neuronalen Verschaltungen und Abläufen zuordenbar. Sie stehen im engen Zusammenhang mit funktionellen Zentren des Großhirns.

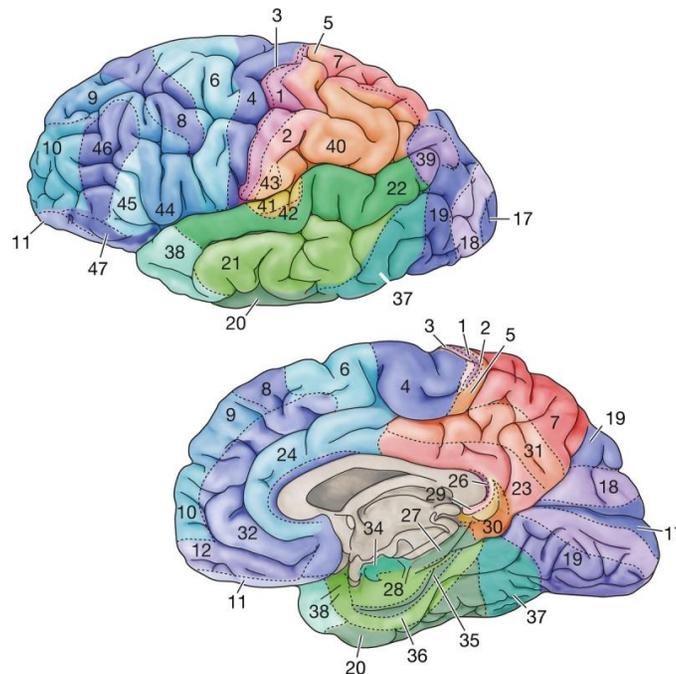


Abbildung 1.1: Brodmann-Areale; aus: Purves, DL. et al., Neuroscience, 5th edition. Sunderland, MA: Sinauer; 2011; mit freundlicher Genehmigung von D. Purves

1.2.2. Telencephalon

Das Großhirn (Telencephalon) besteht aus insgesamt fünf bis sechs Regionen, sogenannter Hirnlappen (Lobi). Diese beinhalten die zwei halbkugelförmigen Hemisphären sowie darunter liegende subkortikale Areale. Der Frontallappen (Lobus frontalis, Stirnlappen) wird von den vorderen Teilen beider Hemisphären gebildet. Davon lateral liegt zu beiden Seiten der Temporallappen (Lobus temporalis, Schläfenlappen) an, nach dorsal grenzt hinter dem Sulcus centralis der Parietallappen (Lobus parietalis, Scheitellappen). Dieser hat wiederum Verbindung zu dem am hinteren Hirnpol gelegenen Occipitallappen (Lobus occipitalis, Hinterhauptslappen). Das sogenannte Operculum (lat. „Deckel“, bestehend aus Teilen des Temporal-, Frontal- und Parietallappens) bedeckt beidseitig lateral einen weiteren, eingesenkten Bereich des Großhirns: die Insula (Lobus insularis). Der unter Fachleuten thematisierte sechste Hirnlappen meint den limbischen Lappen (Lobus limbicus), der ebenfalls in den basalen Hirnregionen liegt und mit

seinen Strukturen einen Ring um die Basalganglien und den Thalamus bildet (Purves et al., 2004).

1.2.2.1. Frontaler Kortex

Der Frontallappen wird von den vorderen Anteilen beider Hemisphären des Telencephalons gebildet. Die Aufgaben des frontalen Kortex sind neben der Steuerung und Kontrollierung von Bewegungen die Ausbildung der individuellen Persönlichkeit, des Sozialverhaltens sowie höherer kognitiver Funktionen und emotionaler Prozesse (Ullsperger und Cramon, 2006). Er kann in einen motorischen und prämotorischen Bereich, die zusammen den Motorkortex bilden, sowie einen nach ventral anschließenden präfrontalen Anteil (präfrontaler Kortex) unterteilt werden.

1.2.2.2. (Prä-)motorischer Kortex

Das ventral an den primärmotorischen Kortex angrenzende Brodmann-Areal 6 repräsentiert den supplementärmotorischen und prämotorischen Kortex, welcher sich etwas lateral auf die Konvexität der Hirnoberfläche projiziert. Nach heutigem Wissensstand obliegen diesem Aufgaben wie das Erstellen von Bewegungsabfolgen aus einem Fundus erlernter Bewegungen, der Vorbereitung von bewussten und unbewussten Bewegungen sowie deren Abstimmung mit dem in die Bewegungsschleife eingebundenen Kleinhirn und den Basalganglien (Ramnani et al., 2004).

1.2.2.3. Präfrontaler Kortex (PFC)

Der präfrontale Kortex ist als Teil des Frontallappens an dessen Stirnseite lokalisiert und ist innerhalb eines dichten neuronalen Netzwerkes mit vielen anderen Hirnteilen verbunden. Besondere Synergismen bestehen mit den sensorischen Assoziationskortexen, den Basalganglien sowie dem limbischen System. Aufgabe des präfrontalen Kortex ist es, externe sensorische Signale sowie den internen Status des Organismus zu erhalten, diese zu analysieren und mit Gedächtnisinhalten und emotionalen Bewertungen, Bedürfnissen und Wünschen in Zusammenhang zu bringen um daraufhin ein situationskonformes Verhalten zu generieren (Ramnani et al., 2004). Daraus ergeben sich ein Synergismus zwischen präfrontaler Hirnaktivität und Handlungsplanung, die situationsangemessene Ausführung von Handlungen sowie die Regulation emotionaler Prozesse (Harwell et al., 2013b). Somit ist der präfrontale Kortex ein wesentliches Element in einem neuronalen System, welches unter Berücksichtigung

des gegebenen Kontextes ein situationskonformes und adäquates Verhalten generiert (Ramnani et al., 2004).

Der präfrontale Kortex (PFC) ist in drei Teile gegliedert: den orbitofrontalen, medialen und lateralen PFC. Weiterhin kann der laterale PFC in einen dorsolateralen (= DLPFC, BA 9/46) und einen ventrolateralen (= VLPFC, BA 44/45/47) Bereich eingeteilt werden (MacDonald et al., 2000; Wood et al., 2003). Während der orbitofrontale PFC vor allem mit Persönlichkeitseigenschaften und Emotionen in Verbindung gebracht wird, schreibt man dem dorsolateralen PFC durch bestehende wechselseitige Verbindungen zum Cingulum, den Basalganglien und dem prämotorischen Kortex eher kognitive Funktionen (spezifische Aufmerksamkeitsprozesse, Vorausplanen, problemorientiertes Denken und zielgerichtetes Handeln) zu. Darüber hinaus sind DLPFC und VLPFC an Prozessen des Arbeitsgedächtnisses beteiligt (D'Esposito et al., 2000; Posner und Presti, 1987; Ramnani et al., 2004).

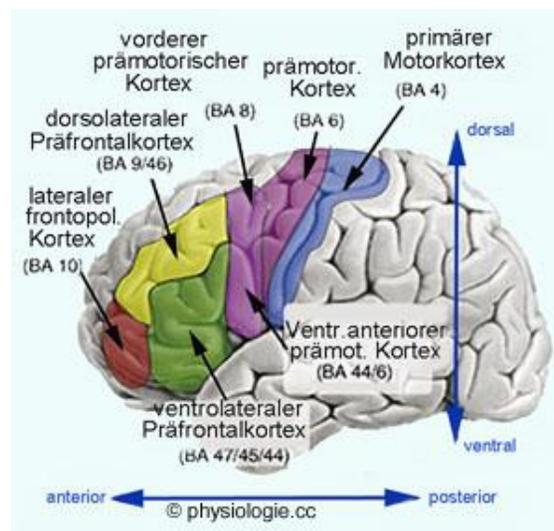


Abbildung 1.2: Rindengebiete des Frontalhirns; BA: Brodmann Areal; mit freundlicher Genehmigung von H. Hinghofer-Szalkay, URL: <http://physiologie.cc/XVI.4.htm>

1.2.2.4. Anteriorer Cingulärer Kortex (ACC)

Der anteriore cinguläre Kortex (ACC, BA 24) wird rostral (= zum vorderen Körperende hin) vom prälimbischen und infralimbischen Kortex begrenzt, kaudal (= unterhalb) davon befindet sich der rostrale cinguläre Kortex. Dorsal (= in Richtung des Hinterhaupts) des ACC befinden sich motorische Strukturen, ventral das Corpus callosum (Balken). Über Afferenzen und Efferenzen

liegt eine starke Vernetzung des ACC mit diversen kortikalen und subkortikalen Gehirnregionen sowie motorischen Arealen vor.

Als Teil des kortikolimbischen Systems (Benes, 2010), welches sich unter anderem aus dem ACC, der hippocampalen Formation sowie der Amygdala formt, spielt der ACC eine zentrale Rolle bei den Steuerungsschleifen von sensomotorischen, kognitiven und emotionalen Prozessen des menschlichen Gehirns. Zu nennen sind hier die Emotionsverarbeitung, die Selektion von Handlungen, Verhaltensanpassung und Ergebnisoptimierung, Antizipation, Neuheitsdetektion, Steuerung der Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis oder das Belohnungssystem (Bush et al., 2000; Bush et al., 2002; Ramnani et al., 2004).

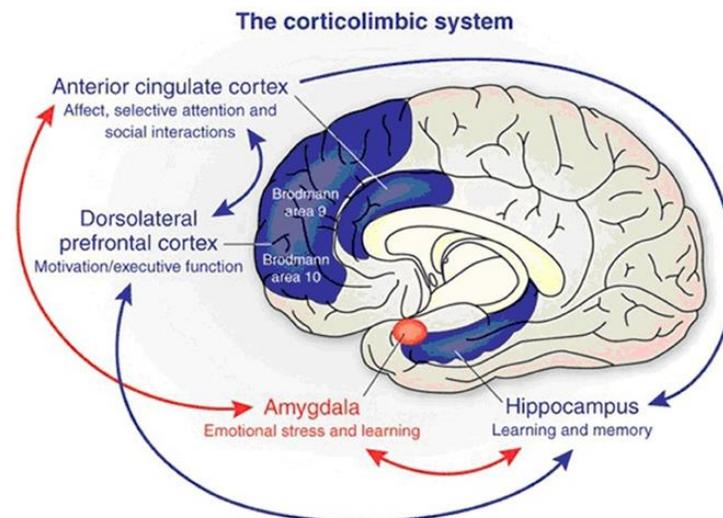


Abbildung 1.3: Kortikolimbische Interaktionen und Verarbeitungsschleifen; Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Neuropsychopharmacology, Benes, FM (2010): Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules

1.3. Real-time fMRT im Rückblick

In den letzten Jahren erlebte das real-time fMRT einen technischen Durchbruch. Verbesserte Technologien zum Datentransfer, gesteigerte Computerleistung, ausgefeiltere Algorithmen und schnellere MRT-Datenaquirierung machen eine Auswertung und Weiterverarbeitung von mittlerweile höchst komplexen fMRT-Datensätzen (nahezu) in Echtzeit möglich (Hinds et al., 2011).

Nachdem deCharms (2005) mit der ersten klinischen rtfMRT-Neurofeedback-Studie eine Art Pionierarbeit mit vielversprechenden Daten veröffentlichte, beschäftigten sich zunehmend Forschungsgruppen mit dieser Untersuchungsform der neurophysiologischen Prozesse (deCharms et al., 2005). Wie die Abbildung 1.4 zeigt, kam es ab etwa dem Jahr 2012 zu einer nahezu explosionsartigen Zunahme der Anzahl der Publikationen zum Thema Neurofeedback und den sich daraus ergebenden Behandlungsmöglichkeiten für verschiedene neurologisch-psychiatrische Erkrankungen. Die Abbildung zeigt, dass in den Jahren 2011-2012 nahezu die gleiche Anzahl von Publikationen [N = 73] veröffentlicht wurde wie in den vorausgegangenen zehn Jahren insgesamt [N = 75] (Sulzer et al., 2013).

Diese Entwicklung lässt ein vielversprechendes Potential und steigendes Interesse an der real-time Neurofeedback-Untersuchung in Klinik und Forschung vermuten.

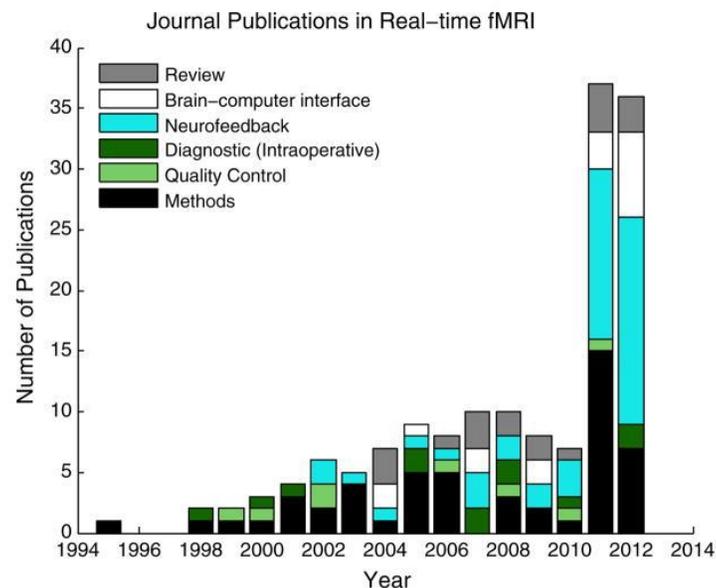


Abbildung 1.4: Anzahl der Publikationen zum Thema real-time fMRT, gesucht mittels Schlagwort „Real-time rtfMRT“ in Google Scholar, Art der Publikationen wurden entsprechend farbcodiert;
aus: Neuroimage, 67, Sulzer et al., Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. 386-399, 2013, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Die real-time fMRT-Untersuchung mittels Neurofeedback kann hilfreich für verschiedene Fragestellungen sein. Durch gezielte Beeinflussung der neuronalen Aktivität und zerebraler Verarbeitungsschleifen lassen sich neben motorischen Abläufen auch kognitive Verarbeitungsprozesse des Gehirns sowie Sprachprozession und Schmerzwahrnehmung beeinflussen (deCharms et al., 2005; Bray et al., 2007; Rota et al., 2008). Einige Autoren haben

ferner den Zusammenhang der neuronalen Beeinflussbarkeit und Emotionsverarbeitung untersucht (Caria et al., 2010; Posse et al., 2003; Rota et al., 2008). Klinische Anwendung findet die Methode unter anderem bei neurochirurgischen Eingriffen durch das prä- und intraoperative Ausfindigmachen funktionell bedeutsamer Hirnregionen (Hirsch et al., 2000; Schwindack et al., 2005).

Real-time fMRT Neurofeedback-Studien in der Neurowissenschaft

Ein wesentlicher Anteil der Studien beschäftigt sich mit der Beeinflussung der zerebralen Aktivität in neurowissenschaftlich bedeutsamen Hirnregionen (Caria et al., 2012; Weiskopf, 2012; Sulzer et al., 2013b). Verschiedene Autoren konnte zeigen, dass umschriebene zerebrale Zielregionen durch ein Neurofeedback-Training mittels BOLD-Sequenz moduliert werden können (Weiskopf et al., 2004; Sitaram et al., 2007; deCharms et al., 2005; Johnston et al., 2010).

Im Fokus der Untersuchungen stehen hierbei insbesondere Hirnareale, die neurowissenschaftlich mit der Verarbeitung von Affekten und Affektregulation, Motivation sowie Handlungsplanung in Zusammenhang gebracht werden. Darunter fallen unter anderem

- die Insula (Caria et al., 2010; Lawrence et al., 2014; Emmert et al., 2014),
- die Amygdala (Zotev et al., 2011; Young et al., 2014),
- der präfrontale Kortex (Rota et al., 2009),
- der anteriore cinguläre Kortex (Emmert et al., 2014; Li et al., 2013; Hartwell et al., 2013),
- der Motorkortex (deCharms et al., 2004),
- sensorische Areale (Yoo et al., 2006) sowie
- der inferiore frontale Kortex (Rota et al., 2009; Kirsch et al., 2015).

Neben Untersuchungen, in denen bei gesunden Probanden eine erfolgreiche Regulation der BOLD-Aktivität in den Zielregionen erreicht wird (Caria et al., 2010; Johnston et al., 2010, 2011; Zotev et al., 2011) liegen auch Studien für verschiedene Krankheitsbilder vor:

Das Anwendungsgebiet bei erkrankten Patienten reicht unter anderem von Depressionen (Linden et al., 2012; Young et al., 2014; Yoan et al., 2014) über Schizophrenie (Ruiz et al., 2013) sowie Parkinson (Subramanian et al., 2011) bis hin zu Affektregulationsstörungen (Sitaram et al., 2011) und ADHS im Kindes- bzw. Erwachsenenalter (Duric et al., 2012).

Eine Studie von deCharms und Kollegen (2005) konnte zeigen, dass durch Neurofeedback-Training mittels fMRT innerhalb von 6 Monaten eine Reduktion der Symptome bei chronischen Schmerzen erreicht werden konnte (deCharms et al., 2005). Subramanian und

Kollegen (2011) stellten den Benefit des Neurofeedback-Trainings in Form einer deutlichen Verbesserung von fließenden Bewegungen bei Morbus Parkinson dar (Subramanian et al., 2011).

Sherwood und Kollegen (2015) untersuchten, inwiefern mittels rtfMRT eine positive Beeinflussung der kognitiven Funktionen des Gehirns erfolgen kann. Ziel war die willentliche Beeinflussung der Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Neben der Neurofeedback-Gruppe führte eine Kontrollgruppe dieselben Untersuchungen, jedoch außerhalb des MRTs und ohne Neurofeedback, durch. Die Neurofeedback-Gruppe zeigte eine signifikante Steigerung der Fähigkeit zur Regulation in der Zielregion, während der genannte Effekt in der Kontrollgruppe ausblieb, die neuronalen Veränderungen gingen einher mit einer Verbesserung im Bereich der Kognition (Sherwood et al., 2015).

Neben Neurofeedback-Studien mit nur einer Probandengruppe steigt auch die Anzahl an Studien, die neben der real-Gruppe eine sham-Probandengruppe mit unspezifischem oder falschem Feedback untersuchen (deCharms et al., 2005; Rota et al., 2009; Caria et al., 2010). Dabei unterliegt die Abwägung von sham-Feedback versus keinem Feedback in der Kontrollgruppe aktuellen Diskussionen.

Caria und Kollegen (2011) fanden heraus, dass in ihren Untersuchungen die Kontrollgruppe keine vergleichbar guten Effekte wie die verum-Gruppe, die echtes Feedback erhielt, erzielen konnte und somit keine oder nur ein niedrigeres Niveau der Regulation der Aktivität in den Zielregionen erreicht werden konnte (Caria et al., 2011).

Ergänzend hierzu zeigten Hartwell und Kollegen (2015) in ihrer Studie mit nikotinabhängigen Patienten, dass es in der Neurofeedback-Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der BOLD-Aktivität und des subjektiven Ansprechens auf nikotin-assoziierte Reize im Vergleich zur Kontrollgruppe kam (Hartwell et al., 2015). Auch die Arbeitsgruppe um deCharms stellte dar, dass es bei Vorliegen eines falschen Feedbacks zu einer verringerten Antwort der BOLD-Sequenz in der Zielregion kommt (deCharms et al., 2004, 2007).

Weiterführend zeigten Johnson und Kollegen (2012) bei ihren rtfMRT-Untersuchungen des prämotorischen Kortex, dass bessere Ergebnisse durch intermittierendes anstatt kontinuierliches Feedback erzielt werden konnten. Zudem wurde beschrieben, dass echtes dem falschen Feedback überlegen war, falsches Feedback zur vermehrten Aktivierung in den außerhalb der Zielregion befindlichen Gehirnarealen führt und falsches Feedback ferner zu Frustration, Demotivation, verstärkten negativen Emotionen sowie erhöhter Belastung für die Folgeuntersuchungen führte (Johnson et al., 2012).

Den genannten Ergebnissen entgegen steht eine Studie von Arnold und Kollegen (2013). Bei ihrer Untersuchung von ADHS-Patienten zeigte sich, dass ein echtes Neurofeedback dem sham-Neurofeedback nicht überlegen war (Arnold et al., 2013).

Ebenso konnte in Studien gezeigt werden, dass neben einer erfolgreichen Regulation der zerebralen Zielregionen eine signifikante Erhöhung der funktionellen Konnektivität zwischen den interagierenden Netzwerken mit der Amygdala möglich ist (Zotev et al., 2011, 2013). Vermutlich werden also durch eine gezielte zerebrale Einflussnahme nicht nur lokale Veränderungen initiiert, sondern, im Rahmen der funktionellen Plastizität des Gehirns, auch weitere integrative Netzwerke verändert (LaConte et al., 2011). Dies führt zu der Annahme, dass die Reichweite und die integrativen Prozesse der real-time fMRT-Untersuchung weitaus komplexer sind als bislang angenommen.

Caria und Kollegen (2010) haben sich mit emotionalen sowie kognitiven Veränderungen und Bewertungen im Zuge des Neurofeedback-Trainings befasst und führten eine Studie mit einer verum-Probandengruppe (erhielten echtes Feedback), einer sham-Probandengruppe (erhielten falsches Feedback) und einer Probandengruppe ohne Feedback durch. Die Studie ergab eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg des BOLD-Signals in der Zielregion (anteriore Insula) und einer verstärkten negativen Bewertung der präsentierten aversiven Stimuli. Dabei zeigte sich, dass je stärker die BOLD-Aktivierung ausfiel, desto negativer auch die aversiven Bilder bewertet wurden. Ein identischer Effekt ließ sich weder in der Kontrollgruppe mit sham-Feedback noch in der Gruppe ohne Neurofeedback nachweisen (Caria et al., 2010, 2011).

Da sich die Datenlage der fMRT-Untersuchung bei Erwachsenen recht vielversprechend zeigt beleuchten jüngste Arbeiten auch einen Einsatz des fMRTs bei den kognitiven und emotionsregulatorischen Netzwerken von Kindern und Jugendlichen zur Prävention von psychiatrischen Erkrankungen. Kadosh und Kollegen (2015) untersuchten hierzu eine Gruppe von 7 bis 16-jährigen Kindern und Jugendlichen zur Regulation der beidseitigen Insulae. Es konnte bei allen Probanden eine willentlich gesteigerte Aktivierung nachgewiesen werden (Kadosh et al., 2015). Hinsichtlich der zugrunde liegenden neurokognitiven Grundlagen zeigte sich außerdem, dass sich während der Aktivierungs-Trials der Informationsfluss in Regionen des neurokognitiven Netzwerkes (Amygdala, Insula, mittlerer cingulärer Kortex sowie supplementär motorischer Kortex und inferiorer Parietallappen) steigerte. Umgekehrt zeigte sich dieser Effekt bei Herabregulation der Aktivität in der Zielregion wieder rückläufig (Kadosh et al., 2015).

Craving-assozierte real-time fMRT Neurofeedback-Studien

Das real-time fMRT Neurofeedback-Training ist wichtiger Bestandteil der Studien, die sich mit dem Thema Craving, also dem Verlangen nach der Substanz, befassen.

Li und Kollegen (2013) konnten zeigen, dass Raucher durch das Neurofeedback-Training eine signifikante Reduktion sowohl ihrer erhöhten neuronalen Aktivität im ACC als auch ihres eigenen, subjektiven Verlangens nach Nikotin (Craving) erreichen konnten. Diese beiden Parameter korrelierten zudem signifikant (Li et al., 2013).

Hanlon und Kollegen (2013) befassten sich mit den qualitativen Unterschieden verschiedener Zielregionen. Die Autoren fanden heraus, dass Feedback aus dem ACC erfolgreicher erscheint als Feedback aus dem medialen präfrontalen Kortex. Dabei zeigte sich eine Assoziation der Aktivität des ventralen ACCs mit der Ausbildung des Cravings. Folglich ist naheliegend, dass sowohl die Aktivität im ACC als auch das Craving durch das Neurofeedback-Training beeinflussbar ist. Außerdem konnten die Probanden über verschiedene Untersuchungstage hinweg die positiven Veränderungen des Trainings beibehalten, wobei der größte Erfolg des Trainings während des dritten Untersuchungstages im MRT erzielt werden konnte (Hanlon et al., 2013).

Der größte Nutzen des real-time fMRT Neurofeedback-Trainings zeigt sich bei Alkoholpatienten, analog zu anderen Suchterkrankungen, beim Erlernen von Maßnahmen zur Reduktion der Aktivität craving-assoziierter Regionen und Netzwerke und der Fähigkeit, das Verlangen des Patienten nach der Substanz zu mindern (Hartwell et al., 2015).

In aktuellen Studien werden insbesondere Anteile des Belohnungssystems wie das ventrale Striatum als neurobiologische Grundlage für das Craving von Suchtpatienten gehandelt (Kirsch et al. 2015). Kirsch und Kollegen (2015) führten eine bildgebende Studie mit alkoholkonsumierenden, jedoch klinisch nicht abhängigen Probanden durch. Neben der Probandengruppe, die ein echtes Neurofeedback erhielt, gab es eine Kontrollgruppe, die das Feedback eines anderen Teilnehmers präsentiert bekam sowie eine Untersuchungsgruppe ohne Neurofeedback-Präsentation. Die Autoren konnten zeigen, dass bei Präsentation alkohol-assoziierter Cues (= Hinweisreize) eine signifikante Herabregulation der Aktivität der striatalen Region bei den Patienten, die ein echtes Feedback erhielten, stattfand. Ebenso konnte ausschließlich diese Gruppe die genannte Modulation auch ohne Neurofeedback erreichen. Beide Kontrollgruppen zeigten keine entsprechenden Ergebnisse. In der Kontrollgruppe ohne Feedback wurde zudem ein erhöhtes subjektives Craving nachgewiesen, in den beiden Neurofeedback-Gruppen konnte ein unverändertes Craving nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen dem subjektiven Craving und der Aktivität im ventralen Striatum ließ sich, anders als in bisherigen Studien gezeigt (Kuhn et al., 2011), allerdings nicht nachweisen. Dies

erklären die Autoren mit dem Phänomen, dass die untersuchten Probanden keine klinische Alkoholabhängigkeit, sondern lediglich einen vermehrten sozialen Konsum aufwiesen und so das zu erwartende Craving vermutlich ebenso geringer als im Falle klinischer Alkoholabhängigkeit ausfiel (Kirsch et al., 2015).

Dass die Aktivität der striatalen Region durch Präsentation alkohol-assoziiertes Hinweisreize veränderbar ist und für das Rückfallrisiko sowie Craving der Patienten eine Rolle spielt, lassen auch Arbeiten anderer Forschungsgruppen vermuten (Schacht et al., 2013; Grusser et al., 2004; Myrick et al., 2004; Kuhn et al., 2011).

Neben der Untersuchung der striatalen Regionen werden in real-time fMRT-Neurofeedback-Studien bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit auch weitere neuroregulatorische Netzwerke betrachtet. Besonders Untersuchungen der bereits genannten Regionen der Insula, des präfrontalen Kortex sowie des anterioren cingulären Kortex (Caria et al., 2010; Rota et al., 2009; Emmert et al., 2014) weisen vielversprechende Ansätze in real-time fMRT-Neurofeedback-Studien auf und sollen auch in der vorliegenden Studie hinsichtlich der Entstehung und der Beeinflussbarkeit des Cravings bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht werden.

2. Fragestellung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob Patienten mit Alkoholabhängigkeit während einer stationären Entzugsbehandlung mit Hilfe dreimaliger rtfMRT-Sitzungen erlernen können, die eigene neuronale Aktivität in suchtassoziierten Hirnarealen zu regulieren und damit ihr Verlangen nach der Substanz (= Craving) zu vermindern.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass sich die Studienlage der Anwendung von real-time fMRT in anderen Suchtbereichen, insbesondere bei Nikotinabusus, zunehmend verdichtet und sich positiv hinsichtlich eines möglichen Therapieansatzes mittels rtfMRT ausspricht. Bei in der vorliegenden Studie noch geringen Fallzahlen soll der Testumfang in nachfolgenden Studien erweitert und so eine Aussage über die Umsetzbarkeit und den Nutzen einer langfristigen Integration des real-time fMRT-Neurofeedbacks als Ergänzung eines konventionellen Therapie-regimes bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit getroffen werden.

Um dies zu erreichen, wurde eine prospektive Kohortenstudie an erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die sich in einer stationären qualifizierten Entzugsbehandlung befanden, durchgeführt. Der langfristige Therapieerfolg im Sinne eines Stopps des Alkoholkonsums oder das Eintreten eines Rückfalls wurde im Rahmen von Drei- und Sechs-Monats- sowie Ein-Jahres-Follow Up Befragungen reevaluiert.

Daraus ergaben sich nachstehende Fragestellungen und Hypothesen:

Fragestellungen:

1. Können Patienten mit Alkoholabhängigkeit die als Korrelat des Cravings verstandene BOLD-Reaktion in suchtassoziierten Hirnregionen beeinflussen?
2. Ergeben sich anhand der Patientenergebnisse am ersten Untersuchungstag bereits erste Hinweise auf die Rückfallwahrscheinlichkeit der Probanden im Verlauf?
3. Führt die Ergänzung der standardisierten Therapie der Alkoholabhängigkeit um das real-time fMRT-Neurofeedback-Training zu einem Mehrgewinn für die Patienten und verbessert sie ihr langfristiges Outcome hinsichtlich der Dauer der Alkoholabstinenz?

Hypothesen:

Hypothese 1

Die Fähigkeit zur Regulation der BOLD-Reaktion in craving-assoziierten zerebralen Regionen kann von Patienten mit Alkoholabhängigkeit erlernt werden.

Hypothese 2

Im gesamten Untersuchungszeitraum nicht rückfällig gewordene Patienten zeigen bereits am ersten Untersuchungstag ein besseres Ergebnis im Sinne einer geringeren neuronalen Aktivität in den Zielregionen als Patienten, die rückfällig wurden.

Hypothese 3

Die zusätzliche Therapie des real-time fMRT-Trainings im Rahmen einer standardisierten Therapie bei an Alkoholabhängigkeit erkrankten Patienten führt zu einem verbesserten Outcome hinsichtlich der alkoholabszinenten Phase der Patienten.

3. Material und Methoden

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt das Forschungsvorhaben, welches im Sinne der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Jeder Studienteilnehmer wurde über die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Ebenso wurde besprochen, dass die Teilnahme widerrufbar und ein Rücktritt jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist.

3.1. Beschreibung der Stichprobe

3.1.1. Demographische Angaben

Untersucht wurden insgesamt 18 Patienten, davon fünf weibliche und 13 männliche Personen. Ein männlicher Proband musste aufgrund einer strukturellen anatomischen Veränderung des Gehirns aus der Studie ausgeschlossen werden. Das Patientenalter lag zwischen 21 und 65 Jahren, im Durchschnitt bei 45,06 Jahren ($SD \pm 14,01$).

Die Patienten wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München rekrutiert. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der stationären qualifizierten Entzugsbehandlung. Während des zweiten und dritten Messtermins waren die Patienten weiterhin stationär oder tagesklinisch an die Klinik angebunden, bereits nach Hause entlassen oder befanden sich in einer Anschlussheilbehandlung sowie Langzeittherapie und erschienen eigenständig zu den Messterminen.

In der Auswertung berücksichtigt wurden letztendlich Datensätze von 12 männlichen und fünf weiblichen Probanden. Anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens wurden die Probanden über die Studie und die durchgeführten Untersuchungen informiert, ein demographischer Fragebogen wurde vor dem Experiment ausgefüllt [siehe Anhang]. Alle Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro je Untersuchungstag.

3.1.2. Auswahl der Stichprobe

Voraussetzung für die Studienteilnahme war die stationäre Aufnahme des Patienten auf Grund der ICD-10 Diagnose eines Alkoholabhängigkeitssyndroms (F10.2).

Ausschlusskriterien lagen vor, wenn sich die Patienten zusätzlich zur Alkoholabhängigkeit wegen einer weiteren Suchterkrankung in Behandlung befanden. Außerdem wurden ausschließlich Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren in die Studie aufgenommen. Weitere Auswahlkriterien waren das Nicht-Vorliegen von neurologischen und/ oder anderer psychiatrischer Erkrankungen sowie ZNS-Erkrankungen. Hatten Patienten einen Herzschrittmacher oder

magnetisierbare Metallteile im Körper (z.B. magnetisierbare Implantate, Metallclips, Metallprothesen, Piercings, ältere Tätowierungen, Cochleaimplantate, Spirale zur Empfängnisverhütung) war eine Messung im MRT-Gerät ebenfalls nicht möglich. Weiterhin wurden Patienten mit Klaustrophobie, schwerer internistischer Erkrankung, maligner Erkrankung oder dem Vorliegen einer Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit nicht in die Studie aufgenommen.

Geschlecht	
Männlich	13
Weiblich	5
Muttersprache	
Deutsch	14
Andere Sprache	3
Durchschnittliches Alter (in Jahren)	45,06
Höchster Schulabschluss	
Abitur / Fachabitur	6
Realschule / Mittlere Reife	5
Volks- / Hauptschule	6
Sonderschule	0
Kein Schulabschluß	0
Berufsausbildung	
Hochschule/ Fachhochschule	2
Meister / Fachschule	2
Lehre / Ausbildung	11
Im Studium	0
In der Ausbildung	1
Keine formale Berufsausbildung	1

Tabelle 3.1: Demographische Angaben der Studienteilnehmer

Alle 17 Studienteilnehmer erschienen zum ersten Messtermin, 14 zum zweiten und 13 zum dritten Termin. Vier Patienten wurden im Verlauf des drei- bis vierwöchigen Untersuchungszeitraums im Sinne eines erneuten Alkoholkonsums oder einer wiederholten stationären Aufnahme rückfällig.

3.1.3. Follow Up

Im Follow Up wurden die eingeschlossenen 17 Patienten nach drei und sechs Monaten sowie einem Jahr erneut telefonisch kontaktiert. Konnten beim Drei-Monats-Follow Up noch alle Patienten telefonisch erreicht werden, so war jedoch ein Patient beim Sechs-Monats- und Ein-Jahres-Follow Up aufgrund eines geänderten Telefonanschlusses nicht mehr zu befragen.

Bei der Follow Up-Befragung bewerteten die Probanden zum einen die Wichtigkeit der real-time fMRT Messungen für ihre Therapie, zum anderen wurden ihr Suchtdruck, die aktuelle Neigung zum Alkohol, ihr subjektives Empfinden sowie der Erfolg des stationären Aufenthalts und Entzugs bzw. etwaige Rückfallereignisse erfragt.

3.2. Methodik

3.2.1. fMRT-Untersuchung

3.2.1.1. Grundprinzip der Magnet-Resonanz-Tomographie

Das Grundprinzip der Magnetresonanztomographie (MRT) wird erstmalig von Bloch et al. (1949) bzw. Percell et al. (1946) beschrieben und behandelt das Magnetresonanzphänomen, welches auf der Magnetisierbarkeit des menschlichen Körpers beruht. Voraussetzung für die Erzeugung eines MR-Bildes ist das Vorhandensein von Kernen von Wasserstoffatomen (H^+). Als häufigstes Element des menschlichen Körpers weisen sie das größte magnetische Moment auf. Entscheidend für die Nutzung der Wasserstoffkerne im MRT ist die besondere physikalische Eigenschaft des Spins, welcher den Eigendrehimpuls von Atomkernen um ihre Längsachse beschreibt. Dieser bewirkt ein kleines magnetisches Dipolmoment. Die außerhalb eines Magnetfelds frei und ungerichtet vorliegenden Protonen richten die Dipolmomente bei Einbringung in ein induziertes Magnetfeld (MRT) bevorzugt parallel zur Feldrichtung aus.

Wird ein Hochfrequenzimpuls senkrecht zum statischen Magnetfeld eingestrahlt stört dies den Gleichgewichtszustand der Protonen und es erfolgt eine sofortige Ausrichtungsänderung der vormals parallel-gerichteten Spins. Sobald der Impuls stoppt, relaxieren sich die Protonen und gelangen in ihren ursprünglichen Zustand zurück. Die von den Protonen absorbierte Energie wird wieder an die Umgebung abgegeben; dies kann als Magnetresonanz-Signal gemessen werden. Da die Ausrichtung der Protonen unterschiedlich schnell erfolgt ist eine Darstellung verschiedener Materialien möglich.

Weiterverarbeitung des MR-Signals

Die Informationen aus den elektromagnetischen Schwingungen werden dann von einem Computer decodiert und verarbeitet, es entsteht ein zwei- oder dreidimensionales Schichtbild bestehend aus zum Beispiel 512×512 oder 256×256 Bildpunkten. Jeder Bildpunkt entspricht dem Grad der Magnetisierung eines Volumenelementes (sog. Voxel = 1 mm^3). Der letzte Schritt der Verarbeitung eines MR-Signales ist die Zuordnung eines Grauwertes zu dem Messwert auf dem Monitor wodurch Kontraste in MR-Bildern dargestellt werden.

Echo-Planar-Imaging Methode (EPI)

Wesentlich zur Verbesserung der örtlichen und zeitlichen Auflösung bei funktionellen MRT-Aufnahmen trägt die sogenannte Echoplanare Sequenz (EPI = Echo planar imaging) bei (Stehling et al., 1991). Eine sehr kurze Aufnahmezeit ermöglicht die Reduktion von

Bewegungsartefakten und somit eine deutliche Besserung der Bildqualität. Nachteilig ist jedoch der fehlende Ausgleich von Feldinhomogenität und ein T2*-Signalabfall (Weishaupt et al., 2001).

3.2.1.2. Real-time fMRT

Die real-time funktionelle MRT-Untersuchung (= rtfMRT) erlaubt die Darstellung funktioneller Aktivität einzelner Hirnareale, welche der Stoffwechselaktivität der biologischen Region entspricht. Bereits Roy & Sherrington (1890) postulierten, dass metabolisch aktives Nervengewebe sowie eine gesteigerte Aktivität der Neuronen an einen erhöhten Energiebedarf gekoppelt ist. Dieser wird durch die Umwandlung von ADP in ATP gedeckt und geht mit einem hierfür benötigten erhöhten Sauerstoffbedarf einher. Lokale pH- und Kaliumkonzentrationsänderungen führen zur Dilatation umliegender Kapillaren, wodurch sich der Flusswiderstand erniedrigt und entsprechende Gewebe verstärkt mit sauerstoffreichem Blut perfundiert werden.

Dieses Phänomen macht sich die rtfMRT zunutze, da lokale Schwankungen der Sauerstoffkonzentration somit Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität in den untersuchten Geweben zulassen. Da die zu detektierenden Signalunterschiede in der fMRT-Untersuchung sehr gering sind, sind große Feldstärken der MRT-Geräte, z.B. 3 Tesla (im Gegensatz zu herkömmlichen 1,5 Tesla MRT-Geräten), üblich.

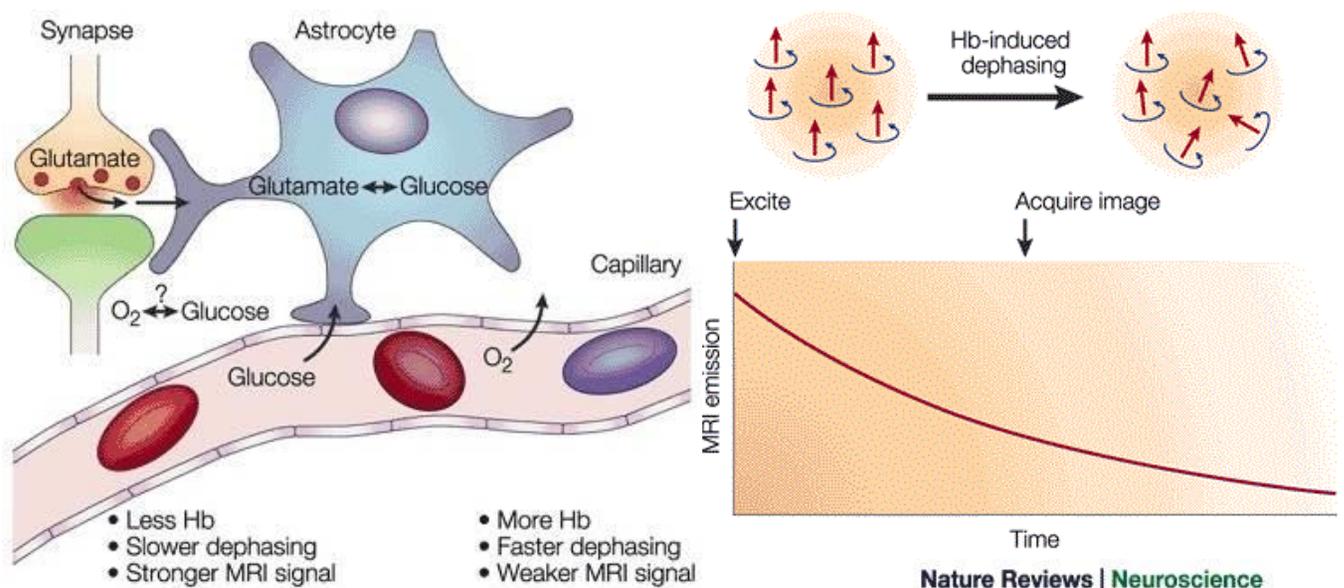


Abbildung 3.1: O₂ fMRT: Physiologie der BOLD-Reaktion. Interaktion der Nervenzellaktivität eines Astrozyten (engl. astrocyte) mit Glukose und Sauerstoff, Auswirkung auf das MR-Signal; Abdruck und Anpassung mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Neuroscience, Heeger, DJ. & Ress, D.: What does fMRI tell us about neuronal activity?, 2002; 3 (2): 142-151. doi: 10.1038/nrn730

Die erste real-time fMRT-Untersuchung wurde von Cox und Kollegen beschrieben (Cox et al., 1995). Als spezielle Form des Biofeedbacks bietet Neurofeedback die Möglichkeit zur gezielten Rückmeldung der neuronalen Aktivität einer bestimmten Hirnregion (Weiskopf et al., 2004b).

Die Besonderheit der real-time funktionellen Magnetresonanztomographie ist die Möglichkeit der Messung, Analyse und anschließender, nahezu in Echtzeit (real-time) ablaufender, Präsentation der neuronalen Aktivität (Feedback) eines Patienten (Hartwell et al., 2013). Technische Neuerungen und Fortschritte (insbesondere hinsichtlich des Anwendungsgebietes, der Geschwindigkeit und der Sensitivität der Untersuchung) machen eine unmittelbare Analyse der gemessenen funktionellen Daten mit direkter Rückmeldung derselben an den im MRT liegenden Patienten möglich (Weiskopf, 2012; Hartwell et al., 2013a). Hierdurch wird die direkte Einflussnahme auf die neuronale Aktivität durch den Probanden mit sofortiger Rückmeldung über den jeweiligen Erfolg ermöglicht.

Auf Basis dessen kann untersucht werden, inwiefern eine Veränderung der neuronalen Aktivität mit einer Verhaltensänderung der Probanden einhergeht (Weiskopf, 2012).

BOLD Sequenz (EPI)

Als wissenschaftliche Grundlage der BOLD Sequenz (= blood oxygen-level dependent) dient die Arbeit von Ogawa et al. aus dem Jahr 1990. Diese postuliert die Nutzung des zerebralen Blutflusses als endogenes Kontrastmittel in der MR-Diagnostik aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften, die sauerstoffreiches (= oxygeniertes) und sauerstoffarmes (= desoxygeniertes) Hämoglobin aufgrund ihres Bindungsverhaltens des O₂-Eisenatoms aufweisen.

Eine hohe neuronale Aktivität führt, einhergehend mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf, zu einem reflektorisch erhöhten Blutfluss – der Anteil des oxygenierten Hämoglobins im Blut steigt. Zeitgleich kommt es zur Abnahme des Desoxyhämoglobins. Während Oxyhämoglobin die gleiche Suszeptibilität (= Aufnahmefähigkeit) wie das umliegende Hirngewebe besitzt, erhöht Desoxyhämoglobin durch seine paramagnetische Eigenschaft die Suszeptibilität des Blutes. In der Gefäßumgebung entwickelt sich ein lokaler Magnetfeldgradient, welcher in Form einer messbaren Signaldifferenz als BOLD-Kontrast bezeichnet wird (Ogawa, Lee, Nayak & Glynn, 1990b).

Dieses Konzept bietet die Möglichkeit für die fMRT mittels BOLD-Kontrast die neuronale Aktivität durch die jeweiligen lokalen hämodynamischen Korrelate (= Durchblutungsveränderungen) zu visualisieren (Inetdres II, Crelier & Järman, 2004).

Brain Impulse Response

Um das optimale Paradigma für das Studiendesign zu finden muss auf verschiedene Prozesse bei der Auswahl der Anzahl der Stimuli und Kategorien Rücksicht genommen werden. Im vorliegenden Experiment werden die Stimuli (Sequenz mit alkohol-assoziierten Bildern) in Blöcken gebündelt und alternierend zu Blöcken neutraler Reize präsentiert. Da die Bilder schneller aufeinander folgen, als sich die BOLD-Signal-Änderung vollständig zurückbilden kann, kommt es zu einer linearen Addition der BOLD-Verlaufskurven (Bruckner, 1998). Es ergibt sich die sogenannte Kurve der hämodynamischen Antwort (Brühl, 2015). Dabei erfolgt zu Beginn der neuronalen Aktivität ein kurzfristiger, geringfügiger Abfall im MR-Signal. Nach ca. 5-6 Sekunden ist das Maximum der Kurve in Form eines Höhepunktes oder Plateaus (habituiertes statisches Signal) erreicht. In der letzten Phase des Brain Impulse Response kehrt das Signal, etwa 12 bis 15 Sekunden nach der initialen Erregung, auf Baseline-Niveau zurück (Brühl, 2015; Logothetis et al., 2001). Anschließend wird das gemessene BOLD-Signal mit dem BOLD-Signal der Ruhebedingung verglichen.

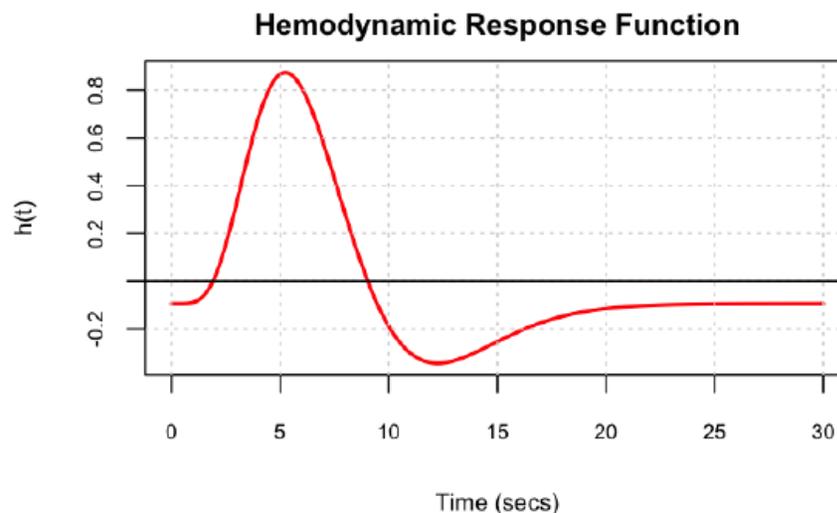


Abbildung 3.2: Funktionskurve der hämodynamischen Antwort; aus: A. Stocco (2014): Coordinate-Based Meta-Analysis of fMRI Studies with R. *The R Journal*. 2014; 2(6): 5-15; mit freundlicher Genehmigung von A. Stocco

3.2.1.3. Versuchsaufbau des MRTs

Die rtfMRT-Messdaten wurden mit einem Philips Ingenia MRT Gerät im Institut für klinische Radiologie der LMU München, Campus Innenstadt, erhoben. Das Philips Ingenia MRT baut mit einer Feldstärke von 3,0 Tesla ein magnetisches Wechselfeld auf.

Der Patient platziert sich auf der Liege des Gerätes und wurde bis zum Oberkörper in das MRT gefahren, der Kopf wurde in eine Kopfspule eingebracht, die Ohren mit einem MR-tauglichen Kopfhörersystem geschützt. Über einen im Sichtfeld des Patienten oberhalb der Spule angebrachten 90-Grad-Spiegel konnte ein am Kopfteil des MRTs stehender Bildschirm für den Patienten sichtbar gemacht werden. Hierüber konnte der Patient während der Untersuchung die Bildsequenzen sowie den Feedbackbalken sehen.

Daneben wurden während der Untersuchung physiologischen Daten (Sauerstoffsättigung, Puls und Atemfrequenz) mittels Pulsoxymeter sowie Brustgurt erhoben und aufgezeichnet.



Abbildung 3.3: Magnetresonanztomograph mit Versuchsaufbau für real-time fMRT Messung; Philips, Ingenia; mit freundlicher Genehmigung von Frank Lübke

3.2.1.4. Einweisung der Patienten

Während der fMRT Untersuchung betrachtete der Patient die blockweise gezeigten neutralen und alkoholassoziierten Bilder (sog. Cues = visuelle Reize). Während im baseline-Durchgang die Präsentation der Bilder zur Festlegung einer durch ein erhöhtes BOLD-Signal dargestellten funktionellen ROI (= Region of Interest) erfolgt, wird in den drei darauffolgenden Neurofeedbackdurchgängen ein Feedbackbalken in Form eines Thermometers auf den Monitor zugeschaltet. Hierdurch erhält der Patient unmittelbares Feedback über die in einem zuvor definierten Areal (= ROI) vorliegende und via BOLD-Sequenz gemessene Hirnaktivität.

Der Patient sollte nun versuchen mithilfe einer individuellen Strategie (kognitive Anstrengung, z.B. rückwärts zählen, Visualisieren schöner Erinnerungen mit Freunden/ Familie, etc.) eine Beeinflussung des Feedbackbalkens zu erreichen, sodass bei einem Anstieg des Thermometers (= positives Ansprechen auf den visuellen Reiz Alkohol und erhöhte Aktivität in den Zielregionen) eine entsprechende aktive Gegenregulation durch den Patienten erfolgen kann. Ziel war es, den Ausschlag der neuronalen Aktivität in der Zielregion während der suchtaffoziierten Cues möglichst niedrig zu halten.

Welche Technik für die Hinabregulation der suchtaffoziierten Hirnareale angewandt wurde war für jeden Patienten frei wählbar und konnte bei ausbleibendem Erfolg jederzeit verändert werden. Vorab erhielten die Patienten die Information bezüglich der Latenzzeit von 2 bis 3 Sekunden, mit der das Neurofeedback aufgrund der komplexen neurologischen und technischen Weiterleitung der zerebralen O₂-Veränderung am Untersuchungsbildschirm erscheint. Daher sollten angewandte Techniken zumindest für mehrere Sekunden getestet werden bevor ein Wechsel auf andere Methoden bei vermeintlichem Misserfolg erfolgt.

Ebenso wurden die Patienten darauf hingewiesen, dass die Untersuchung mit einer mentalen Anstrengung verbunden ist und sich ein am Feedback-Thermometer sichtbarer Erfolg möglicherweise erst nach einigen Versuchen zeigt.

3.2.1.5. Versuchsablauf und Studienparadigma

Das Studiendesign sieht für jeden Patienten die Durchführung von vier fMRT-Messungen (1 x baseline Scan zur Festlegung der funktionellen Region of Interest („localizer“) + 3 x Neurofeedback) je Untersuchungstag vor. Bei insgesamt drei Untersuchungstagen im Abstand von jeweils einer, in Ausnahmefällen von zwei Wochen, sollten je Patient neun Neurofeedback-Datensätze erstellt werden. Zudem wurden je Untersuchungstag zwei Ruhenetzwerk-Sequenzen sowie eine anatomische T1w-Sequenz erstellt.

3. Material und Methoden

Die Bildabfolgen, die den Patienten in der baseline-Messung und den Neurofeedback-durchgängen präsentiert wurden, wurden mittels des Programms PsychoPy (Pierce, 2007) erstellt. Das Paradigma bestand aus hintereinander geschalteten, alternierenden Blöcken zu je 40 neutralen und 40 alkoholassoziierten Bildern (z.B. gefüllte Biergläser, Wein, Spirituosen). Insgesamt wurden fünf neutrale und vier alkoholassoziierte Blöcke im Wechsel präsentiert, wobei je Block (40 Sekunden) die Gesamtzahl von 20 Bildern (à 1 Sekunde) jeweils einmal wiederholt wurde.

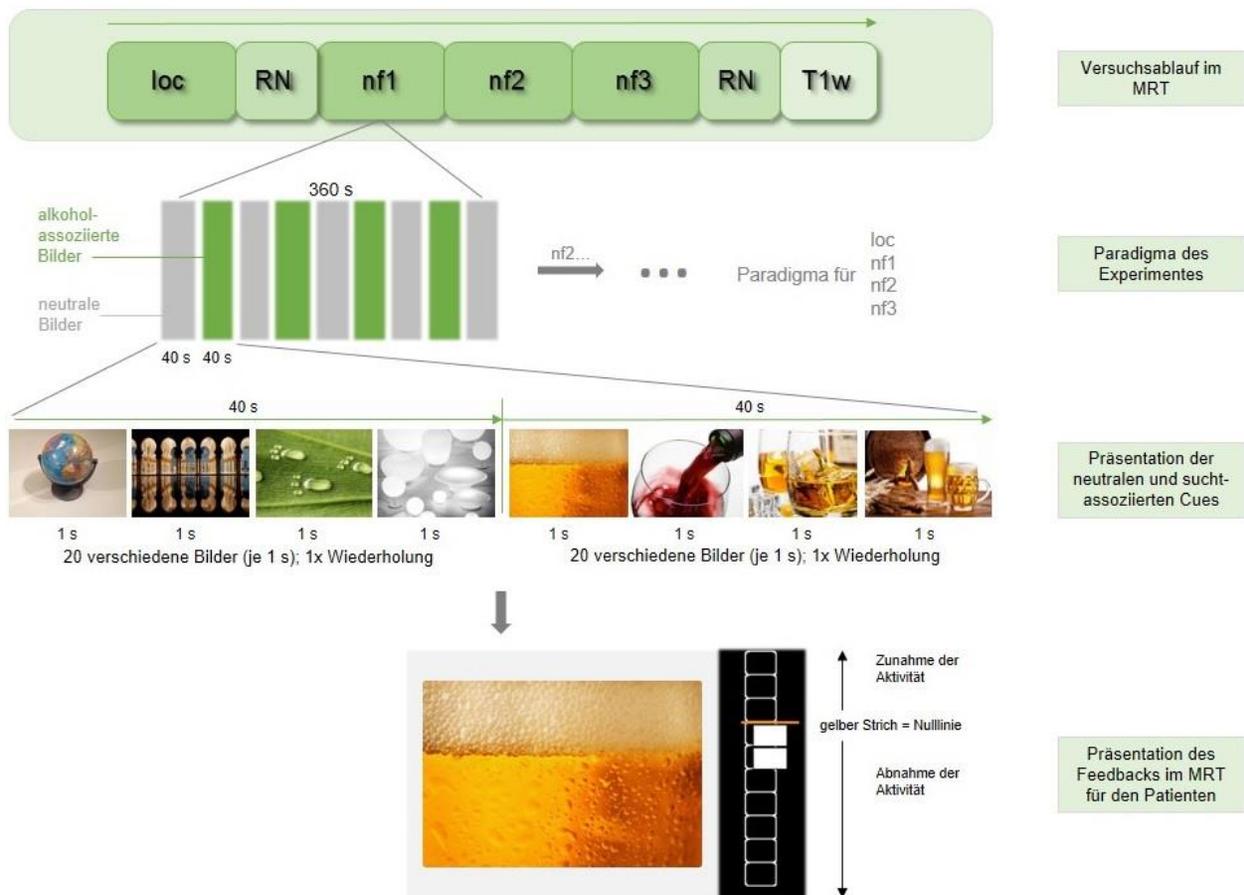


Abbildung 3.4: Studiendesign, Paradigma des Experimentes und Versuchsablauf; erstellt von J. Konrad
loc ("localizer"): baseline-Messung, *RN*: Ruhenetzwerk, *nf1/2/3*: Neurofeedback 1/2/3, *T1w*: anatomische T1-Sequenz, *Cues*: Hinweisreize

Für die Aufnahme der funktionellen Datensätze mittels T2*-gewichteter Echo Planar Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) galten folgende Parameter:

TR = 2000 ms, TE = 35 ms, Anzahl der Schichten: 25, Schichtdicke: 4 mm, Größe in x-/y-Richtung: 128 mm, Voxelgröße: 3 x 3 x 4 mm, Anzahl der Scans: 185, Anzahl der zu Beginn verworfenen Aufnahmen: 5.

Zu Beginn jedes Untersuchungstages wurden die Patienten erneut über den Versuchsablauf aufgeklärt, gaben ihre schriftliche Einwilligung für das Neurofeedback-Training und bearbeiteten bereits vor der Messung den ersten OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) Fragebogen. Anschließend erfolgte die richtige Positionierung der Probanden in der Kopfspule des MRTs unter Berücksichtigung des Gehörschutzes und der Abnahme der physiologischen Daten durch einen Brustgurt. Zudem wurden die Patienten darauf hingewiesen, sich aufgrund der Artefaktbildung möglichst wenig während der Messung zu bewegen.

Sobald die Patienten im MRT bereit waren wurde mit den ersten Messungen begonnen. Hierfür wurde als erste Messsequenz eine baseline-Messung, die zur Positionierung der Region of Interest für die nachfolgenden Neurofeedbackdurchgänge diente, durchgeführt (Dauer 5 Minuten). Durch die Präsentation der alkohol-assoziierten Bilderserien kam es zu einer Aktivitätssteigerung in den für das Suchtverhalten zuständigen Gehirnarealen. Diese konnte durch eine lokal gesteigerte O₂-Durchblutung als BOLD-Sequenz-Änderung gemessen werden. Diejenige Zielregion, die das höchste Ansprechen zeigte, wurde für alle weiteren Messdurchgänge als ROI (Region of Interest), also als Region, aus der während des Neurofeedbacks die neuronale Aktivität rückgemeldet wird, definiert. Die ROI wurde für jeden Untersuchungstag und Patienten neu in einer der Zielregionen neuronaler Aktivität - nachfolgend in absteigender Reihenfolge genannt - gesetzt:

- anteriorer cingulärer Cortex (ACC)
- Insula
- dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC).

Regions of Interest

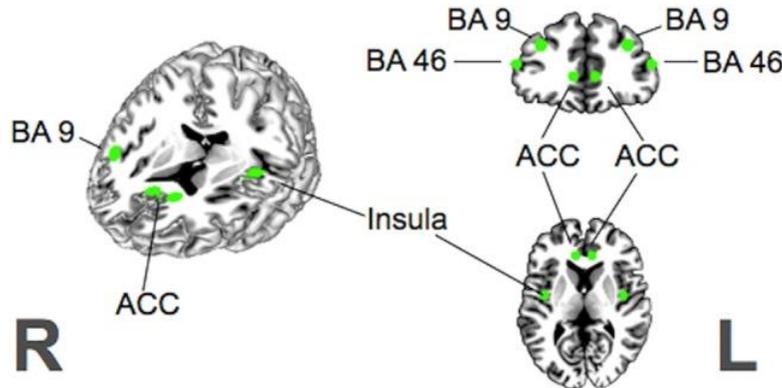


Abbildung 3.5: Suchtverarbeitende Hirnregionen: anteriorer cingulärer Cortex (ACC), Insula und dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC; BA 9, 46); aus: Karch et al., 2015

Dabei traten die Regions of Interest in ihrer Häufigkeit wie folgt auf:

	d1		d2		d3	
	R	L	R	L	R	L
DLPFC	31,3%	18,7%	28,6%	14,3%	25,0%	29,2%
Insula	12,5%	25%	14,3%	28,6%	8,3%	37,5%
ACC	-	6,25%	7,1%	7,1%	-	-
keiner eindeutigen Region zuzuordnen	6,25%		-	-	-	-
Total	100% (16)		100% (14)		100% (12)	

Tabelle 3.2: Häufigkeitsverteilung der Regions of Interest

DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex, ACC: anteriorer cingulärer Cortex, d1/2/3: Untersuchungstag 1/2/3

Nach dem baseline Scan erfolgte die erste von insgesamt zwei Ruhenetzwerk-Messungen, die vor und nach dem Neurofeedback-Block durchgeführt wurden. Während dieser T2*-gewichteten EPI (Echo Planar Imaging)-Sequenz wurden zusätzliche Daten des Patienten in Ruhe für weitere Auswertungen erhoben (Dauer 8 Minuten), die nicht Inhalt der vorliegenden Studie sind. Die

Patienten hatten während der Ruhenetzwerk-Messungen die Aufgabe die Augen zu schließen, möglichst an nichts zu denken und nicht einzuschlafen.

Nach Beendigung dieses Vorgangs und Festlegung einer ROI schlossen sich insgesamt drei Neurofeedbackdurchgänge an (Dauer je 5 Minuten). Hier erschien auf dem Bildschirm neben den präsentierten Bildern zusätzlich ein Feedbackbalken in Form eines Thermometers. Je nach Füllung der Felder oberhalb bzw. unterhalb der Nulllinie entsprach dies einer positiven (= erhöhte Aktivität der Zielregion) oder negativen (= verminderte Aktivität in Bezug auf die Aktivität bei der Präsentation der neutralen Bilder) Aktivierung. Es schloss sich die zweite Ruhenetzwerk-Sequenz an.

Abschließend erfolgte die Erhebung der anatomischen Daten mittels einer T1-gewichteten Sequenz (220 Schichten) zur Übereinanderlagerung derselben mit den funktionellen Datensätzen in den weiteren Auswertungen (Dauer 8 Minuten). Nach Abschluss der Messungen im Magnetresonanztomographen füllten die Patienten an jedem Untersuchungstag die noch ausstehenden Fragebögen aus.

Von den untersuchten 17 Patienten konnten N = 10 Patienten in die Gruppenanalyse eingeschlossen werden. Die restlichen sieben Patienten mussten aufgrund von strukturellen Hirnanomalien, Ausschluss während des Untersuchungszeitraums wegen Rückfälligkeit, inkompletten Untersuchungen aufgrund von Unruhe- oder Angstzuständen im MRT-Gerät, starker Entzugssymptomatik oder zu großen Bewegungsartefakten in der Nachverarbeitung ausgeschlossen werden.

3.2.2. Fragebögen

Um die Persönlichkeit, die individuelle Motivation sowie die psychische Befindlichkeit der Patienten zu erfassen, füllten die Probanden zu jedem Messtermin verschiedene Fragebögen aus.

Beck Depressions-Inventar (BDI) (Beck, 1961)

Das Beck Depressions-Inventar dient der Prüfung des Vorhandenseins bzw. der Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik und umfasst 21 Items mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten:

0 = nicht vorhanden 1 = leicht vorhanden 2 = mäßig vorhanden 3 = starke Ausprägung

Der Summenwert gibt Hinweis auf das Vorliegen und die Ausprägung einer Depression:

- 0 - 13 Punkte = minimale Depression
- 14 - 19 Punkte = leichte Depression
- 20 - 28 Punkte = mittelschwere Depression
- 29 - 63 Punkte = schwere Depression

State-Trait-Angstinventar (STAI X1 / X2) (Laux et al., 1981)

Die Basis für das State-Trait-Angstinventar bildet die Unterscheidung von Angst als Eigenschaft (= *Trait*-Angst, Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal) und Angst als Zustand (= *State*-Angst). Grundlage hierfür sowie für den im nachfolgenden behandelten State-Trait-Ärgerausdrucksinventar ist das Eigenschafts-Zustandsmodell (State-Trait Modell) von Spielberger (Spielberger, 1988).

Dieser postuliert, dass die Wahrnehmung und Äußerung von Gefühlen sowohl von der Disposition, also der Eigenschaften eines Individuums, als auch von der momentanen Situation, also dem Zustand, abhängig ist. Sowohl die State- als auch die Trait-Angstskala besteht aus jeweils 20 Items, die nach den Symptomen der Ängstlichkeit des Patienten im Moment der Testdurchführung sowie im Allgemeinen fragen.

Mittels einer vierstufigen Skala werden die Fragen der State-Skala:

1 = überhaupt nicht 2 = ein wenig 3 = ziemlich 4 = sehr

sowie der Trait-Skala:

1 = fast nie 2 = manchmal 3 = oft 4 = fast immer beantwortet.

Die angekreuzten Itemwerte werden für jede Skala getrennt zu einem individuellen Summenwert addiert. Diese liegen zwischen minimal 20 (= geringste Angstaussprägung) und maximal 80 (= höchste Angstaussprägung) und gelten als Maß für die Ausprägung der jeweils empfundenen Angst.

State-Trait-Ärgerausdrucksinventar (STAXI) (Schwenkmezger, 1992)

Das STAXI dient als Instrument zur Messung der Intensität von situationsbezogenem Ärger (*state anger* = Ärger als Zustand) sowie vierer dispositioneller Ärgerdimensionen (*trait anger* = Ärger als Merkmal, erhöhte individuelle Bereitschaft auf Situationen mit Zustandsärger zu reagieren, *anger in* = nach innen gerichteter Ärger, *anger out* = nach außen gerichteter Ärger, *anger control* = Bestreben zur Kontrolle des Ausdrucks von Ärger) (Spielberger, 1985, 1988).

Der dreiteilige Test besteht aus 44 Items mit jeweils zwei Serien von Antwortmöglichkeiten:

1 = überhaupt nicht 2 = ein wenig 3 = ziemlich 4 = sehr bzw.
1 = fast nie 2 = manchmal 3 = oft 4 = fast immer.

Nach Addition der erreichten Punktwerte ergeben sich für jede der Skalen entsprechende Rohwerte (*state anger, trait anger, anger out, anger in, anger control*). Ein hoher Skalenwert korreliert mit einer starken Ärgerausprägung (Schwenkmezger, 1992; Spielberger, 1988).

Barratt Impulsiveness Scale - 11 (BIS-11) (Hartmann et al., 2011)

Der BIS-11 erlaubt die Objektivierung der Impulsivität, also jenes Persönlichkeitsmerkmals, welches mit schnellen, unüberlegten Handlungen ohne Beachtung möglicher negativer Konsequenzen einhergeht.

Die ursprünglich von Barratt im Jahr 1959 entwickelte Skala umfasst in seiner 11. Version 34 Items, welche die Dimensionen der motorischen Impulsivität, kognitiven Impulsivität sowie der nicht planenden Impulsivität untersuchen und mittels vierstufiger Skala beantwortet werden:

1 = selten/nie 2 = gelegentlich 3 = oft 4 = fast immer/immer

Neben eines Summenwertes, welcher in seiner Höhe mit dem Maß der Impulsivität korreliert (Impulsivitätsscore) können Einzelsummenwerte zwischen jeweils 30 und 120 für die drei genannten Dimensionen erreicht werden (Patton et al., 1995).

Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton et al., 1995)

Dieses speziell für Alkoholkonsum konzipierte Testinstrument dient der Erfassung des subjektiv empfundenen Verlangens nach der Substanz (= Craving) des Patienten.

Bei dem aus 18 Items bestehenden Test äußern sich die Patienten zu ihren Gedanken, Vorstellungen, Impulsen, Bildern und Gefühlen, die in Verbindung mit dem Konsum von Alkohol stehen.

Die OCDS kann in Anlehnung an verschiedene Arten des Cravings weiterhin in eine Hauptskala (*OCDS – total*) sowie zwei Unterskalen (*OCDS – compulsive* und *OCDS – obsessive*) unterteilt werden. Hierbei erfasst die *OCDS – compulsive* Skala das „gewohnheitsmäßige“ Trinken wohingegen die *OCDS – obsessive* Skala das „zwanghafte“ Trinken markiert.

Mithilfe der OCDS kann eine Aussage über das Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit getroffen werden. Gleichzeitig kann eine Objektivierung sowohl des Schweregrades der Abhängigkeit als auch des Erfolgs einer Entzugsbehandlung erfolgen. Ebenso kann die Punktezahl in der OCDS hinweisgebend für einen drohenden Rückfall sein (Anton et al., 1995).

Wortschatztest (WST) (Metzler und Schmidt, 1992)

Der Wortschatztest dient einem Screening des verbalen Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses. Aus 42 Wörterreihen soll jeweils ein Zielwort, welches als einziges eine reale Bedeutung aufweist, aus fünf weiteren Distraktoren markiert werden. Die Anzahl der richtig markierten Wörter ergibt einen Rohwert, welcher mittels Normierung in einen Standard-Skalenwert umgewandelt wird.

Soziodemographischer Fragebogen

Zur Erfassung der soziodemographischen Struktur des Patientenkollektivs wurde mit Hilfe eines Fragebogens u.a. Alter, Muttersprache, Schulbildung und Beruf erfasst. Daneben wurden Fragen zu chronischen, neurologischen und anderen Vorerkrankungen gestellt sowie die Einnahme von Medikamenten, Nikotin oder weiterer Suchtsubstanzen abgefragt (siehe Anhang).

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

Als multidimensionales Persönlichkeitsinventar erfasst das NEO-FFI mittels insgesamt 60 Items und fünf Skalen individuelle Merkmalsausprägungen in den Dimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit (sog. Big Five = Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeitspsychologie).

3.2.3. Analyse der fMRT-Daten

3.2.3.1. Vorverarbeitung der Daten

Mithilfe des Programms BrainVoyager QX (Version 2.8.0.2430; BrainInnovation B.V., Maastricht) erfolgte die Vorverarbeitung und Optimierung der fMRT-Rohdatensätze.

Diese umfasst die Importierung und Umwandlung der Datensätze in kompatible Dateiformate (Kovertierung des DICOM-Formats der Rohdaten in BrainVoyager-kompatibles NIFTI-Format mit Hilfe des Programms MRIConvert (Version 2.0.7, Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, 2013)), die Artefaktbereinigung mittels Bewegungskorrektur (= 3D Motion Correction durch trilineare Interpolation) sowie die Talairachisierung.

Aus der T1-Sequenz, die primär im zweidimensionalen DICOM-Format ausgegeben wurde, wurde ein anatomischer Datensatz erstellt, welcher eine Auswertung im dreidimensionalen Raum erlaubt.

Bevor ein Vergleich der MRT-Daten verschiedener Probanden möglich ist, müssen die Datensätze aufgrund der individuell differierenden Gehirnmorphologie zunächst mittels Referenzierung und Einbettung in ein gemeinsames, dreidimensionales Koordinatensystem

angepasst werden. Dies geschieht durch die sogenannte Talairachisierung nach Vorbild des stereotaktischen Hirnatlas von Talairach und Tournoux (1988). Für diese Normierung werden verschiedene Landmarken des Gehirns (anteriore und posteriore Kommissur = AC-PC-Achse, der vorderste (anterior), hinterste (posterior), maximal rechts und links, sowie am höchsten (superior) und tiefsten (inferior) liegende Punkt des Großhirns) als Fixpunkte gesetzt, sodass bei weiteren Analysen die interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht wird.

Anschließend erfolgte die Koregistrierung der funktionellen Sequenzen mit den anatomischen Daten. Anhand der gyralen Furchung wurden besonders charakteristische Strukturen markiert und übereinander gelagert. Der entstandene Datensatz wurde mit einem Gaussfilter von 8,0 mm geglättet. Hierbei wurden mögliche fehlerhafte oder zufällig aktivierte Voxel als fehlerhaft erkannt und angeglichen.

3.2.3.2. Auswertung

Die geglätteten Daten wurden nun mit einer Datei, welche Informationen über den zeitlichen Ablauf und die Reihenfolge der alkoholassoziierten und neutralen Bilder (Simulationsprotokoll) enthält, korreliert. Dies macht eine Zuordnung des Aktivitätsniveaus (= Anzahl der aktivierten Voxel) der Zielregion zu einem bestimmten Zeitpunkt zu den zeitgleich ablaufenden Bildblöcken möglich.

Mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (GLM = General Linear Model), welches durch die Verknüpfung der dreidimensionalen, geglätteten Datensätze mit dem Simulationsprotokoll entstand, wurden die Patientendaten durch verschiedene Gruppenanalysen aufgearbeitet. Hierbei wurden verschiedene Patientengruppen gebildet und hinsichtlich der Unterschiede ihres Aktivitätsniveaus in den Zielregionen verglichen bzw. je nach Fragestellung die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen berechnet.

3.2.3.3. ROI-Analyse

Die während der Messung erhobenen Rohdaten der Region of Interest-Analyse boten Aufschluss in Hinblick auf die Quantifizierung der hämodynamischen Veränderung in verschiedenen Hirnregionen. Es wurden nur ROIs berücksichtigt, die die Größe von 25 Voxel überschritten. Dabei wurde der durchschnittliche T-Wert, der maximale T-Wert, der durchschnittliche p-Wert, das räumliche Ausmaß (Voxel) sowie die Lokalisation (Koordinaten, talairachisiert) jeder ROI bestimmt. Für die Analyse der signifikanten Voxel wurde ein Konfidenzintervall von 1,654 – 8,000 gewählt.

3.2.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms SPSS (IBM SPSS Statistics; Version 23 (IBM Corp. 2008, 2015)). Aufgrund der noch geringen Fallzahlen war zu diesem Zeitpunkt der Studie eine umfangreiche statistische Auswertung, insbesondere die statistische Analyse der ROIs, unzureichend aussagekräftig.

Die statistische Auswertung der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) erfolgte mittels t-Test (Statistik bei gepaarten Stichproben; t-Test bei gepaarten Stichproben). Als Signifikanz-Niveau wurde $p < 0.05$ festgelegt.

Alle weiteren Fragebögen sowie soziodemographische Daten wurden anhand ihres jeweiligen Mittelwertes mit Standardabweichung ausgewertet und stellen sich in der deskriptiven Statistik (Tabelle 3.3) wie folgt dar:

Deskriptive Statistik der Fragebögen		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
WST						
	Punktzahl Wortschatztest	12	29	38	33,75	2,927
	Wortschatztest Verbale Intelligenz	12	97	125	110,50	9,681
NEO- FFI						
	Neo-FFI N	17	3	36	23,06	7,909
	Neo-FFI E	17	17	34	26,06	5,297
	Neo-FFI O	17	13	41	27,12	8,543
	Neo-FFI V	17	20	36	30,35	4,623
	Neo-FFI G	17	18	43	28,68	7,312
STAI						
Tag 1	STAI X1: State	17	20,0	59,0	35,912	10,3384
	STAI X2: Trait	17	27,0	62,0	42,706	8,9775
Tag 2	STAI X1: State	14	22,0	55,0	37,857	9,4287
	STAI X2: Trait	13	22,0	66,0	43,477	10,7559
Tag 3	STAI X1: State	13	20,0	50,0	34,615	9,0879
	STAI X2: Trait	13	21,0	53,0	37,077	9,0596
STAXI (Teil 1)						
Tag 1	State	17	10,0	13,0	10,647	1,0572
	Trait	17	10,0	25,0	17,882	3,7397
	Anger Control	17	11,0	30,0	21,741	5,1492
	Anger Out	17	8,0	22,0	12,353	4,1675
	Anger In	17	9,0	30,0	16,294	6,0287
Tag 2	State	14	10,0	15,0	10,429	1,3425
	Trait	14	10,0	23,0	17,214	4,3355
	Anger Control	14	14,0	28,0	21,286	4,6810
	Anger Out	14	8,0	20,0	12,071	3,7512
	Anger In	14	9,5	24,0	15,393	3,4540

Tabelle 3.3: Deskriptive Statistik der Probandenfragebögen (Teil 1)

WST: Wortschatztest; Neo-FFI: NEO Fünf-Faktoren-Inventar; STAI: State-Trait-Angstinventar; STAXI: State-Trait-Ärgerausdrucksinventar; BIS-11: Barratt Impulsive Scale – 11; BDI: Beck Depression Inventar
N: Anzahl ausgefüllter Fragebögen; Minimum / Maximum: min. / max. Ergebniswert des Tests; Mittelwert; Standardabweichung

Deskriptive Statistik der Fragebögen		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
STAXI (Teil 2)						
Tag 3	State	13	10,0	21,0	10,923	3,0403
	Trait	13	10,0	28,0	17,846	5,5953
	Anger Control	13	14,0	28,0	20,492	4,1694
	Anger Out	13	8,0	21,0	12,846	4,3941
	Anger In	13	9,0	24,0	15,385	4,4448
BIS – 11						
Tag 1	aufmerksamkeits-basierende Impulsivität	17	21	33	26,18	3,147
	motorische Impulsivität	17	19	34	24,94	4,520
	nicht-planende Impulsivität	17	20	34	26,65	4,046
Tag 2	aufmerksamkeits-basierende Impulsivität	14	19	32	24,93	3,668
	motorische Impulsivität	14	15	30	24,43	4,237
	nicht-planende Impulsivität	14	21	33	26,64	3,775
Tag 3	aufmerksamkeits-basierende Impulsivität	13	20	35	25,69	4,070
	motorische Impulsivität	13	15	38	25,31	5,453
	nicht-planende Impulsivität	13	22	31	26,38	3,070
BDI						
Tag 1	Gesamtscore BDI	17	1,0	34,0	10,118	8,4973
Tag 2	Gesamtscore BDI	13	2,0	26,0	9,538	7,9253
Tag 3	Gesamtscore BDI	13	,0	16,0	6,346	5,5617

Tabelle 3.3: Deskriptive Statistik der Probandenfragebögen (Teil 2)

WST: Wortschatztest; Neo-FFI: NEO Fünf-Faktoren-Inventar; STAI: State-Trait-Angstinventar; STAXI: State-Trait-Ärgerausdrucksinventar; BIS-11: Barratt Impulsive Scale – 11; BDI: Beck Depression Inventar
N: Anzahl ausgefüllter Fragebögen; Minimum / Maximum: min. / max. Ergebniswert des Tests; Mittelwert; Standardabweichung

4. Ergebnisse

4.1. Veränderung der neuronalen Aktivität der Zielregionen über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg [N = 10]

Der Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs (nf1) am ersten Untersuchungstag (d1) versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs (nf3) am dritten Untersuchungstag (d3) (= d1nf1 vs. d3nf3) zeigte am Ende des Neurofeedback-Trainings eine Abnahme der Aktivierung unter anderem im Gyrus frontalis superior (BA 9), im Gyrus temporalis superior und der Insula beidseits (BA 13/38/21/22).

Ebenso zeigten Regionen der Informations- und Emotionsverarbeitung wie limbische Gebiete sowie die Occipitalregion (BA 19) eine verminderte BOLD-Aktivierung. Eine leichte Erhöhung der Aktivierung tritt hingegen im Gyrus temporalis medius links (BA 21/20) sowie im Gyrus frontalis inferior (BA 47) und Gyrus temporalis superior links auf.

Die Abbildungen 4.1 visualisiert die Veränderungen der BOLD-Reaktion aller Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg:

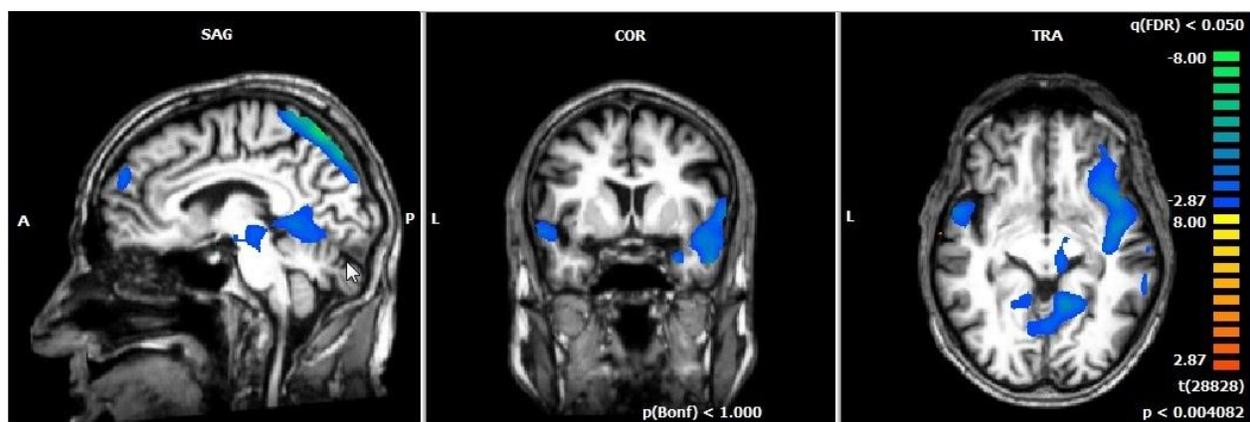


Abbildung 4.1: Vergleich der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 der gesamten Patientenpopulation [N = 10]

$q(\text{FDR}) < 0.050$, $p < 0.0041$, Grenzwert der Clustergröße: 25 Voxel, T-Wert: -8,00 – 2,87; Talairach-Koordinaten: linke Abbildung: x: -7 y: 56 z: 26, mittlere/rechte Abbildung: x: 51 y: 5 z: -6

Die Tabellen 4.1 und 4.2 stellen eine Übersicht über die Größe und Lokalisation der aktivierten Voxel für eine jeweils reduzierte (Tabelle 4.1) und erhöhte (Tabelle 4.2) Aktivität dar:

Hirnregion	BA	Seite	Nr of voxel	max. T-Wert	Ø T-Wert	x	y	z
Abnahme des Aktivitätsniveaus (Blautöne)								
<i>Frontallappen</i>								
Gyrus frontalis superior	9	R	800	-3,84	-3,25	7	56	27
<i>Temporallappen</i>								
Gyrus temporalis superior, Insula	22	L	1240	-4.23	-3.42	-52	5	-6
	38 21							
	13	R	19446	-5.72	-3.68	44	4	-7
	38 22							
Cerebellum, limbisches System, Occipitallappen	19	R/L	17211	-5,81	-3,63	13	-52	-7
Parietallappen, Preconeus, interhemisphär	7	R/L	33245	-8,11	-4,38	-3	-52	59

Tabelle 4.1: Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 der gesamten Patientenpopulation; Abnahme des Aktivitätsniveaus (Gehirnregionen werden durch Neurofeedback weniger stark aktiviert als in der baseline-Kondition)

BA: Brodmann-Areal; R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; Nr of voxel: Anzahl aktivierter Voxel; max T-Wert: maximaler T-Wert; Ø T-Wert: durchschnittlicher T-Wert; xyz: Talairach-Koordinaten

Hirnregion	BA	Seite	Nr of voxel	max. T-Wert	Ø T-Wert	x	y	z
Zunahme des Aktivitätsniveaus (Rottöne)								
<i>Temporallappen</i>								
Gyrus temporalis medius / superior	21 20	L	725	6.21	3.85	-56	-9	-15
<i>Frontallappen</i>								
Gyrus frontalis inferior	47	L	710	5.17	3.72	-34	16	-19

Tabelle 4.2: Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 der gesamten Patientenpopulation; Zunahme des Aktivitätsniveaus (Gehirnregionen werden durch Neurofeedback stärker aktiviert als in der baseline-Kondition)

BA: Brodmann-Areal; R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; Nr of voxel: Anzahl aktivierter Voxel; max T-Wert: maximaler T-Wert; Ø T-Wert: durchschnittlicher T-Wert; xyz: Talairach-Koordinaten

4.2. Vergleich der neuronalen Aktivität an Tag 1 (dritter versus erster Neurofeedbackdurchgang) aller im Beobachtungszeitraum rückfällig gewordener Patienten [$N_1 = 5$] mit nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N_2 = 4$]

Der Vergleich der BOLD-Aktivität derjenigen Patienten, welche im Verlauf der Messtermine oder des Follow Ups rückfällig geworden sind [$N_1 = 5$], mit der Aktivität der Patientengruppe, die im gesamten Beobachtungszeitraum nicht rückfällig geworden ist [$N_2 = 4$], ergab für die Betrachtung des dritten versus des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 eine Abnahme der Hirnaktivität unter anderem im Gyrus frontalis medius und inferior (BA 11/47) beidseits, im Lobus temporalis medius und superior (BA 21) rechts sowie in der Sublobar- und Insularegion und parahippocampalen Gehirnteilen links (BA 30/18). Ebenso zeigte sich eine Aktivitätsabnahme im Bereich der Basalganglien (Claustrum/ Putamen/ Lentiform) links, in der Hirnstammregion beidseits sowie im Parietallappen und der Precuneusregion (BA 19) beider Hemisphären. Insgesamt zeigten also die rückfällig gewordenen Patienten bereits am ersten Untersuchungstag ein sich von den nicht rückfällig gewordenen Patienten in ihrer Intensität unterscheidendes Aktivierungsmuster, wobei die nicht rückfällig gewordenen Patienten eine erfolgreichere Regulation der BOLD-Reaktion oben genannter Regionen erzielen konnten.

Neben diesen Regionen mit einer Reduktion der neuronalen Aktivität zeigten sich ebenso Hirnareale mit einer vermehrten BOLD-Reaktion, z.B. im Gyrus frontalis superior medialis (BA 9/10) des Frontallappens beidseits (siehe Tabelle 4.3).

Die nachfolgende Abbildung 4.2 sowie die Tabellen 4.3 und 4.4 stellen die Veränderungen der neuronalen Aktivität sowie die Beschreibung der dabei aktivierten Voxel bei der vorliegenden Untersuchung dar:

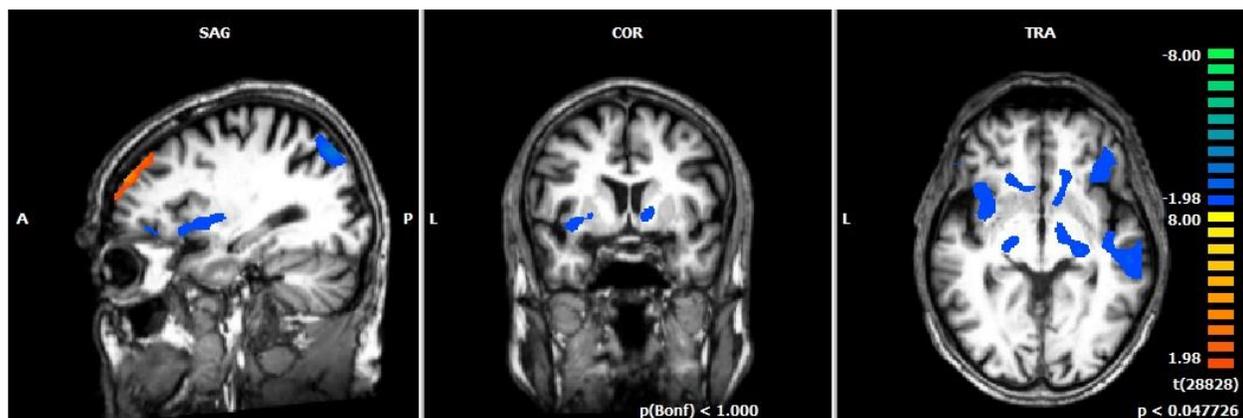


Abbildung 4.2: Vergleich der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedbackdurchgangs versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 von rückfällig gewordenen Patienten [$N_1 = 5$] im Vergleich zu nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N_2 = 4$]

$p < 0.0477$, Grenzwert der Clustergröße: 25 Voxel, T-Wert: -8,00 – 1,98,
Talairach-Koordinaten: x: 27 y: 7 z: -3

Hirnregion	BA	Seite	Nr of voxel	max. T-Wert	Ø T-Wert	x	y	z
Abnahme des Aktivitätsniveaus (Blautöne)								
<i>Frontallappen</i>								
Gyrus frontalis medius / inferior	11 47	L	684	-3,65	-2,38	-41	38	-8
	47	R	3032	-2,79	-2,21	37	30	-4
<i>Temporallappen</i>								
Lobus temporalis medialis	21	R	5195	-3,45	-2,41	57	-26	-5
<i>subkortikal</i>								
Insula, Basalganglien		L	2925	-2,85	-2,13	-32	4	-3
Hirnstamm, Mittelhirn		L/R	9327	-4,01	-2,45	9	-8	-8
sublobär, extranukleär, lat. Ventrikel, parahippocampal, limbischer Lappen	30 18	L	1095	-2,31	-2,08	-25	-53	8
<i>Parietallappen</i>								
graue Substanz, Precuneus	19	R	3841	-4,11	-2,62	22	-72	43
	19	L	3987	-3,81	-2,43	-25	-70	46

Tabelle 4.3: Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 von rückfällig gewordenen Patienten [$N_1 = 5$] im Vergleich zu nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N_2 = 4$]; Abnahme des Aktivitätsniveaus (Gehirnregionen werden durch Neurofeedback weniger stark aktiviert als in der baseline-Kondition)

BA: Brodmann-Areal; R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; Nr of voxel: Anzahl aktivierter Voxel; max T-Wert: maximaler T-Wert; Ø T-Wert: durchschnittlicher T-Wert; xyz: Talairach-Koordinaten

Hirnregion	BA	Seite	Nr of voxel	max. T-Wert	Ø T-Wert	x	y	z
Zunahme des Aktivitätsniveaus (Rottöne)								
<i>Frontallappen</i>								
Gyrus frontalis medialis	10	R/L	3550	5,00	2,87	2	58	6
Gyrus frontalis superior / medialis	10 9	R/L	1474	4,63	2,58	-29	52	25

Tabelle 4.4: Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 von rückfällig gewordenen Patienten [$N_1 = 5$] im Vergleich zu nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N_2 = 4$];

Zunahme des Aktivitätsniveaus (Gehirnregionen werden durch Neurofeedback stärker aktiviert als in der baseline-Kondition)

BA: Brodmann-Areal; R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; Nr of voxel: Anzahl aktivierter Voxel; max T-Wert: maximaler T-Wert; Ø T-Wert: durchschnittlicher T-Wert; xyz: Talairach-Koordinaten

4.3. Veränderung der neuronalen Aktivität des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 im Vergleich zum ersten Neurofeedbackdurchgang an Tag 1 aller nach drei Monaten nicht rückfälliger Patienten [N = 7]

Diese Analyse fokussiert die Veränderungen der BOLD-Aktivität der Patientengruppe, die zum Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig geworden waren. Hierbei wurde die Entwicklung des Aktivitätsmusters zwischen dem dritten Durchgang am dritten Untersuchungstag und dem ersten Durchgang am ersten Untersuchungstag betrachtet.

Es zeigte sich eine Abnahme des Aktivitätsniveaus im Bereich der Insula (BA 13) und der sublobären Regionen rechts sowie des Gyrus temporalis superior rechts (BA 21/22). Ebenso zeigte sich eine Reduzierung der Aktivität in den Hirnregionen des limbischen Systems beidseits (BA 32/24) sowie im Bereich der Basalganglien (Culmen) und parahippocampalen und limbischen Arealen links (BA 37/36/20).

Eine Aktivitätssteigerung ergab sich im Gyrus frontalis superior und medius (BA 10) links sowie im Occipitallappen (BA 37/18/19) und dem Gyrus temporalis medialis und inferior beider Hemisphären.

Genannte Veränderungen der neuronalen Aktivität sind in der nachfolgenden Abbildung 4.3 sowie in der Tabellen 4.5 und 4.6, die die aktivierten Voxel untersucht, veranschaulicht:

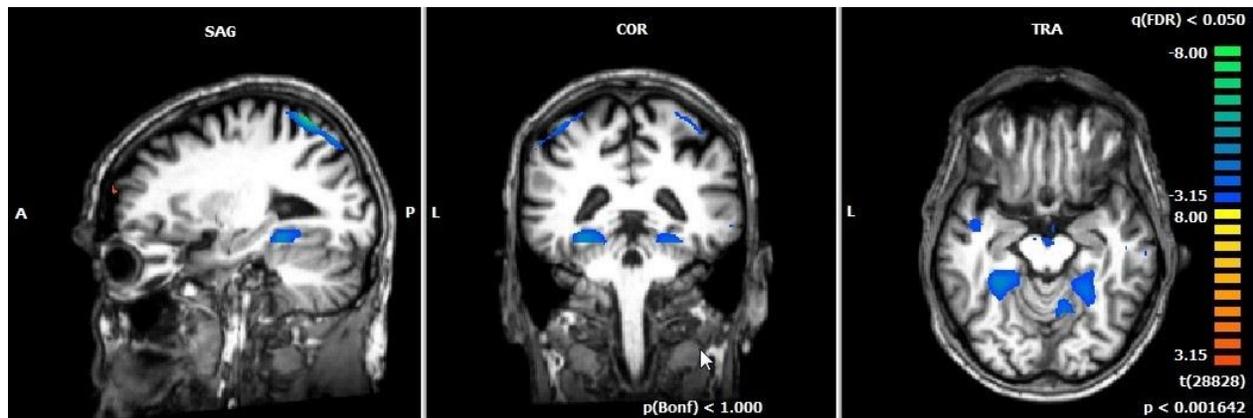


Abbildung 4.3: Vergleich der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 der im Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig gewordenen Patienten [N = 7]

$q(\text{FDR}) < 0.050$, $p < 0.0016$, Grenzwert der Clustergröße: 25 Voxel, T-Wert: -8,00 – 3,15, Talairach-Koordinaten: x: 26 y: -40 z: -13

Hirnregion	BA	Seite	Nr of voxel	max. T-Wert	Ø T-Wert	x	y	z
Abnahme des Aktivitätsniveaus (Blautöne)								
<i>Temporallappen</i>								
Insula, Gyrus temporalis superior, Clastrum	13 21 22	R	874	-4,25	-3,51	41	-9	-6
<i>Limbisches System</i>								
Limbischer Lappen, anteriores Cingulum	32	R/L	1375	-4,35	-3,53	0	16	-9
Limbischer Lappen,	24	R/L	2933	-4,711	-3,58	10	-56	-11
Kleinhirnanteile, Limbischer Lappen, parahippocampal	37 36 20	L	1913	-5,35	-3,92	-27	-40	-13
Interhemisphärisch, Precuneus		R/L	14325	-7,45	-4,19	-2	-68	51

Tabelle 4.5: Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 versus des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 der im Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig gewordenen Patienten [N = 7];

Abnahme des Aktivitätsniveaus (Gehirnregionen werden durch Neurofeedback weniger stark aktiviert als in der baseline-Kondition)

BA: Brodmann-Areal; R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; Nr of voxel: Anzahl aktivierter Voxel; max T-Wert: maximaler T-Wert; Ø T-Wert: durchschnittlicher T-Wert; xyz: Talairach-Koordinaten

Hirnregion	BA	Seite	Nr of voxel	max. T-Wert	Ø T-Wert	x	y	z
Zunahme des Aktivitätsniveaus (Rottöne)								
<i>Frontallappen</i>								
Gyrus frontalis medius / superior	10	L	1248	4,51	3,66	-35	57	13
<i>Temporallappen / Occipitallappen</i>								
Gyrus occipitalis medius, Gyrus temporalis inferior	37 19	L	3326	5,35	3,95	-49	-70	-1
	37 18 19	R	1587	5,29	3,81	43	-72	3

Tabelle 4.6: Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 versus des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 der im Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig gewordenen Patienten [N = 7]; Zunahme des Aktivitätsniveaus (Gehirnregionen werden durch Neurofeedback stärker aktiviert als in der baseline-Kondition)

BA: Brodmann-Areal; R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; Nr of voxel: Anzahl aktivierter Voxel; max T-Wert: maximaler T-Wert; Ø T-Wert: durchschnittlicher T-Wert; xyz: Talairach-Koordinaten

4.4. Veränderungen der neuronalen Aktivität im Verlauf bei rückfällig gewordenen Patienten

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und einer stark reduzierten Anzahl von Datensätzen (insbesondere des dritten Neurofeedbackdurchgangs des dritten Untersuchungstags aufgrund erhöhter Artefakte und Abbruchraten der Patienten) konnten in der vorliegenden Arbeit noch keine zuverlässigen Aussagen bezüglich der BOLD-Veränderungen bei den im Beobachtungszeitraum rückfällig gewordenen Patienten getroffen werden. Dies wird unter anderem Inhalt weiterfolgender Untersuchungen sein.

4.5. Patienten im Follow Up

Von den insgesamt 18 Patienten wurden 17 in das Follow Up aufgenommen (Ausschluss eines Patienten aufgrund einer strukturellen Anomalie des Gehirns). Es wurden Follow Up Telefonate nach drei und sechs Monaten sowie einem Jahr durchgeführt. Als Rückfall wurde der erneute Genuss von Alkohol seit der stationären Entzugsbehandlung gewertet.

Im Drei-Monats-Follow Up zeigten sich sechs Patienten rückfällig, vier davon konsumierten bereits während des rtfMRT-Untersuchungszeitraums Alkohol, weswegen sie für weitere Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Elf Patienten erreichten einen Alkoholstopp.

Nach sechs Monaten gaben zwei zusätzliche Patienten an rückfällig geworden zu sein. Es verzeichneten noch 8 Patienten einen bestehenden Alkoholstopp, ein Patient konnte aufgrund eines geänderten Telefonanschlusses nicht mehr befragt werden. Im Ein-Jahres-Follow Up blieb die Rückfallquote unverändert.

Eine Übersicht über die Follow Up Ergebnisse an den Erhebungszeitpunkten wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

<i>Patienten im Follow Up</i>		
Follow Up Zeitraum	Rückfall	Kein Rückfall
3 Monate [N ₁ = 17]	6/17 = 35%	11/17 = 65%
6 Monate [N ₂ = 16]	8/16 = 50%	8/16 = 50%
1 Jahr [N ₃ = 16]	8/16 = 50%	8/16 = 50%

Tabelle 4.7: Patienten im Follow Up an den Erhebungszeitpunkten nach 3 Monaten [N₁ = 17], 6 Monaten [N₂ = 16] sowie nach 1 Jahr [N₃ = 16];
Ein Patient wurde aufgrund einer strukturellen Anomalie des Gehirns im Vorfeld vom Follow Up ausgeschlossen

Rückfall: Patienten, welche im Untersuchungszeitraum erneut Alkohol konsumiert haben; Kein Rückfall: Patienten, welche im Untersuchungszeitraum nicht erneut Alkohol konsumiert haben

4.6. Ergebnisse der Fragebögen

Die Tabellen 4.8 und 4.9 zeigen, dass es innerhalb aller drei Untersuchungstage zu einer Reduktion der Gesamtwert OCDS-Mittelwerte nach der fMRT-Untersuchung im Vergleich zu vor der Untersuchung kam. Die größte Differenz der Mittelwerte wurde am Untersuchungstag 3 erreicht ($p < 0,207$; siehe Tabelle 4.9).

Ebenso sinkt in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten der Mittelwert kontinuierlich über den gesamten drei- bis vierwöchigen Zeitraum der fMRT-Messungen von 23,32 (OCDS vor MRT an Tag 1; SD \pm 10,22) auf 20,58 (OCDS nach MRT an Tag 3; SD \pm 11,83) ab.

Aufgrund der steigenden Anzahl rückfälliger Patienten, die ab dem Zeitpunkt ihres Rückfalls von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen wurden, sinkt die Anzahl der erfassten Fragebögen [N] im Verlauf von 15 auf 13.

Statistik bei gepaarten Stichproben: OCDS				
Obsessive Compulsive Drinking Scale – Gesamtwert		N	Mittelwert	SD
Tag 1	OCDS vor MRT	15	23,320	10,2204
	OCDS nach MRT	15	22,320	9,2756
Tag 2	OCDS vor MRT	14	21,614	10,1207
	OCDS nach MRT	14	21,486	10,0817
Tag 3	OCDS vor MRT	13	22,500	10,2997
	OCDS nach MRT	13	20,585	11,8340

Tabelle 4.8: Statistik bei gepaarten Stichproben der OCDS jeweils vor und nach der fMRT-Untersuchung;
*vorher: vor fMRT-Untersuchung; nachher: nach fMRT-Untersuchung, N: Patientenzahl;
 SD: Standardabweichung*

t-Test bei gepaarten Stichproben: OCDS					
Obsessive Compulsive Drinking Scale		MW	T	df	p-Wert
Tag 1	OCDS vor MRT - OCDS nach MRT	1,0000	,772	14	,453
Tag 2	OCDS vor MRT - OCDS nach MRT	,1286	,250	13	,807
Tag 3	OCDS vor MRT - OCDS nach MRT	1,9154	1,333	12	,207

Tabelle 4.9: t-Test bei gepaarten Stichproben (OCDS); Betrachtung der Veränderungen vor und nach der fMRT-Untersuchung;
MW: Differenz-Mittelwert; T: Prüfgröße T; df: Anzahl der Freiheitsgrade; p-Wert: Signifikanzniveau (signifikant für $p < 0,05$)

5. Diskussion

Die vorliegende Studie dient der Untersuchung, inwieweit sich Craving bei alkoholabhängigen Patienten mittels real-time fMRT-Neurofeedback modulieren lässt. Ziel war es, durch suchtasoziierte Cues aktivierte Hirnregionen zu detektieren, die willentliche Beeinflussbarkeit der Aktivität in diesen Regionen durch den Patienten zu untersuchen und zu überprüfen, ob die Methode Einfluss auf den Therapieerfolg bei Suchterkrankungen, insbesondere bei alkoholabhängigen Patienten, hat.

5.1. Diskussion der Ergebnisse

5.1.1. Erfolgreiche Modulation der BOLD-Reaktion und Zielregionen

Betrachtet man die Ergebnisse der ersten Gruppenanalyse, also der Veränderung der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedbackdurchgangs am ersten Untersuchungstag im Vergleich zum dritten Neurofeedbackdurchgang am dritten Untersuchungstag aller Patienten, so zeigen sich neuronale Veränderungen für die Patienten. Neben einer deutlichen Aktivitätsabnahme im Gyrus frontalis superior (BA 9), im Gyrus temporalis superior sowie der Insula beidseits (BA 13/38/21/22) ergaben sich auch deutliche Reduktionen in den Strukturen des limbischen Systems.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Reduktion des mit der BOLD-Sequenz korrelierenden Cravings in den Zielregionen möglich ist und dass dies am ehesten die der Emotionsverarbeitung und dem Arbeitsgedächtnis zugeschriebenen Hirnareale betrifft (BA 9, Insula, limbisches System). Unterstützt wird diese These durch die statistische Auswertung der Obsessive Compulsive Drinking Scale, welche eine Reduktion des OCDS Gesamtwerts – und somit des damit korrelierenden Cravings – über den Untersuchungszeitraum hinweg zeigt.

Diese Erkenntnis deckt sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen weiterer Studien zum Thema Craving:

Eine Übersichtsarbeit zum Thema funktionelles Neuroimaging von Faut-Bühler und Kollegen (2016) umfasst 57 fMRT-Studien aus den Jahren 2010 bis 2015 zum Thema Neuroimaging und Alkohol (Faut-Bühler et al., 2016). Einhergehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ließen sich hier, mit Ausnahme einer einzigen Studie, mit Hilfe von fMRT-Untersuchungen in allen betrachteten Arbeiten bei Präsentation alkohol-assoziiertes Reize Veränderungen des neuronalen Aktivitätsniveaus in den entsprechenden Zielregionen nachweisen.

Vollstädt-Klein und Kollegen hingegen untersuchten mit Hilfe von fMRT-Messungen nach Präsentation alkohol-assoziiertes visueller Stimuli Unterschiede der Aktivität des dorsalen und

ventralen Striatums sowie der präfrontalen Areale bei stark Alkohol konsumierenden im Gegensatz zu nur gelegentlich Alkohol konsumierenden Probanden. Im Gegensatz zum Gesunden kam es bei Präsentation alkohol-assoziierten Stimuli zu einer BOLD-Reaktion im Bereich des dorsalen Striatums, wohingegen der gesunde Proband in der Region des ventralen Striatums und den präfrontalen Arealen eine erhöhte Aktivität aufwies. Dabei korrelierte die Höhe der cue-assoziierten Aktivierung im dorsalen Striatum mit dem Craving der alkoholabhängigen Patienten. Ebenso zeigte sich, dass Probanden, die nur gelegentlich Alkohol konsumierten eine erhöhte Aktivierung in den präfrontalen Arealen aufweisen, was möglicherweise im Sinne einer verstärkten bzw. intakten kortikalen Kontrolle zur Prävention von Suchtverhalten gedeutet werden kann (Vollstädt-Klein et al., 2016).

Die Bedeutsamkeit der striatalen Region bei alkoholabhängigen Patienten wurde ebenso bereits von einigen anderen Autoren aufgegriffen und näher untersucht (Kirsch et al., 2015; Schacht et al., 2013; Grüsser et al., 2004; Myrik et al., 2004; Kuhn et al., 2011). Neben fMRT-Untersuchungen, die bei visuellen Stimuli keine Veränderung der Aktivität in den striatalen Regionen zeigten (Hermann et al., 2006), konnten Kirsch und Kollegen (2015) mittels real-time fMRT eine Reduktion der striatalen Aktivität nach alkohol-assoziierten Cues in der verum-Feedback-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen (falsches Feedback sowie kein Feedback) nachweisen (Kirsch et al., 2015).

Eine explizite Betrachtung der striatalen Regionen als Region of Interest fand in der vorliegenden Studie nicht statt, dennoch zeigte sich während den Untersuchungen wiederkehrend eine Reduktion des Aktivitätsniveaus in Anteilen des limbischen Systems.

Als weitere Zielregionen, die ein hohes Ansprechen auf alkoholassoziierte Cues zeigen, werden in der Literatur insbesondere die Insula sowie der orbitofrontale Kortex, der ACC, die ventrale tegmentale Area, das dorsale Striatum, der mediale und laterale präfrontale Kortex und limbische Areale wie die Amygdala genannt (Claus et al., 2011; Heinz et al., 2009). Die Gruppe um Li (2013) hat besonders die Region des ACC betrachtet und konnte bei nikotinabhängigen Patienten zeigen, dass das Neurofeedback-Training sowohl eine signifikante Reduktion der neuronalen Aktivität der Zielregion als auch des Cravings bei den Patienten bewirkte (Li et al., 2013). Ruiz und Kollegen (2013) betrachteten in ihrer Studie mit Schizophreniepatienten die Insula genauer und fanden heraus, dass der fMRT-Trainingserfolg negativ mit Negativsymptomen sowie der Erkrankungsdauer der Patienten korrelierte (Ruiz et al., 2013).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich eine besondere Beeinflussung der Aktivität der soeben genannten Regionen durch das Neurofeedback-Training. Insbesondere auch der dorsolaterale präfrontale Kortex sowie der Precuneus, welcher bislang im Rahmen

suchtassoziierter Studien nicht als typische Zielstruktur betrachtet wurde (Engelmann et al., 2014, 2016), zeigte in den Untersuchungen eine deutliche Veränderung im Aktivitätsmuster. Claus und Kollegen (2014) beschrieben einen starken Zusammenhang zwischen dem Grad der Alkoholabhängigkeit und der Aktivität in der Insula, dem dorsalem Striatum und dem Precuneus (Claus et al., 2011). Courtney und Kollegen (2014) untersuchten die Rolle des Precuneus noch detaillierter und fanden heraus, dass dieser in der Verarbeitung von Suchterkrankungen eine wichtige Rolle spielt und positive Korrelationen zwischen der Aktivität im Precuneus und den Ergebnissen aus Fragebögen, welche den Grad der Abhängigkeit objektivieren (Alcohol Dependence Scale), bestehen (Courtney et al., 2014). Und auch Engelmann und Kollegen (2014) stellten in ihrer Studie mit nikotinabhängigen Patienten ebenso eine erhöhte Ansprechrate des Precuneus fest. Unter Berücksichtigung der eigentlichen Aufgabenfelder des Precuneus (u.a. Erkennungs- und Erinnerungsprozesse, episodisches Gedächtnis, visuospatiale Verarbeitung (Krienke et al., 2014)) wurde eine Aktivierung des Precuneus jedoch in erster Linie durch das hohe integrative Potential und die Reaktivität mit craving-assoziierten Regionen wie der Insula, dem ACC, dem dlPFC und dem Striatum begründet (Engelmann et al., 2014).

Sämtliche der vielfach genannten Regionen sind Teil des Belohnungssystems, einem verzweigten Netz aus Hirnarealen, welches mit Handlungsmotivation, Beurteilung und Evaluation von Handlungen sowie situativ-angemessenem Verhalten assoziiert ist und zudem eine wichtige Rolle in der Verhaltenskontrolle sowie bei Lernprozessen spielt (Karch et al., 2015).

Dies lässt darauf schließen, dass das Belohnungssystem von großer Bedeutung für die Entwicklung von Suchterkrankungen ist. Karch und Kollegen (2015) vergleichen in einer strukturell sehr ähnlichen real-time fMRT-Studie alkoholabhängige Patienten mit gesunden Probanden, die jeweils ihr echtes (real) oder ein falsches (sham) Feedback erhalten. Hierbei zeigte sich bei der Patientengruppe, die ihr eigenes Neurofeedback erhielt, eine signifikante Reduktion der BOLD-Aktivität nach vier Neurofeedbackdurchgängen im Vergleich zum Untersuchungsbeginn. Übereinstimmend hierzu zeigte sich auch in der vorliegenden Studie eine Reduktion der BOLD-Aktivität bei den Patienten, welche sich in einem größeren Zeitintervall – bei Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Durchgangs an Tag 3 – nachweisen ließ. Ein stabiler und konsekutiver Therapieerfolg im Sinne einer Reduktion der BOLD-Aktivität über mehrere Untersuchungstage hinweg scheint also für einen Teil der Patienten möglich zu sein.

Sowohl in den Untersuchungen von Karch und Kollegen (2015) als auch in der vorliegenden Studie ließ sich nachweisen, dass die Patienten die neuronale Aktivität in ihrer Region of Interest gezielt beeinflussen konnten. Ein ähnlicher Effekt ließ sich von Karch und Kollegen (2015) bei

den gesunden Probanden nicht darstellen. In der vorliegenden Studie lässt sich mangels Kontrollgruppe keine Aussage diesbezüglich treffen. Die Untersuchung der funktionellen Konnektivität zwischen den für die Fragestellung wesentlichen Hirnarealen ergab zudem, dass es bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zu einer erhöhten Konnektivität, unter anderem zwischen den frontalen Hirnarealen (BA 46, dlPFC, Insula) und subkortikalen Gebieten (Nucleus lentiformis, Thalamus/Clastrum, parahippocampale Regionen) kam (Karch et al., 2015).

Ebenso zeigen sich Parallelen beider Studien bei Betrachtung der Hirnregionen, deren neuronale Aktivität sich besonders gut regulieren ließ. Hier zu nennen sind insbesondere der anteriore cinguläre Kortex, die Insula sowie der mediale frontale Gyrus und der inferiore temporale Gyrus (Karch et al., 2015). Weiterhin beschreiben beide Studien die Reduktion des individuellen Cravings, welche sich in der vorliegenden Studie anhand des Obsessive Compulsive Drinking Scale nach den Neurofeedback-Sitzungen im Vergleich zu Beginn verifizieren lässt. Schlussendlich lassen sowohl die Untersuchungen von Karch und Kollegen (2015) als auch die vorliegende Studie vermuten, dass mit Hilfe von real-time fMRT-Training das Craving von alkoholabhängigen Patienten positiv beeinflusst werden kann, wenngleich beide Studien eine große Variabilität des Trainingseffektes bei den Patienten beschreiben (Karch et al., 2015).

5.1.2. Patienten, die rückfallfrei bleiben, erzielen bessere Ergebnisse an Tag 1

Die Untersuchungen der Studie weisen darauf hin, dass die nicht rückfällig gewordenen Teilnehmer im Vergleich zu den rückfällig gewordenen Patienten bereits am ersten Untersuchungstag erfolgreicher in der Regulation der BOLD-Aktivität in der Zielregion waren.

Patienten, die nicht rückfällig wurden, wiesen im Vergleich zu rückfällig gewordenen Patienten eine verminderte BOLD-Reaktion im Gyrus frontalis medius und inferior (BA 11/47), Gyrus temporalis medius und superior (BA 21) sowie in der Insula, den parahippocampalen Gehirnregionen (BA 30/18) und den Basalganglien auf. Somit zeigten sich Unterschiede vor allem in Regionen, welche mit Emotionsverarbeitung und Arbeitsgedächtnisleistungen assoziiert sind sowie in Regionen der Handlungsplanung. Dies weist auf eine positive Beeinflussung des Cravings bereits an Untersuchungstag 1 hin.

Die Betrachtung der Veränderung der neuronalen Aktivität des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Untersuchungstag 3 im Vergleich zum ersten Neurofeedbackdurchgang an Untersuchungstag 1 aller nach drei Monaten nicht rückfällig gewordener Patienten zeigte ein vergleichbares Ergebnis im Sinne einer Aktivitätsabnahme in den Zielregionen. Besonders hervorzuheben ist,

dass vor allem Veränderungen in Regionen des limbischen Systems (BA 32/24/36/37/20) auftraten.

5.1.3. Verbesserung des Outcomes durch real-time fMRT-Training

Die Rückfallquote der Patienten, die an einer stationären Entgiftungsbehandlung teilnehmen, ohne dass weitere therapeutische Maßnahmen folgen, liegt bei bis zu 85% (Batra et al., 2012; Bottlender, 2007). Nach einer halbjährigen stationären Entwöhnungstherapie sind in der Literatur Rückfallquoten von etwa 33% beschrieben (DHS Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., 2014).

Bei Betrachtung von alkoholabhängigen Patienten, die an einem stationären qualifizierten Entzug (QE), d.h. einem psychosozial sowie psychotherapeutisch begleiteten körperlichen Entzug (Loeber et al., 2009), teilgenommen haben, finden sich je nach Katamnesezeitraum Abstinenzquoten zwischen 32% und 46% (Agarwalla et al., 2017; Bauer et al., 2000; Schwoon et al., 2002). Untersuchungen von Schwoon und Kollegen (2002) zeigen, dass nach einem dreimonatigen Katamnesezeitraum nach QE in einer Psychiatrischen Klinik im Mittel ca. 32% der Patienten abstinent leben können (Schwoon et al., 2002). Agarwalla und Kollegen (2017) legen nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren Rückfallquoten von 56,7% dar, wobei rund 90% der Patienten bereits während des ersten Jahres nach der qualifizierten Entzugsbehandlung rückfällig geworden waren (Agarwalla et al., 2017). Es zeigt sich also, dass eine sehr breite Spanne hinsichtlich einer Rückfallquote sowie die Abhängigkeit derselben vom Katamnesezeitraum existiert, es sich insgesamt jedoch um eine sehr hohe Rückfallquote bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit handelt.

In der vorliegenden Studie ergab sich bei allen Follow Up Patienten nach 3 Monaten eine Rückfallquote von 35%, nach 6 Monaten bzw. einem Jahr von 50%. Die Rückfallquote der Studienteilnehmer liegt damit unterhalb den Zahlen aus der Literatur. Ein zuverlässiger Vergleich der Zahlen nach 6 Monaten bzw. einem Jahr ist insgesamt jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Patienten nach der stationären Entgiftung in unterschiedlichem Maße an Folgebehandlungen (stationäre Entzugsbehandlung, ambulante Anbindung, Selbsthilfegruppen, Rehabilitationsmaßnahmen) angebunden waren.

Auch wenn aufgrund eines relativ geringen Patientenkollektivs die Aussagekraft der Werte noch niedrig ist, weisen die ersten Ergebnisse auf eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs im Sinne einer längeren Latenzzeit der alkoholabszinenten Phase durch eine zusätzliche Therapie mit Hilfe von real-time fMRT hin.

In diesem Zusammenhang stellt sich ebenso die Frage, inwiefern sich die Dauer der bereits bestehenden Alkoholabhängigkeit auf das Outcome und die Effektivität des real-time fMRT-Trainings und die Beeinflussbarkeit des Aktivitätsniveaus in den Zielregionen nach alkohol-assoziierten Stimuli auswirkt.

Während die Betrachtung der Dauer der bestehenden Suchterkrankung in der vorliegenden Studie keinen Eingang fand, haben Sjoerds und Kollegen (2014) herausgefunden, dass diese positiv mit einer gesteigerten Aktivierung des posterioren Putamens korreliert. Diese Region ist insbesondere für die Ausbildung von Gewohnheit sowie der automatischen Verarbeitung von sucht-assoziierten Reizen zuständig (Sjoerds et al., 2014, Engelmann et al., 2012). Die Stärke der Abhängigkeit zeigte wiederum einen Zusammenhang mit einer geringeren Reaktivität des anterioren Putamens, welches für zielgerichtetes Verhalten vor einer Gewohnheitsausbildung zuständig ist (Sjoerds et al., 2014).

Ein Zusammenhang des Stadiums der Alkoholabhängigkeit mit Veränderungen des Aktivitätsniveaus konnte ebenso von Fryer und Kollegen (2013) dargestellt werden: Patienten, die seit langem auf Alkohol verzichteten oder nie alkoholabhängig waren, erreichten bei Präsentation alkohol-assoziiertes Cues ein höheres Ansprechen der mit kognitiven Kontrollfunktionen assoziierten Hirnareale (u.a. inferiorer Partiiellappen, dorsaler ACC) im Vergleich zu Patienten, die regelmäßig Alkohol konsumieren oder erst kürzlich den Konsum eingestellt haben. Gleichzeitig zeigte sich bei den erst kürzlich und schon länger abstinente Patienten eine verminderte Antwortreaktion in den bei Suchterkrankungen eine wichtige Rolle spielenden limbischen Regionen im Vergleich zu den regelmäßig Alkohol konsumierenden Patienten (Fryer et al., 2013).

Diese Darstellung steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, welche eine deutliche Reduktion der Aktivität im Bereich der Insula und insbesondere des limbischen Systems aller nach 3 Monaten nicht rückfällig gewordenen Patienten zeigte. Diese Regulation des limbischen Systems könnte Hinweis auf den Versuch der Kontrolle affektiver Reaktionen bei Exposition mit alkohol-assoziierten Reizen sein.

Weitere Studien legen die Vermutung nahe, dass emotionale Schlüsselreize bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit im Gegensatz zum Gesunden einer anderen Verarbeitung unterliegen und eine geringere Sensitivität gegenüber aversiven Stimuli vorliegt (Krienne et al., 2014; Faut-Bühler et al., 2016). Auch Alba-Ferrara und Kollegen (2015) zeigten, dass mit der Alkoholabhängigkeit ein vermindertes Ansprechen auf emotionale Stimuli (traurige, glückliche, wütende Gesichter), insbesondere in der Occipitotemporalregion, einhergeht. Die Sensitivität im Striatum bei alkoholassoziierten Stimuli war hingegen erhöht (Alba-Ferrara et al., 2015).

Als ursächlich für diese unterschiedliche Sensitivität für emotionale Reize könnten beispielsweise neuro-pathologischen Vorgänge, Veränderungen im Rahmen der Plastizität des Gehirns sowie der degenerativen Prozesse der Hirnsubstanz im Rahmen der Alkohol-Grunderkrankung sein.

Naheliegender ist, dass beim alkoholabhängigen Patienten ein enges Geflecht des Belohnungssystems mit den emotionsverarbeitenden Gebieten des Gehirns besteht. Diese wechselseitigen Beziehungen sollten in zukünftigen Studien genauer betrachtet werden, um Ansätze für die positive Beeinflussung der Emotionsverarbeitung der Patienten zu finden.

Von besonderem Interesse für die Zukunft ist zudem auch die Fähigkeit, das jeweilige Rückfallrisiko der Patienten besser abschätzen zu können.

Seo und Kollegen (2013) beschrieben als Parameter für ein erhöhtes Rückfallrisiko der alkoholabhängigen Patienten eine vermehrte Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex und im ACC bei Exposition mit neutralen Reizen (Seo et al., 2013). Beck und Kollegen (2012) betrachteten den strukturellen Aufbau des Gehirns, dessen Veränderungen sowie neuronale Interaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die sich gerade im Entzug befanden. Im Gegensatz zu den abstinent gebliebenen Patienten konnte bei den wieder rückfällig gewordenen Studienteilnehmern eine Assoziation mit vermehrten Atrophien in den für die Fehlerüberwachung, Verhaltenskontrolle sowie Aufmerksamkeitslenkung zuständigen Gehirnregionen (bilateraler orbitofrontaler Kortex, rechter mPFC, ACC) nachgewiesen werden. Als rückfall-protektive Faktoren ließen sich ein Erhalt der grauen Substanz im orbitofrontalen Kortex, dem mPFC und dem ACC sowie eine erhöhte neuronale Reaktivität in den Mittelgehirnsregionen (ventrale tegmentale Area, Nucleus subthalamicus) sowie im ventralen Striatum und eine stärkere funktionelle Konnektivität zwischen den reizverarbeitenden Regionen des Mittelhirns und Anteilen des limbischen Systems (Amygdala) sowie dem orbitofrontalen Kortex nachweisen (Beck et al., 2012).

5.2. Diskussion der Methoden

Betrachtet man die in der vorliegenden Studie angewandten Methoden genauer, so zeichnen sich sowohl Vor- und Nachteile als auch Stärken und Schwächen der Neurofeedback-Untersuchung ab, welche im Folgenden diskutiert werden sollen.

Diskussion neurophysiologischer Grundlagen

Ein neurophysiologisches Phänomen des Neurofeedback-Trainings, welches möglicherweise zu Verzerrungen der Ergebnisse führt, ist die verzögerte Reaktion der Funktionskurve der hämodynamischen Antwort (Bruckner, 1998; Logothetis et al., 2001). Wie bereits in der Abbildung 3.2 aufgezeigt, kommt es zu einer Verzögerung des Feedbacks für den Patienten und somit zu einer möglichen Fehlerquelle aufgrund einer geforderten erhöhten Konzentrationsleistung (Schneider et al., 2013). Johnston und Kollegen (2010) vermuten wiederum, dass die zeitliche Verzögerung durch den Patienten gut kompensiert werden kann (Johnston et al., 2010). Um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse minimal zu halten, wurden die Patienten in der vorliegenden Studie im Vorfeld über die genannten neurophysiologischen Gegebenheiten aufgeklärt.

Zur Reduktion dieses Effektes auf das Studienergebnis könnten dem fMRT vorgeschaltete, computer-gestützte Trainingseinheiten eingesetzt werden, um die Patienten für die zeitlichen Abläufe des Neurofeedbacks zu sensibilisieren und ihre Erwartungen an die zeitliche Verzögerung anzupassen. Ebenso könnte ein kontinuierliches, mentales Training außerhalb des fMRTs zwischen den einzelnen Untersuchungstagen, wie es zum Beispiel in einer Studie mit Parkinson Patienten Anwendung fand, das Ergebnis des Patienten positiv beeinflussen (Subramanian et al., 2011).

Diskussion der Komponenten des Studiendesigns

Bis dato existiert in der real-time fMRT Neurofeedback-Forschung noch kein einheitliches und allgemein gültiges Studiendesign, welches das beste Outcome für alle Patienten erzielt. Im Folgenden sollen wesentlich beteiligte Komponenten herausgegriffen und diskutiert werden.

Das Paradigma in der vorliegenden Studie besteht aus drei Trainingseinheiten im Abstand von jeweils einer, jedoch maximal insgesamt vier Wochen. Pro Untersuchungstag werden jeweils drei Neurofeedbackdurchgänge mit alternierenden Bildblöcken (vier Blöcke mit suchtassozierten Cues, fünf Blöcke mit neutralen Reizen) zu je 40 Bildern präsentiert. Es wird eine Region of Interest bestimmt und nach vorheriger Aufklärung des Patienten über mögliche Strategien zur

Regulation der craving-assoziierten Areale soll das Level der neuronalen Aktivität, dargestellt in Form einer Thermometer-Grafik, durch den Patienten reduziert werden.

Caria und Kollegen (2010) verwendeten in ihren Untersuchungen hinsichtlich der Modulierbarkeit der neuronalen Aktivität in der anterioren Insula mittels rtfMRT ein zur vorliegenden Studie sehr ähnliches Studiendesign: Binnen vier Trainingstagen bekamen die Probanden jeweils vier Neurofeedbackdurchgänge präsentiert. Diese bestanden je aus fünf cue-assoziierten Blöcken, in denen die Patienten die Aktivität in der Insula regulieren sollten, alternierend zu sechs neutralen Blöcken. Anders als in der vorliegenden Studie folgte auf den jeweiligen Block noch ein „Picture Presentation Block“ sowie ein „Rating block“, in denen die Stimmung und der Grad der Aufgewühltheit der Patienten festgehalten wurde. Dabei galt es den Feedbackbalken während des stimulierenden Blocks nicht zu reduzieren, sondern eine möglichst hohe Aktivität in der Zielregion zu erreichen (Caria et al., 2010).

Ein Großteil der real-time fMRT Studien, insbesondere frühe Studien, betrachteten eine definierte Region of Interest (Rota et al., 2008; Caria et al., 2010; Scharnowski et al., 2012). In neueren Untersuchungen zeigt sich der Trend, komplexere Signale basierend auf Differenzmessungen mehrerer ROIs oder eines ROI-Netzwerkes zu verarbeiten (Koush et al., 2013; Chiew et al., 2012). Da in der vorliegenden Studie insbesondere Emotions- und Verarbeitungsschleifen über das Arbeitsgedächtnis, das limbische System und die Basalganglien von Bedeutung sind lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die Untersuchung mehrerer ROIs die Ergebnislage und -qualität zusätzlich verbessern könnte.

Inhalt wissenschaftlicher Diskussion ist ferner die Vorgabe möglicher Strategien zur Beeinflussung des Feedbackbalkens. Shibata und Kollegen (2011) verzichteten beispielsweise auf die explizite Vorgabe von Strategien (Shibata et al., 2011). Andere Autoren hingegen sprechen sich für eine bessere Anleitung des Patienten und das Aufzeigen von Strategien, die bekannt für die Modulation der Zielregionen sind, aus (Caria et al., 2010; Kadosh et al., 2015; Hartwell et al., 2015). DeCharms und Kollegen (2005) sowie Sitaram und Kollegen (2007) fanden heraus, dass das Erlernen des Feedbacks ohne adäquate Vorgabe mentaler Strategien in einer kurzen Trainingseinheit nicht zielführend war und zu einem Motivationsverlust führte (deCharms et al., 2005; Sitaram, 2007).

Diesen Ergebnissen folgend wurde den Patienten in der vorliegenden Studie eine Reihe von Strategien zur positiven Beeinflussung der neuronalen Aktivität im Vorfeld beispielhaft genannt. In

einer nachfolgenden Befragung bestätigte der Großteil der Patienten, dass sie mithilfe positiver Emotionen und persönlicher Erinnerungen die Regulation der neuronalen Aktivität positiv beeinflussen konnten.

Diskutiert wird ebenso, ob die Patienten umfangreicher über die Funktion und Anatomie der Zielregionen und entsprechende Verarbeitungsschleifen aufgeklärt werden sollten um eine Optimierung der Strategiewahl zu erreichen. Eine Aufklärung diesbezüglich erfolgte in der vorliegenden Studie nicht. Linden und Kollegen (2012) klärten hingegen über neurophysiologische und -anatomische Grundlagen und der zugrunde liegenden Abläufe des Cravings auf, gaben jedoch keinen Hinweis auf mögliche Strategien zur Beeinflussung der neuronalen Aktivität für das Neurofeedback (Linden et al., 2012). Inwiefern Patienten von einer derartigen erweiterten Aufklärung, möglicherweise auch dahingehend, als dass das Verständnis für die zerebralen Verarbeitungsschleifen zu einer verbesserten Krankheitseinsicht führt, profitieren, könnte Inhalt zukünftiger Studien sein. Insbesondere Patienten mit psychischen Erkrankungen, die sich wie in der vorliegenden Studie im Entzug befinden und möglicherweise aufgrund eines langjährigen Krankheitsverlaufs bereits kognitive Einbußen erlitten haben, würden vermutlich jedoch weniger von einer komplexen Aufklärung profitieren als Patienten mit kürzerer Krankheitsanamnese.

In der vorliegenden Studie wurde die BOLD-Reaktion des Neurofeedbacks mithilfe einer Thermometer-Grafik visualisiert. Neben dieser Darstellung, derer sich auch die Gruppen um Rota (2009) sowie Caria (2010) bedienen, gibt es eine Reihe weiterer Darstellungsmöglichkeiten des Neurofeedbacks (Rota et al., 2009; Caria et al. 2010). So wurden beispielsweise als Maß für die Aktivität die Veränderung von Farbblöcken von blau zu rot (Brühl et al., 2014), die Intensität lachender Gesichter (Mathiak et al., 2010) oder ein virtuelles Feuer (deCharms et al., 2005) verwendet. Ebenso wurde von Posse und Kollegen (2013) ein auditives Feedback in der rtfMRT-Forschung erprobt (Posse et al., 2013).

Nachweislich können sowohl positive als auch negative Emotionen zu einer Aktivitätsveränderung neuronaler Netzwerke führen (Garavan et al., 2001; Hamann et al., 2002; Yang et al., 2002). Daher wird neben der Verwendung von positiv auf den Patienten wirkenden Stimuli (Young et al., 2014; Zotev et al., 2013) auch der Gebrauch von aversiven Stimuli zur Reduktion der Aktivität in den Zielregionen diskutiert (Brühl et al., 2014). In der vorliegenden Untersuchung wurden suchtasoziierte, den Patienten positiv stimulierende Cues verwendet. Zukünftig könnte geprüft werden, ob aversive Reize – zum Beispiel Bilderserien, die die negativen Folgen des

Alkoholkonsums aufzeigen – die Fähigkeit zur Regulation der neuronalen Aktivität verbessern und ob durch den abschreckenden Reiz möglicherweise (im Sinne einer Motivationssteigerung) die Beeinflussung der Zielregionen für den Patienten erleichtert wird.

Auch hinsichtlich der optimalen Dauer der einzelnen Neurofeedbackdurchgänge, des richtigen Abstands zwischen den Messtagen sowie der Gesamtanzahl der Messungen für das beste Outcome und den größtmöglichen Langzeiteffekt für den Patienten herrscht Uneinigkeit.

Hinsichtlich der Aufmerksamkeitsspanne, in denen sich die Patienten auf die Aufgabenstellung konzentrieren können, schlägt Brühl (2015) Versuchsblöcke zwischen 5 und 20 Minuten vor. Die gesamte fMRT-Sitzung soll dabei einen Zeitraum von 60 Minuten nicht überschreiten (Brühl, 2015). Auch Karch und Kollegen (2015) schlagen vor, die Länge des jeweiligen Neurofeedbackdurchgangs möglichst kurz zu halten, um den benötigten Grad an Aufmerksamkeit zu gewährleisten und die Motivation der Patienten entsprechend zu steigern (Karch et al., 2015).

In einer Übersichtsarbeit fassten Sulzer und Kollegen (2013) die bis zum Jahr 2013 vorliegenden Studien in ihren Eigenschaften hinsichtlich der optimalen Studienbedingungen zusammen und stellten die Gemeinsamkeiten der meisten Studien wie folgt dar: als Blockdesign konzipiert soll der Patient das BOLD Signal für 15 bis 30 Sekunden beeinflussen, gefolgt von je einem Block neutraler Reize ohne Aufgabe. Jeder Durchgang besteht aus 3 bis 6 Blöcken, dauert zwischen 5 und 15 Minuten und wird 2- bis 5-mal wiederholt (Sulzer et al., 2013). Sämtliche dieser von Sulzer vorgeschlagenen Gütekriterien fanden ebenso Anwendung in der vorliegenden Studie. Einzig lag die Dauer einer Bildersequenz in der aktuellen Studie etwas höher (40 Sekunden).

Die vorgeschlagene zeitliche Limitation des Aufenthalts der Probanden im MRT konnte aufgrund anfänglicher technischer Schwierigkeiten bei den Messungen durch den komplexen Versuchsaufbau nicht bei allen Patienten gesichert werden. Möglicherweise haben sich dadurch bei gleichzeitiger psychischer Vorbelastung der sich in der Entgiftung befindenden Patienten eine Überschreitung der Konzentrationsspanne mit nachfolgender negativer Beeinflussung der Neurofeedback-Ergebnisse sowie steigenden Bewegungsartefakten zum Versuchsende hin ergeben. Eine Befragung der Patienten nach der Untersuchung hinsichtlich ihres subjektiven Befindens und der Konzentrationsfähigkeit hat diese Vermutung teilweise gestützt. Als aufmerksamkeitsbeeinflussende Faktoren wurden weiterhin die zum Teil durch die lange Liegedauer im MRT aufgetretenen Rückenschmerzen sowie Kopfschmerzen (durch die Fixation des Kopfes in der Spule) genannt.

Betrachtet man die Anzahl der zu durchlaufenden fMRT-Sitzungen in verschiedenen Studien, so variiert diese deutlich zwischen nur einer einzigen Sitzung (Caria et al., 2007; deCharms et al., 2005) bis hin zu 10 fMRT-Untersuchungsterminen (Shibata et al., 2011). Eine Studie von Hanlon und Kollegen (2013) konnte zeigen, dass sich eine Anzahl von drei Sitzungen als praktikabelste und zielführendste Variante zeigt und dass sich während des dritten Untersuchungstages der größte Gewinn durch das Neurofeedback für den Patienten abzeichnet (Hanlon et al., 2013).

Weiterhin zeigt sich, dass die individuellen Lernkurven der Patienten einer starken Streuung unterliegen und die Patienten sehr unterschiedlich von dem Training profitieren (Sulzer et al., 2013). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie:

Während einige Patienten relativ schnell ihre neuronale Aktivität in den Zielregionen beeinflussen konnten, fiel es anderen Teilnehmern deutlich schwerer einen Abfall des Feedbackbalkens während der suchtasoziierten Cues zu erzielen. Dieses sehr individuelle Ansprechen auf das Neurofeedback-Training lässt vermuten, dass letztere Patientengruppe von einem intensiveren Training profitieren und durch die Erhöhung der Frequenz der Trainingseinheiten oder einer größeren Anzahl an Untersuchungstagen ein besseres Ergebnis erzielen könnte.

Auch Duric und Kollegen (2012) stützten diese Überlegung und legten nahe, dass einige Patienten mehrere Neurofeedbackeinheiten benötigen um ähnliche und stabile Erfolge zu erzielen (Duric et al., 2012).

Zukünftig könnte ein Algorithmus erarbeitet werden, mithilfe dessen die Patienten u.a. auf Grund vorausgegangener Tests oder fMRT-Übungen außerhalb des MRTs (Hartwell et al., 2013b), Fragebögen, genauerer Anamnese – insbesondere hinsichtlich der Dauer und des Ausmaßes der Abhängigkeit sowie stattgehabter Rückfälle – und verbleibender kognitiver Fähigkeiten in verschiedene Therapiegruppen eingeteilt werden können. Infolgedessen könnte der individuelle Bedarf an Neurofeedback-Sitzungen in Quantität, Qualität und Frequenz für das beste Outcome für jede Gruppe ermittelt und dem Patienten im Sinne einer individualisierten Therapie angeboten werden.

5.3. Kritische Betrachtung des fMRT-Verfahrens

Nachdem in den letzten Jahren eine steigende Anzahl an Studien mithilfe des real-time fMRT-Verfahrens durchgeführt wurde und bisherige neurowissenschaftliche Methoden wie die EEG-Messung bei manchen Fragestellungen zunehmend in den Hintergrund geraten, gilt es die Vor- und Nachteile dieser Entwicklung zu beleuchten.

Ein wesentlicher Vorteil der Magnetresonanztomographie liegt in der Nicht-Invasivität der Methode. Mithilfe des fMRTs gelingt es, sowohl Morphologien als auch funktionelle Prozesse detailliert darzustellen, ohne dass auf potentiell schädigende ionisierende Strahlung oder Injektion radioaktiver Tracer zurückgegriffen werden muss (Brühl, 2015). Hawkinson und Kollegen (2012) bestätigten in ihren Untersuchungen, dass sowohl fMRT als auch rtfMRT-basiertes Training im Vergleich zu Untersuchungen ohne MRT keine größeren nachteiligen Effekte für den Probanden bewirken (Hawkinson et al., 2012). Diese sehr risikoarme Messmethode bietet also gerade in der Forschung die notwendige Möglichkeit der gefahrlosen Reproduzierbarkeit von Untersuchungen ohne dass die Probanden etwaigen gesundheitlichen Belastungen ausgesetzt werden.

Hervorzuheben ist bei der Magnetresonanztomographie ebenso die Möglichkeit der hohen räumlichen Auflösung sowie die sehr hohe Kontrastauflösung. Anders als bei den mittels EEG oder MEG durchgeführten, auf die kortikalen Regionen beschränkten Untersuchungen, wird die Betrachtung der gesamten Hirnmatrix und tiefer liegender Strukturen ermöglicht (Brühl, 2015). Zusätzlich besticht das Verfahren durch spezifische Schichtorientierungen (beispielsweise zur Planung operativer Eingriffe) oder Flussmessungen in Blutgefäßen, die im klinischen Alltag von großem Nutzen sein können.

Durch die Möglichkeit, mehrere ROIs gleichzeitig sowie Regionen von wenigen Millimetern Größe betrachten zu können, entstehen zum Teil nur äußerst geringe Signalunterschiede, die in aufwendigen Folgeverfahren aufbereitet und statistisch aufgearbeitet werden müssen. Weiterhin muss beachtet werden, dass sich die exakte anatomische Festlegung funktioneller, neuronaler Netzwerke oftmals auf Grund der hohen interindividuellen Variabilität schwierig gestaltet. Erfolgt die Abnahme der funktionellen Messung bei inkorrekt ROI-Lage so führt dies zu ungenauen oder verfälschten Datensätzen. Bei einzelnen, klar definierten und im MRT gut lokalisierbaren Zielregionen wäre daher die Anwendung eines anatomischen Localizers in Erwägung zu ziehen (Sulzer et al., 2013; Johnson et al., 2010).

Linden (2012) gibt ferner zu bedenken, dass die korrekte Wahl der ROI bei psychiatrischen Erkrankungen, deren Pathophysiologie neurowissenschaftlich noch nicht endgültig geklärt ist, ebenso eine Schwierigkeit für den Untersucher darstellen kann (Linden, 2012a). Ebenso ist fraglich, inwiefern sich das funktionelle Netzwerk des Gehirns bei psychiatrisch erkrankten Patienten von dem eines gesunden Probanden in ihrer Lokalisation und Funktionalität unterscheidet (Sulzer et al., 2013).

Kirsch und Kollegen (2015) schlugen daher vor, für zukünftige Studien eine Kombination aus anatomischen und funktionellen Localizern zu verwenden um eine möglichst stabile und korrekte

Lage der ROI, auch über mehrere Untersuchungstage hinweg, sicherzustellen (Kirsch et al., 2015).

Da die im rfMRT genutzte Messung der BOLD-Aktivität den Oxygenierungsgrad des Blutes misst, muss ebenso beachtet werden, dass sich der Blutfluss durch physikalische und physiologische Faktoren verändern und sich vom ursprünglichen Ort der Aktivierung in andere Gebiete verlagern kann. Somit sollte die Deutung der aktivierten Areale der fMRT-Messung und die daraus gezogenen Rückschlüsse auf Funktion und Aufgabe der Zielregionen stets nochmals hinterfragt werden.

Ein weiterer Vorteil, den die fMRT-Untersuchung gegenüber herkömmlichen Ansätzen bietet, besteht in der vergleichbar schnellen Nachweisbarkeit von ersten Trainingserfolgen. Während es bei EEG-Neurofeedback Untersuchungen eine größere Anzahl an Trainingseinheiten benötigt, können in der Regulation der BOLD-Sequenz und der zerebralen Aktivität mittels fMRT – möglicherweise aufgrund der hohen neuronalen Plastizität – bereits schon innerhalb der ersten 30 Minuten Erfolge nachgewiesen werden (Caria et al. 2007; Canterbury et al., 2013; Lawrence et al., 2014; Johnston et al., 2010).

Dennoch gibt es neben all diesen Vorteilen der Magnetresonanztomographie auch negative Faktoren, die zu beleuchten sind:

Insbesondere sind hier die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten sowie der technische Aufwand und das benötigte Know-How zur Bedienung der interagierenden Geräte und Programme zu nennen. Eine Einschränkung der Anwendbarkeit im Klinikalltag und bei Studien ergibt sich durch Probanden, die an Klaustrophobie oder Unruhezuständen leiden, welche zu Bewegungsartefakten und Messungenauigkeiten führen. Auch Metalle im oder am Körper (z.B. metallische Farben alter Tattoos, Permanent Make-up), Lärmbelastung und der hohe zeitliche Aufwand für jede Messung limitieren die Nutzung des MRTs. Generell ist zur erfolgreichen Datenaquirierung eine hohe Compliance des Patienten nötig, damit dieser sowohl verlässlich über den gesamten Untersuchungszeitraum an den Messungen teilnimmt, als auch über die gesamte Dauer einer Trainingseinheit die Bewegungsartefakte gering hält und motiviert bleibt.

Als weitere negative Auswirkungen der Untersuchung für den Patienten beschreiben Sulzer und Kollegen (2013) die mentale Ermüdung, körperliches Unwohlsein aufgrund der fixierten Lage im Scanner sowie ein durch die Lautstärke aufgetretenes Schwirren im Ohr (Sulzer et al., 2013). Die von Sulzer genannten Auswirkungen deckten sich mit den von den Patienten in der vorliegenden Studie geäußerten Unannehmlichkeiten.

Ruiz und Kollegen (2013) konnten in ihrer Studie mit an Schizophrenie erkrankten Patienten zeigen, dass der fMRT-Trainingserfolg negativ mit Negativsymptomen sowie mit der Erkrankungsdauer korrelierte. Ebenso zeigte sich, dass die Sensibilisierung für negative Emotionen bei den Patienten steigt und Gesichter, die negative Emotionen zeigen, im Zuge der vermehrten Aktivierung der anterioren Insula und einer ebenso nachgewiesenen verbesserten Konnektivität der emotionsverarbeitenden Netzwerke signifikant öfter als negativ gedeutet wurden. Positive Gesichtsausdrücke wurden hingegen weniger stark wahrgenommen (Ruiz et al., 2013). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass im Rahmen der neuronalen Plastizität durch das fMRT-Training auch andere, initial nicht bedachte, kognitive und emotionale Verbindungen oder neurofunktionale Reaktionen moduliert werden können und dies möglicherweise nicht nur zu positiven, sondern auch zu unerwünschten Veränderungen und Verstärkung negativer Denkmuster beim Patienten führen kann.

5.4. Limitation der Studie und Ausblick

Insgesamt stellt das real-time fMRT einen vielversprechenden Therapieansatz bei Suchterkrankungen dar. Eine weitere Verbesserung der Ergebnisse ist durch die Ergänzung des real-time fMRTs durch ein Feedback-Training außerhalb des Magnetresonanztomographen, zusätzlicher medikamentöser Therapie oder Verhaltenstherapie denkbar.

Ebenso kann im Zuge einer individualisierten Medizin ein neuer Fokus auf die Erkennung der neuronalen Eigenschaften und Netzwerke jedes einzelnen Patienten gelegt werden. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob und für welche Bereiche eine solche individualisierte Medizin von Nutzen ist und welche Patienten besonders von einer individuell angepassten Therapie profitieren. Die Ermittlung der hierfür am besten geeigneten Parameter und die individuelle neuronale Charakterisierung vor Therapieeinleitung könnten die Therapiemöglichkeiten und die Nachhaltigkeit eines erfolgreichen qualifizierten Entzugs in zukünftigen Studien deutlich verbessern.

Ebenso steht die Einbettung des rtfMRT-Neurofeedback-Trainings in den klinischen Alltag als Ergänzung zu der bisherigen Goldstandard-Therapie bei Alkoholabhängigkeit noch aus. Auch für Patienten, die nicht vollständig auf Alkohol verzichten können, wäre durch die erfolgreiche Regulation zerebraler Strukturen, die eine zuverlässige Kontrolle der konsumierten Menge an Alkohol ermöglichen, ein deutlich verbesserter Krankheitsverlauf denkbar.

Ebenso sollten die Patienten mittels Longitudinalstudien über viele Jahre begleitet werden und zum einen die Stabilität der Alkoholabstinenz, zum anderen jedoch auch das neuronale Regenerationspotential und die zerebralen Veränderungsprozesse der kognitiven Verarbeitungsschleifen und der Aktivität in den Suchtarealen auf lange Sicht observiert werden. Aus diesen Ergebnissen könnten dann wiederum Rückschlüsse zur Therapieverbesserung gezogen werden. Auch ist eine Motivationssteigerung für den Patienten durch die jahrelange Begleitung durch eine Studie möglich. Kirsch und Kollegen (2015) sehen – im Gegensatz zu bisherigen, für den Patienten eher passiven Therapieansätzen (Einnahme von Medikamenten, Vermeidung der Substanz, etc.) – das eigenverantwortliche Aktivwerden für die Erkrankung während des Neurofeedback-Trainings als besonders motivierend an und schreiben dem Neurofeedback-Training eine weitaus größere Rolle hinsichtlich der Steigerung des Selbstvertrauens und des Kontrollgewinns der Patienten als die rein neurophysiologisch-biologische Komponente zu (Kirsch et al., 2015).

Die Bedeutung potentieller Einflussfaktoren wie u.a. Alter, Geschlecht, Dauer der Alkoholabhängigkeit oder gewähltes Therapiekonzept, deren detaillierte Analyse in der vorliegenden Studie keinen Eingang findet, sollten zukünftig gezielter untersucht und diskutiert werden, um gegebenenfalls die Bildung von Therapie-Subgruppen zu ermöglichen und Behandlungskonzepte bestmöglich anzupassen.

Seo und Kollegen (2011) konnten beispielsweise zeigen, dass die durch alkohol-assoziierte Cues hervorgerufene, neuronale Aktivität der Zielregionen geschlechterspezifisch variiert (Seo et al., 2011). Auch hinsichtlich der Altersstruktur sollten weitere Untersuchungen angestellt werden, da ein steigendes Alter der Patienten mit einer negativen Beeinflussung der kognitiven Gehirnfunktion und einer sinkenden neuronalen Plastizität einhergehen kann. Rana und Kollegen (2016) legten nahe, dass jüngere Patienten unter anderem aufgrund dieser Effekte und einer geringeren Schädigung der Hirnsubstanz bessere Ergebnisse in dem Neurofeedback-Training erzielen können (Rana et al., 2016).

In der vorliegenden Studie wurde durch die Heterogenität der Patienten und die großzügigen Einschlusskriterien eine gute externe Validität geschaffen, die die Vielseitigkeit der an Alkoholabhängigkeit erkrankten Population gut widerspiegelt. Abgesehen von vorbestehenden neurologischen, psychiatrischen, malignen und anderen Suchterkrankungen wurden alle Patienten zwischen 18 und 65 Jahren, die keine Kontraindikation für das MRT aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Inwiefern dieses Patientenkollektiv jedoch für die Methode des rtfMRT-Neurofeedbacks hinsichtlich kognitiver Eignung und Konzentrationsfähigkeit prädestiniert

war, wurde im Vorfeld nicht getestet. Ebenso wurden die Motivation der Patienten und die persönliche Vorgeschichte hinsichtlich rezidivierender Rückfälle und Therapien nicht zur Vorselektion einer möglichst motivierten und für das Training besonders geeigneten Versuchsgruppe berücksichtigt.

Hartwell und Kollegen (2013b) schlugen in diesem Zusammenhang eine Neurofeedback-Testung der Patienten vor der Untersuchung außerhalb des MRTs vor. Dabei sollten die Probanden die Regulation ihrer eigenen Hauttemperatur erlernen. Die Untersuchung lieferte eine positive Korrelation zwischen der Fähigkeit zur Steigerung der Hauttemperatur und der anschließenden Reduktion des Cravings während des Neurofeedback-Trainings (Hartwell et al., 2013b).

Um die rtfMRT-Untersuchung gewinnbringend und nachhaltig in ein bestehendes Therapiekonzept zu integrieren, muss ein erfolgreicher Transfer auf mehreren Ebenen stattfinden: Gelingt es dem Patienten während des Feedback-Trainings die Zielregion mit Erfolg zu regulieren, so muss diese Fähigkeit beibehalten werden und ein Transfer hin zur fMRT-Untersuchung ohne oder mit falschem Neurofeedback erfolgen. Außerdem bedarf es des Transfers und der Anpassung des Erlernten auf Situationen im Alltag, die dem Patienten im täglichen Leben den Kontakt zu einem Suchtmittel oder dem Ausgesetztsein durch Werbung und Medien erleichtert (Sulzer et al., 2013; Brühl, 2015).

Verschiedene Untersuchungen konnten nachweisen, dass die Fähigkeit zur Kontrolle des BOLD-Signals unter Wegfall des Neurofeedbacks weiterhin bestehen bleibt (deCharms et al., 2004; Caria et al., 2007). Haller und Kollegen (2013) konnten zeigen, dass die entstandene gesteigerte Konnektivität und Ausbildung funktioneller Netzwerke auch bei Ausbleiben des Feedbacks reproduzierbar war (Haller et al., 2013). Ebenso war nach intensivem Training ein dauerhaftes Abspeichern der neu erlernten kognitiven Fähigkeiten in den Basalganglien und kortikalen Reaktionen mit Hilfe neuroplastischer Mechanismen möglich (Birbaumer et al., 2013).

Wie lange dieser Effekt bestehen bleibt, ob auch ein Langzeit-Effekt mit erfolgreicher Beeinflussung der BOLD-Aktivität nach Wochen, Monaten oder Jahren nachweisbar ist, ob mögliche Veränderungen der funktionellen Architektur der emotionsregulierenden Netzwerke erhalten werden können und ob die erlernte Fähigkeit gewinnbringend in den Alltag transferiert werden kann, bleibt zur Klärung in zukünftigen Studien offen.

Ebenso müssen künftige Studien an einer Optimierung der Studienprotokolle arbeiten sowie einen Beleg für den nachhaltigen, realen Mehrwert und positiven Effekt für den Patienten im

klinischen Setting und im Alltag liefern. Hierzu bedarf es höhere Fallzahlen sowohl für real- als auch für sham-Feedback-Bedingungen und des Ergebnisvergleichs mit gesunden Probanden.

Aktuell liegen die Untersuchungszahlen verschiedener rtfMRT-Studien zwischen zwei (Sitaram et al., 2012) und 44 Patienten (Hartwell et al., 2015). Um aussagekräftige Daten zu erhalten ist eine Erhöhung der Probandenzahl anzustreben, sodass auch kleinere Vergleichs- und Sub-Gruppen repräsentative Ergebnisse erzielen können. Da sich die Patientenrekrutierung bei monozentrischen Studien sehr langwierig und aufgrund der hohen Ausschlusszahlen (in der vorliegenden Studie gingen Daten von zum Teil nur 55% der ursprünglich untersuchten Patienten in die Gruppenanalysen ein) schwierig gestalten kann, ist die Durchführung von multizentrischen Studien in Betracht zu ziehen.

Hinsichtlich des Datenumfangs ist die vorliegende Studie mit insgesamt 17 Patienten-Datensätzen im mittleren Drittel anzusiedeln. Da die aktuelle Studienreihe nach der vorliegenden Arbeit jedoch noch fortgesetzt wird und insgesamt bis zu 60 Patienten mit Alkoholabusus am rtfMRT-Training teilnehmen sollen, stellen die damit angestrebten Datensätze eine solide Grundlage für die Klärung offener Fragen dar.

Bisherige rtfMRT-Neurofeedback-Studien kommen zu vielversprechenden Ergebnissen: Die Patienten konnten erlernen, die Zielregionen ihres Gehirns positiv zu beeinflussen und ebenso eine Verhaltensänderung durch die Kontrolle spezifischer Gehirnaktivität zu bewirken (deCharms et al., 2005; Rota et al., 2009; Caria et al., 2010). Außerdem war eine funktionelle Reorganisation des Gehirns (Rota et al., 2011; Lee et al., 2011) sowie eine höhere Dichte des zerebralen Netzwerks, insbesondere die Stärkung intensiv genutzter Verbindungen (Lee et al., 2011), nachweisbar. Langfristig ist nun ein Eintritt in die Phase klinischer Erprobung mit Patienten verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen anzustreben.

Insbesondere Erkrankungen aus den Bereichen der kognitiven Veränderungen und psychischen Dysregulationsstörungen scheinen dabei für eine Therapieerweiterung mittels Neurofeedback gut geeignet zu sein. Ebenso kann das Neurofeedback-Training in anderen therapeutischen Bereichen, beispielsweise der Rehabilitation, gewinnbringend sein (Gassert et al., 2008). Auch als Methode zur Entwicklung und Testung neuer psychotherapeutischer Interventionen wären Neurofeedback-Untersuchungen denkbar. Durch die Visualisierung der aktivierten Hirnregionen könnten neuronale Verbindungen entdeckt, und der unmittelbare Effekt der psychotherapeutischen Intervention für den Patienten dargestellt werden. Hierdurch könnte auch ein Informationsgewinn neurobiologischer Hintergründe bei verschiedenen Maßnahmen und zugrunde liegenden Erkrankungen erzielt werden.

Gleichzeitig sollen technische Verbesserungen die rtfMRT-Untersuchung robuster, selektiver und schneller machen. Poser und Kollegen (2009) stellten hierzu bereits erste Untersuchungen mit MRT-Geräten mit einer Feldstärke von 7 Tesla an, um die Auflösung spezifischer Regionen zusätzlich zu verbessern (Poser et al., 2009). Auch Posse und Kollegen (2012, 2013) befassten sich mit Funktionsmessungen immer kleiner werdender Areale und technischen Verbesserungen (u.a. ultra-high-real-time speed fMRI) (Posse et al., 2012, 2013). Trotz all dieser Ansätze wird jedoch die Zeitverzögerung durch die hämodynamische Antwort als limitierender Faktor bestehen bleiben.

Um das rtfMRT-Training für ein breites Patientenkollektiv zugänglich zu machen, muss ebenso die Frage der Kostenübernahme bzw. -minimierung und Umsetzbarkeit im Rahmen des klinischen Settings geklärt sein sowie die Effektivität der Untersuchung gesteigert werden. Ungeklärt ist noch, wie oft die Patienten an einem Training teilnehmen sollen, welcher zeitliche Abstand zwischen den Einheiten optimal ist und wie lange eine einzelne fMRT-Trainingssitzung dauern soll. Hierzu gibt es sehr verschiedene Ansätze:

Sherwood und Kollegen (2015) ließen die Patienten nur insgesamt 32 Minuten aufgeteilt auf fünf Trainingseinheiten innerhalb von 14 Tagen im MRT trainieren und erreichte dennoch eine signifikante Regulation der Zielregion (Sherwood et al., 2015). Caria und Kollegen (2010) haben sich für 4 Trainingseinheiten innerhalb nur eines Tages entschieden (Caria et al., 2010). Dass ein schnelles Erlernen der Neurofeedback-Mechanismen möglich ist, zeigen ferner weitere Studien, die zum Teil bereits bei Untersuchungen innerhalb eines einzelnen Tages zu positiven Ergebnissen gelangen (Caria et al., 2007; deCharms et al., 2004; Rota et al., 2011; Young et al., 2014).

Da bis dato die neuronalen Mechanismen der Neurofeedback-Methode noch nicht abschließend geklärt sind, ist es in zukünftigen Untersuchungen wichtig, nicht nur eine Zielregion zu betrachten, sondern das gesamte Netzwerk an interagierenden Strukturen und deren untergeordnete Verarbeitungsschleifen in den Fokus zu stellen.

Emmert und Kollegen (2015) untersuchten die Existenz eines Neurofeedback-Regulationsnetzwerkes unter Betrachtung von 12 Neurofeedback-Studien mit insgesamt 175 Probandendatensätzen und beschrieben ein Netzwerk, welches aus der anterioren Insula, den Basalganglien, den doralen Anteilen des Parietallappens bis zum temporo-parietalen Übergang, dem prämotorischen Kortex, dem pACC, dem dlPFC sowie vlPFC und den visuellen Assoziationskortexen, besteht (Emmert et al., 2015).

Aufgrund der verzweigten Netzwerke an interagierenden Strukturen besteht die besondere Schwierigkeit bei der rtMRT-Neurofeedback-Untersuchung darin, genau die Areale zu differenzieren, die durch die Regulation selbst beeinflusst werden und von denen zu unterscheiden, die in den komplexen Handlungsschleifen ohne direkte Beeinflussung mit verändert werden.

6. Zusammenfassung

Alkoholische Getränke haben als Nahrungs-, Genuss- und Rauschmittel eine jahrtausendealte Tradition. Als praktisch unbegrenzt verfügbare Substanz mit großer Integrität in das gesellschaftliche Leben wird den gesamtgesellschaftlichen und individuellen Risiken des Konsums häufig wenig Beachtung geschenkt. Insbesondere langfristige Folgeschäden durch nicht regenerierbare Zellschädigungen führen zu Erkrankungen wie Leberzirrhose, kardialer Schädigung, Polyneuropathie oder Hirn- sowie Muskelatrophien. Ebenso steigt das Risiko maligner Prozesse wie dem Mund-, Rachen-, Speiseröhrenkarzinom sowie Brustkrebs (Seitz et al., 2013). Auch psychische Erkrankungen wie Angstzustände und Depressionen bis hin zur Suizidalität treten vermehrt auf. Leidtragend ist dabei nicht nur die betroffene Person selbst, sondern insbesondere auch deren soziales Umfeld, dessen Gefüge durch die Folgen des Konsums zu zerbrechen droht. Durch Konflikte, insbesondere im familiären und beruflichen Umfeld wird der bestehende Teufelskreis weiter genährt (Seitz et al., 2013). Von umso größerer Bedeutung ist die Entwicklung neuer Therapieansätze, um die bislang bestehenden multimodalen suchtpsychotherapeutischen und pharmakologischen Maßnahmen bestmöglich zu ergänzen.

Die vorliegende real-time fMRT-Neurofeedback-Studie dient der Prüfung einer möglichen Einflussnahme der Patienten auf die Aktivität in suchtasoziierten Hirnregionen. Mittels Neurofeedbackverfahren wird dem Patienten in Echtzeit Rückmeldung über die neuronale Aktivität craving-assoziiierter Hirnareale gegeben. Aufgabe des Patienten ist es, die mittels Feedback (Thermometer-Grafik) dargestellte neuronale Aktivität zu reduzieren und so sein individuelles Craving (= Verlangen nach der Substanz) gezielt zu beeinflussen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, mit Hilfe von real-time fMRT die Fähigkeit zur Modulation neuronaler Aktivität in craving-assoziierten Hirnregionen bei alkoholabhängigen Patienten zu untersuchen.

Hierfür wurden Datensätze von 17 Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die sich in einer qualifizierten Entwöhnungsbehandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München befanden und an insgesamt drei rfMRT-Neurofeedback-Sitzungen mit Erhebung von jeweils drei real-time fMRT-Datensätzen pro Sitzung, untersucht. Während der Messungen wurden den Patienten blockweise alternierend suchtasoziierte und neutrale Hinweisreize (Cues) gezeigt. Die Probanden hatten die Aufgabe, die suchtasoziierte neuronale Reaktion in den Zielregionen (anteriorer cingulärer Kortex, Insula, dorsolateraler präfrontaler Kortex) während der Präsentation der Cues zu minimieren.

Das neuronale Aktivitätsniveau, gemessen als BOLD-Reaktion (= blood oxygen level dependent), wurde via Tubo Brain Voyager (TBV) analysiert und dem Patienten in Echtzeit in Form einer Thermometer-Grafik präsentiert. Anzustreben war eine Reduktion einer überschießenden Reaktion des Thermometers bei Stimuluspräsentation. Vor und nach den Messungen wurde anhand von Fragebögen die Selbsteinschätzung des Cravings (OCDS) und der Befindlichkeit (BDI, Barrett Impulsiveness Scale) der Patienten eingeholt.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Fähigkeit zur Regulation der BOLD-Reaktion in craving-assoziierten zerebralen Regionen durch den Patienten gegeben ist und eine Reduktion der neuronalen Aktivität in den Zielregionen erreicht werden kann. Dabei scheinen nicht rückfällig gewordene Teilnehmer im Vergleich zu rückfällig gewordenen Patienten erfolgreicher in der Regulation der BOLD-Aktivität in den Zielregionen zu sein, wobei insgesamt eine deutliche interindividuelle Variabilität hinsichtlich der erzielten Ergebnisse der Patienten im Feedback-Training bestand.

Regionen, die bei Präsentation alkohol-assoziiertes Cues eine Änderung der neuronalen Aktivität aufweisen, sind u.a. der präfrontale Kortex, der ACC und die Insula sowie die mit Informationsverarbeitung, Arbeitsgedächtnis und emotionalen Prozessen in Verbindung stehenden Anteile des limbischen Systems (Amygdala, Hippocampus) als auch die Basalganglien, denen die Funktion der Handlungsplanung zugeschrieben wird.

Dass sich durch das real-time fMRT Neurofeedback-Training auch das Craving der Patienten beeinflussen lässt, legen die Ergebnisse der Obsessive Compulsive Drinking Scale nahe: Über den gesamten drei- bis vierwöchigen Zeitraum der fMRT-Messungen zeigt sich eine kontinuierliche Reduktion des Skalen-Mittelwertes, welcher für eine konsekutive Reduktion des Verlangens nach der Substanz spricht (OCDS vor MRT an Tag 1: MW 23,32, SD 10,22 vs. OCDS nach MRT an Tag 3: MW 20,59, SD 11,83). Ein Vergleich zu gesunden Probanden lässt sich mangels Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie nicht ziehen. Inwiefern sich die Ergebnisse der alkoholabhängigen Patienten von einer gesunden Kontrollgruppe unterscheidet ist wichtiger Bestandteil noch folgender Studien.

Ferner weist die vorliegende Studie mit Rückfallquoten im Follow Up von 46% (Drei-Monats-Follow Up) bis 50% (Ein-Jahres-Follow Up) das Potential auf, dass sich ein zusätzliches real-time fMRT Neurofeedback-Training positiv auf die Rückfallquoten der alkoholabhängigen Patienten im Gegensatz zur Durchführung einer qualifizierten Entwöhnung ohne Neurofeedback-Training (Rückfallquote 56,7% nach Zwei-Jahres-Follow Up), auswirken könnte.

Schlussendlich stellt die real-time fMRT-Untersuchung mittels Neurofeedback einen vielversprechenden neuen Ansatz der Neurowissenschaft dar, mithilfe dessen traditionelle Therapieregimes und bisherige neurophysiologische Untersuchungsverfahren in der Suchtmedizin durch den Zugewinn einer detaillierteren Aussage über die funktionellen Gebiete des Gehirns erweitert und ergänzt werden können.

Als erwiesen gilt, dass unabhängig vom Erfolg des Neurofeedbacks beim Versuch der eigenständigen Regulation der BOLD-Reaktion in craving-assoziierten Hirnarealen eine Vielzahl an Regionen und Netzwerken, insbesondere Gebiete der kognitiven Funktionen, der Handlungsplanung und Motivationsprozesse komplex interagieren.

Die Ergebnisse der Studie lassen darauf schließen, dass die Beeinflussung der neuronalen Aktivität durch real-time fMRT-Training bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit möglich ist und auch eine positive Beeinflussung des Verlangens nach der Substanz erreicht werden kann.

Bevor jedoch der Einsatz des real-time fMRT-Training vermehrt im klinischen Alltag Einzug findet, sollten Folgestudien einige Aspekte noch genauer beleuchten.

So sollten die optimalen Studienparameter (u.a. Studienparadigma, ROI-Anzahl, Anzahl und Dauer der fMRT-Durchgänge, zeitlicher Abstand zwischen rtfMRT-Trainings) sowie die den Patienten besonders positiv beeinflussende mentale Strategien zur bestmöglichen Regulation der neuronalen Aktivität näher untersucht werden.

Ebenso gilt es die Frage des erfolgreichen Transfers und der Reproduzierbarkeit der erlernten neuronalen Regulationsmechanismen in den Alltag der Patienten sowie die Erfassung des langfristigen Outcomes und Trainingserfolges zu beleuchten. Insbesondere Longitudinalstudien können hinsichtlich der Dauer der Abstinenzphase der Patienten und der zeitlichen Evaluation von Rückfallereignissen Möglichkeiten zur Verbesserung des Neurofeedback-Trainings aufdecken.

Da sich ebenso eine starke interindividuelle Variabilität in der Beeinflussbarkeit der Hirnaktivität zeigt, müssen mögliche Einflussfaktoren wie u.a. Alter, Geschlecht, Anzahl der frustranen Entzugsversuche sowie die Dauer der bestehenden Abhängigkeit mit möglicherweise konsekutiven kognitive Einbußen näher beleuchtet werden. Eine offene Frage sei an dieser Stelle, ob anhand dieser Erkenntnisse der Erfolg des Neurofeedback-Trainings für das Individuum bereits zu Beginn prognostizierbar ist.

Letztendlich wird für die Anwendung des rtfMRTs bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit jedoch vor allem ausschlaggebend sein, inwiefern sich der genannte therapeutische Effekt persistierend zeigt und ob die positiven Auswirkungen auf den Patienten langfristig stabil sind.

7. Literaturverzeichnis

- Agarwalla PA., Koss A., Küchenhoff J.: Abstinenz nach stationärer qualifizierter Entzugsbehandlung für Alkoholabhängige. *SUCHT*. 2017; 63 (1): 25–32. doi: 10.1024/0939-5911/a000465
- Alba-Ferrara L., Müller-Oehring EM., Sullivan EV., Pfefferbaum A., Schulte T.: Brain responses to emotional salience and reward in alcohol use disorder. *Brain Imaging Behav*. 2016; 10 (1): 136-146. doi: 10.1007/s11682-015-9374-8.
- Amiez C., Joseph JP., Procyk E.: Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *Eur. J. Neurosci*. 2005; 21 (12): 3447–3452. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04170.x.
- Anton RF., Moak DH., Latham P.: The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995; 19 (1): 92-99. PMID: 7771669.
- Arcurio LR., Finn PR., James TW.: Neural mechanisms of high-risk decisions-to-drink in alcohol-dependent women. *Addict Biol*. 2015; 20 (2): 390-406. doi: 10.1111/adb.12121.
- Arsalidou M., Duerden EG., Taylor MJ.: The centre of the brain: topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory function of the basal ganglia. *Hum. Brain Mapp*. 2013; 34 (11): 3031-3054. doi: 10.1002/hbm.22124.
- Bach P., Kirsch M., Hoffmann S., Jorde A., Mann K., Frank J., Charlet K., Beck A., Heinz A., Walter H., Rietschel M., Kiefer F., Vollstädt-Klein S.: The effects of single nucleotide polymorphisms in glutamatergic neurotransmission genes on neural response to alcohol cues and craving. *Addict Biol*. 2015; 20 (6): 1022-1032. doi: 10.1111/adb.12291.
- Bach P., Vollstädt-Klein S., Kirsch M., Hoffmann S., Jorde A., Frank J., Charlet K., Beck A., Heinz A., Walter H., Sommer WH., Spanagel R., Rietschel M., Kiefer F.: Increased mesolimbic cue-reactivity in carriers of the mu-opioid-receptor gene OPRM1 A118G polymorphism predicts drinking outcome: a functional imaging study in alcohol dependent subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2015; 25 (8): 1128-1135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.013.
- Barratt ES.: Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills*. 1959; 9 (3): 191–198. doi: <https://doi.org/10.2466/pms.1959.9.3.191>.
- Batra A., Müller CA., Mann K., Heinz A.: Abhängigkeit und schädlicher Gebrauch von Alkohol. Diagnostik und Behandlungspotentialen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016; Jg. 113, Heft 17: 301-311.
- Bauer U., Hasenöhr A.: Therapieerfolg Alkoholabhängiger nach qualifizierter Entzugsbehandlung und konventioneller Entgiftung (vergleich 28-Monats-Katamnese). *SUCHT*. 2000; 46 (4): 250-259.
- Beck AT., Ward CH., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4 (6): 561-571. PMID: 13688369.
- Beck A., Wüstenberg T., Genauck A., Wrase J., Schlagenhauf F., Smolka MN., Mann K., Heinz A.: Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69 (8): 842-852. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2026.
- Benes FM.: Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (1): 239-257. doi: 10.1038/npp.2009.116.
- Bray S., Shimojo S., O'Doherty JP.: Direct instrumental conditioning of neural activity using functional magnetic resonance imaging-derived reward feedback. *J Neurosci*. 2007; 27 (28): 7498-7507.

- Birbaumer N., Ruiz S., Sitaram R.: Learned regulation of brain metabolism. *Trends Cogn Sci.* 2013; 17 (6): 295-302. doi: 10.1016/j.tics.2013.04.009.
- Bottlender M., Spanagel R., Soyka M.: One drink, one drunk--controlled drinking by alcoholics? 3-year-outcome after intensive outpatient treatment. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2007; 57 (1): 32-38.
- Brühl AB., Scherpiet S., Sulzer J., Stämpfli P., Seifritz E., Herwig U.: Real-time neurofeedback using functional MRI could improve down-regulation of amygdala activity during emotional stimulation: a proof-of-concept study. *Brain Topogr.* 2014; 27(1): 138-148. doi: 10.1007/s10548-013-0331-9.
- Brühl AB.: Making sense of real-time functional magnetic resonance imaging (rtfMRI) and rtfMRI neurofeedback. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(6): 1-7. doi: 10.1093/ijnp/pyv020.
- Bruckner RL.: Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp.* 1998; 6 (5-6): 373-377. PMID: 9788075. http://mri-q.com/uploads/3/4/5/7/34572113/bruckner_1998_10.1.1.481.2946.pdf.
- Burger M., Brönstrup A., Pietrzik K.: Derivation of tolerable upper alcohol intake levels in Germany: a systematic review of risks and benefits of moderate alcohol consumption. *Prev Med.* 2004; 39 (1): 111–127. doi: 10.1016/j.ypmed.2003.11.011.
- Bühler M., Mann K.: Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35 (10): 1771-1793. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01540.x.
- Camchong J., Stegner VA., Fein G.: Resting state synchrony in long-term abstinent alcoholics with versus without comorbid drug dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 131 (1-2): 56-65. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.002.
- Canterberry M., Hanlon CA., Hartwell KJ., Li X., Owens M., LeMatty T., Prisciandaro JJ., Borckardt J., Saladin ME., Brady KT., George MS.: Sustained reduction of nicotine craving with real-time neurofeedback: exploring the role of severity of dependence. *Nicotine Tob Res.* 2013; 15 (12): 2120-2124. doi: 10.1093/ntr/ntt122.
- Caria A., Veit R., Sitaram R., Lotze M., Weiskopf N., Grodd W., Birbaumer N.: Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage.* 2007; 35 (3): 1238-1246.
- Caria A., Sitaram R., Veit R., Begliomini C., Birbaumer N.: Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2010; 68 (5): 425-432. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.020.
- Caria A., Sitaram R., Birbaumer N.: Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. *Neuroscientist.* 2012; 18: 487-501. doi: 10.1177/1073858411407205.
- Charlet K., Schlagenhaut F., Richter A., Naundorf K., Dornhof L., Weinfurter CE., König F., Walaszek B., Schubert F., Müller CA., Gutwinski S., Seissinger A., Schmitz L., Walter H., Beck A., Gallinat J., Kiefer F., Heinz A.: Neural activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. *Addict Biol.* 2014; 19 (3): 439-451. doi: 10.1111/adb.12045.
- Chiew M., LaConte SM., Graham SJ.: Investigation of fMRI neurofeedback of differential primary motor cortex activity using kinesthetic motor imagery. *Neuroimage.* 2012; 61 (1): 21-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.053.
- Claus ED., Ewing SW., Filbey FM., Sabbineni A., Hutchinson KE.: Identifying neurobiological phenotypes associated with alcohol use disorder severity. *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36 (10): 2086-2096. doi: 10.1038/npp.2011.99.

- Costa PT., McCrae RR. (1992): Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five Factor Inventory; Professional Manual. Psychological Assessment Resources: Odessa/Florida.
- Courtney KE., Ghahremani DG., London ED., Ray LA.: The association between cue-reactivity in the precuneus and level of dependence on nicotine and alcohol. *Drug Alcohol Depend.* 2014; 141: 21-26. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.04.026.
- Cox RW., Jesmanowicz A., Hyde JS.: Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 1995; 33 (2): 230-236. PMID: 7707914.
- Craig AD.: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3 (8): 655-666. doi: 10.1038/nrn894.
- Critchley HD., Wiens S., Rotshtein P., Ohman A., Dolan RJ.: Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci.* 2004; 7 (2): 189-195. doi: 10.1038/nn1176.
- deCharms RC., Christoff K., Glover GH., Pauly JM., Whitfield S., Gabrieli JD.: Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *Neuroimage.* 2004; 21 (1): 436-443. PMID: 14741680.
- deCharms RC., Maeda F., Glover GH., Ludlow D., Pauly JM., Soneji D., Gabrieli JD., Mackey SC.: Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102 (51): 18626-18631. doi: 10.1073/pnas.0505210102.
- deCharms RC.: Reading and controlling human brain activation using real-time functional magnetic resonance imaging. *Trends Cogn Sci.* 2007; 11 (11): 473-481. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.014.
- D'Eposito M., Detre JA., Aguirre GK., Stallcup M., Alsop DC., Tippet LJ., Farah MJ.: A functional MRI study of mental image generation. *Neuropsychologia.* 1997; 35 (5): 725-730. PMID: 9153035.
- D'Eposito M., Postle BR., Rypma B.: Prefrontal cortical contributions to WM: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res.* 2000; 133 (1): 3-11. doi: 10.1007/s002210000395.
- DHS Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Gaßmann R., Müller R. (2014): Kritische Situationen meistern, Rückfällen vorbeugen. Fünfte Auflage. http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Broschueren/Kritische_Situationen.pdf (aufgerufen am 23.07.2017).
- Duric NS., Assmus J., Gundersen D., Elgen IB.: Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 107. doi: 10.1186/1471-244X-12-107.
- Engelmann JM., Versace F., Robinson JD., Minnix JA., Lam CY., Cui Y., Brown VL., Cinciripini PM.: Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage.* 2012; 60 (1): 252-262. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.024.
- Emmert K., Breimhorst M., Bauermann T., Birklein F., Van De Ville D., Haller S.: Comparison of anterior cingulate vs. insular cortex as targets for real-time fMRI regulation during pain stimulation. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8: 350. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00350.
- Emmert K., Kopel R., Sulzer J., Brühl AB, Berman BD., Linden DE., Horovitz SG., Breimhorst M., Caria A., Frank S., Johnston S., Long Z., Paret C., Robineau F., Veit R., Bartsch A., Beckmann CF., Van De Ville D., Haller S.: Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: How is brain regulation mediated? *Neuroimage.* 2016; 124: 806-812. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.042.
- Feldstein Ewing SW., Filbey FM., Sabbineni A., Chandler LD., Hutchison KE.: How psychosocial alcohol interventions work: a preliminary look at what fMRI can tell us. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35 (4): 643-651. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01382.x.

- Fryer SL., Jorgensen KW., Yetter EJ., Daurignac EC., Watson TD., Shanbhag H., Krystal JH., Mathalon DH.: Differential brain response to alcohol cue distractors across stages of alcohol dependence. *Bio Psychol.* 2013; 92 (2): 282-291. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.10.004.
- Garbusow M., Schad DJ., Sebold M., Friedel E., Bernhardt N., Koch SP., Steinacher B., Kathmann N., Geurts DE., Sommer C., Müller DK., Nebe S., Paul S., Wittchen HU., Zimmermann US., Walter H., Smolka MN., Sterzer P., Rapp MA., Huys QJ., Schlagenhaut F., Heinz A.: Pavlovian-to-instrumental transfer effects in the nucleus accumbens relate to relapse in alcohol dependence. *Addict Biol.* 2016; 21 (3): 719-731. doi:10.1111/adb.12243.
- Gassert R., Burdet E., Chinzei K.: Opportunities and challenges in MR-compatible robotics: reviewing the history, mechatronic components, and future directions of this technology. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2008; 27 (3): 15–22. doi: 10.1109/EMB.2007.910265.
- Gilman JM., Ramchandani VA., Couss T., Hommer DW.: Subjective and neural responses to intravenous alcohol in young adults with light and heavy drinking patterns. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37 (2): 467-477. doi: 10.1038/npp.2011.206.
- Gomes de Matos E., Atzendorf J., Kraus L., Piontek D.: Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015. *SUCHT.* 2016; 62 (5): 271 – 281. Hofgrefe.
- Gruesser SM., Wrase J., Klein S., Hermann D., Smolka MN., Ruf M., Weber-Fahr W., Flor H., Mann K., Braus DF., Heinz A.: Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 175 (3): 296-302. doi: 10.1007/s00213-004-1828-4.
- Haller S., Birbaumer N., Veit R.: Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur Radiol.* 2010; 20 (3): 696-703. doi: 10.1007/s00330-009-1595-z.
- Haller S., Kopel R., Jhooti P., Haas T., Scharnowski F., Lovblad KO., Scheffler K., Van De Ville D.: Dynamic reconfiguration of human brain functional networks through neurofeedback. *Neuroimage.* 2013; 81: 243-252. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.019.
- Hanakawa T., Immisch I., Toma K., Dimyan MA., Van Gelderen P., Hallett M.: Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *J Neurophysiol.* 2003; 89 (2): 989-1002. doi: 10.1152/jn.00132.2002.
- Hanlon CA., Hartwell KJ., Canterberry M., Li X., Owens M., LeMatty T., Prisciandaro JJ., Borckardt J., Brady KT., George MS.: Reduction of cue-induced craving through realtime neurofeedback in nicotine users: the role of region of interest selection and multiple visits. *Psychiatry Res.* 2013; 213 (1): 79-81. doi: 10.1016/j.psychresns.2013.03.003.
- Hartwell KJ., Prisciandaro JJ., Borckardt J., Li X., George MS., Brady KT.: Real-time fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies. *Psychol Addict Behav.* 2013; 27 (2): 501-509. doi: 10.1037/a0028215.
- Hartwell KJ., Hanlon CA., Xingbao L., Borckardt JJ., Canterberry M., Prisciandaro JJ., Moran-Santa Maria MM., LeMatty T., George MS., Brady KT.: Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. *J. Psychiatry Neurosci.* 2016; 41 (1): 48-55. PMID: 26505139.
- Hawkinson JE., Ross AJ., Parthasarathy S., Scott DJ., Laramée EA., Posecion LJ., Rekshan WR., Sheau KE., Njaka ND., Bayley PJ., deCharms RC.: Quantification of adverse events associated with functional MRI scanning and with real-time fMRI-based training. *Int J Behav Med.* 2012; 19 (3): 372-381. doi: 10.1007/s12529-011-9165-6.

- Heinz A., Beck A., Gruesser SM., Grace AA., Wrase J.: Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 2009; 14 (1): 108-118. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00136.x.
- Heeger DJ., Ress D.: What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3 (2): 142-151. doi: 10.1038/nrn730.
- Hirsch J., Ruge MI., Kim KH., Correa DD., Victor JD., Relkin NR., Labar DR., Krol G., Bilsky MH., Souweidane MM., DeAngelis LM., Gutin PH.: An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery.* 2000; 47 (3), 711-721. PMID: 10981759.
- Jaermann T., Crelier G., Pruessmann KP., Golay X., Netsch T., van Muiswinkel AMC., Mori S., van Zijl PCM., Valavanis A., Kollias S., Boesiger P.: SENSE-DTI at 3 T. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2004; 51: 230-236.
- Johnson KA., Hartwell K., LeMatty T., Borckardt J., Morgan PS., Govindarajan K., Brady K., George MS.: Intermittent "real-time" fMRI feedback is superior to continuous presentation for a motor imagery task: a pilot study. *J Neuroimaging.* 2012; 22 (1): 58-66. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00529.x.
- Johnston SJ., Boehm SG., Healy D., Goebel R., Linden DE.: Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage.* 2010; 49 (1): 1066-1072. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.056.
- Johnston SJ., Linden DE., Healy D., Goebel R., Habes I., Boehm SG.: Upregulation of emotion areas through neurofeedback with a focus on positive mood. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2011; 11 (1): 44-51. doi: 10.3758/s13415-010-0010-1.
- Kadosh CK., Luo Q., de Burca C., Sokunbi MO., Feng J., Linden DE., Lau JY.: Using real-time fMRI to influence effective connectivity in the developing emotion regulation network. *Neuroimage.* 2016; 125: 616-626. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.070.
- Karch S., Keeser D., Hümmer S., Paolini M., Kirsch V., Karali T., Kupka M., Rauchmann BS., Chrobok A., Blautzik J., Koller G., Ertl-Wagner B., Pogarell O.: Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. *PLoS ONE.* 2015; 10 (7): e0133034. doi:10.1371/journal.pone.0133034.
- Kiefer F., Kirsch M., Bach P., Hoffmann S., Reinhard I., Jorde A., von der Goltz C., Spanagel R., Mann K., Loeber S., Vollstädt-Klein S.: Effects of D-cycloserine on extinction of mesolimbic cue reactivity in alcoholism: a randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232 (13): 2353-2362. doi: 10.1007/s00213-015-3882-5.
- Kim SM., Han DH., Min KJ., Kim BN., Cheong JH.: Brain activation in response to craving- and aversion-inducing cues related to alcohol in patients with alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2014; 141: 124-131. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.05.017.
- Kirsch M., Gruber I., Ruf M., Kiefer F., Kirsch P.: Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback can reduce striatal cue-reactivity to alcohol stimuli. *Addict Biol.* 2016; 21 (4): 982-992. doi:10.1111/adb.12278.
- Koechlin E., Summerfield C.: An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn.* 2007; 11 (6): 229-235. doi: 10.1016/j.tics.2007.04.005.
- Koush Y., Rosa MJ., Robineau F., Heinen K., W Rieger S., Weiskopf N., Vuilleumier P., Van De Ville D., Scharnowski F.: Connectivity-based neurofeedback: dynamic causal modeling for real-time fMRI. *Neuroimage.* 2013; 81: 422-430. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.010.

- Krienke UJ., Nikesch F., Spiegelhalter K., Hennig J., Olbrich HM., Langosch JM.: Impact of alcohol-related video sequences on functional MRI in abstinent alcoholics. *Eur Addict Res.* 2014; 20 (1): 33-40. doi: 10.1159/000349909.
- Kuehn S., Gallinat J.: Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci.* 2011; 33 (7): 1318-1326. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x.
- Kwako LE., George DT., Schwandt ML., Spagnolo PA., Momenan R., Hommer DW., Diamond CA., Sinha R., Shaham Y., Heilig M.: The neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in co-morbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: a human experimental study. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232 (1): 295-304. doi: 10.1007/s00213-014-3665-4.
- Lamichhane B., Adhikari BM., Dhamala M.: The activity in the anterior insulae is modulated by perceptual decision-making difficulty. *Neuroscience.* 2016; 327: 79-94. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.04.016.
- Langosch JM., Spiegelhalter K., Jahnke K., Feige B., Regen W., Kiemen A., Hennig J., Olbrich HM.: The impact of acamprosate on cue reactivity in alcohol dependent individuals: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32 (5): 661-665. doi: 10.1097/JCP.0b013e318267b586.
- Laux L., Glanzmann P., Schaffner P., Spielberger, CD. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung.* Beltz: Weinheim.
- Lawrence EJ., Su L., Barker GJ., Medford N., Dalton J., Williams SCR., Birbaumer N., Veit R., Sitaram R., Bodurka J., Brammer M., Giampietro V., David AS.: Self-regulation of the anterior insula: Reinforcement learning using real-time fMRI neurofeedback. *NeuroImage.* 2014; 88: 113-124.
- Lee S., Ruiz S., Caria A., Veit R., Birbaumer N., Sitaram R.: Detection of cerebral reorganization induced by real-time fMRI feedback training of the insula activation: a multivariate investigation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011; 25 (3): 259-267. doi: 10.1177/1545968310385128.
- Lehéricy S., Gerardin E.: Normal functional imaging of the basal ganglia. *Epileptic Disord.* 2002; 4 (Supp 3): 23-30. PMID: 12495872.
- Levy BJ., Wagner AD.: Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1224: 40-62. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x.
- Li X., Hartwell KJ., Borckardt J., Prisciandaro JJ., Saladin ME., Morgan PS., Johnson KA., LeMatty T., Brady KT., George MS.: Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol.* 2013; 18 (4): 739-748. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x.
- Linden DE.: The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron.* 2012; 73 (1): 8-22. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.014.
- Linden DE., Habes I., Johnston SJ., Linden S., Tatineni R., Subramanian L., Sorger B., Healy D., Goebel R.: Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS ONE.* 2012; 7 (6): e38115. doi: 10.1371/journal.pone.0038115.
- Liu J., Claus ED., Calhoun VD., Hutchison KE.: Brain regions affected by impaired control modulate responses to alcohol and smoking cues. *J Stud Alcohol Drugs.* 2014; 75 (5): 808-816. PMID: 25208199.

- Loeber S., Kiefer F., Wagner F., Mann K., Croissant B.: Behandlungserfolg nach qualifiziertem Alkoholentzug. *Nervenarzt*. 2009; 80: 1085-1092. doi: 10.1007/s00115-009-2724-2.
- Logothetis NK., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A.: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001; 412 (6843): 150-157. doi: 10.1038/35084005.
- Lotze M., Halsband U.: Motor imagery. *J Physiol Paris*. 2006; 99 (4-6): 386-395. doi: 10.1016/j.jphysparis.2006.03.012.
- Lukas SE., Lowen SB., Lindsey KP., Conn N., Tartarini W., Rodolico J., Mallya G., Palmer C., Penetar DM.: Extended-release naltrexone (XR-NTX) attenuates brain responses to alcohol cues in alcohol-dependent volunteers: a bold FMRI study. *Neuroimage*. 2013; 78: 176-185. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.055.
- MacDonald AW., Cohen JD., Stegner VA, Carter CS.: Dissociating the Role of the Dorsolateral prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *SCIENCE*. 2000; 288 (5472): 1835-1838. doi: 10.1126/science.288.5472.1835
- Magno E., Foxe JJ., Molholm S., Robertson IH., Garavan H.: The anterior cingulate and error avoidance. *J Neurosci*. 2006; 26 (18): 4769-4773. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0369-06.2006.
- Mann K., Ackermann K.: Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale. *SUCHT*. 2000; 46: 90-100. <https://doi.org/10.1024/suc.2000.46.2.90>
- Mann K., Batra A., Hoch E., Reymann G., Lorenz G., Petersen U.: S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“. AWMF-Register Nr. 076-001. 2016. AWMF, DGPPN, DG-SUCHT.
- Metzler P., Schmidt K.-H. (1992): *Wortschatztest (WST)*. Beltz: Weinheim.
- Miller EK., Cohen JD.: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- Myrick H., Anton RF., Li X., Henderson S., Drobos D., Voronin K., George MS.: Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29 (2): 393-402. doi: 10.1038/sj.npp.1300295.
- Ogawa S., Lee TM., Kay AR., Tank DW.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87 (24): 9868-9872. PMID: 2124706.
- Ogawa S., Lee TM., Nayak SA., Glynn P.: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990; 14 (1): 68-78. PMID: 2161986.
- Pabst A., Kraus L., Gomes de Matos E., Piontek D.: Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT*. 2013; 59 (6): 321-331. doi: 10.1024/0939-5911.a000275.
- Pabst A., Kraus L., Gomes de Matos E., Piontek D.: Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Deutsche Hauptstelle für Sucht: Jahrbuch Sucht 2013*. Pabst Science Publishers: Lengerich. 2013.
- Paret C., Kluetsch R., Ruf M., Demirakca T., Hoesterey S., Ende G., Schmahl C.: Down-regulation of amygdala activation with real-time fMRI neurofeedback in a healthy female sample. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8: 299. doi: 10.3389/Fnbeh.2014.00299.
- Patton JH., Stanford MS., Barratt ES.: Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995; 51 (6): 768-774. PMID: 8778124. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1.

- Pierce JW.: PsychoPy—Psychophysics software in Python. *J Neurosci Methods*. 2007; 162 (1-2): 8-13. doi: 10.1016/j.jneumeth.2006.11.017.
- Posner MI., Presti DE.: Selective attention and cognitive control. *Trends Neurosci*. 1987; 10 (1): 13-17.
- Posner MI., Rothbart MK., Sheese BE., Tang Y.: The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2007; 7 (4): 391-395. PMID: 18189012.
- Posse S., Fitzgerald D., Gao K., Habel U., Rosenberg D., Moore GJ., Schneider F.: Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage*. 2003; 18 (3): 760-768. PMID: 12667853.
- Posse S., Ackley E., Mutihac R., Rick J., Shane M., Murray-Krezan C., Zaitsev M., Speck O.: Enhancement of temporal resolution and BOLD sensitivity in real-time fMRI using multi-slab echo-volumar imaging. *Neuroimage*. 2012; 61 (1): 115-130. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.059.
- Posse S., Ackley E., Mutihac R., Zhang T., Hummatov R., Akhtari M., Chohan M., Fisch B., Yonas H.: High-speed real-time resting-state FMRI using multi-slab echo-volumar imaging. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 479. doi: 10.3389/fnhum.2013.00479.
- Purves, DL. et al.: *Neuroscience*, 3rd edition. Sinauer: Sunderland/MA. 2004.
- Purves, DL. et al.: *Neuroscience*, 5th edition. Sinauer: Sunderland/MA. 2011.
- Ramnani N., Owen AM.: Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5 (3): 184-194. doi: 10.1038/nrn1343.
- Roy CS., Sherrington CS.: On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890; 11 (1-2): 85-108. PMID: PMC1514242.
- Rota G., Sitaram R., Veit R., Erb M., Weiskopf N., Dogil G., Birbaumer N.: Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30 (5): 1605-1614. doi: 10.1002/hbm.20621.
- Rota G., Handjaras G., Sitaram R., Birbaumer N., Dogil G.: Reorganization of functional and effective connectivity during real-time fMRI-BCI modulation of prosody processing. *Brain Lang*. 2011; 117 (3): 123-132. doi: 10.1016/j.bandl.2010.07.008.
- Ruiz S., Lee S., Soekadar SR., Caria A., Veit R., Kircher T., Birbaumer N., Sitaram R.: Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2013; 34 (1): 200-212. doi: 10.1002/hbm.21427.
- Sanchis-Segura C., Borchardt T., Vengeliene V., Zghoul T., Bachteler D., Gass P., Sprengel R., Spanagel R.: Involvement of the AMPA receptor GluR-C subunit in alcohol-seeking behavior and relapse. *J Neurosci*. 2006; 26 (4): 1231-1238. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4237-05.2006.
- Schacht JP., Anton RF., Randall PK., Li X., Henderson S., Myrick H.: Stability of fMRI striatal response to alcohol cues: a hierarchical linear modeling approach. *Neuroimage*. 2011; 56 (1): 61-68. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.004.
- Schacht JP., Anton RF., Myrick H.: Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict Biol*. 2013; 18 (1): 121-133. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00464.x.
- Schacht JP., Anton RF., Randall PK., Li X., Henderson S., Myrick H.: Effects of a GABA-ergic medication combination and initial alcohol withdrawal severity on cue-elicited brain activation among

treatment-seeking alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 227 (4): 627-637. doi: 10.1007/s00213-013-2996-x.

Schumann G., Johann M., Frank J., Preuss U., Dahmen N., Laucht M., Reitschel M., Rujescu D., Lourdasamy A., Clarke TK., Krause K., Dyer A., Depner M., Wellek S., Treutlein J., Szegedi A., Giegling I., Cichon S., Blomeyer D., Heinz A., Health S., Lathrop M., Wodarz N., Soyka M., Spanagel R., Mann K.: Systematic analysis of glutamatergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behaviour. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65 (7): 826-838. doi: 10.1001/archpsyc.65.7.826.

Schwenkmezger P., Hodapp V., Spielberger CD. *Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI*. Bern. 1992.

Schwoon DR., Schulz P., Höppner H.: Qualifizierte Entzugsbehandlung für Alkoholranke in der Inneren Medizin. *Suchttherapie*. 2002; 3: 117-123.

Seitz HK., Lesch OM., Spanagel R., Beutel M., Redecker T. : *Suchtmedizinische Reihe Band 1: Alkoholabhängigkeit*. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. 5. Auflage. Hamm. 2013.

Seitz H., Bühringer G.: Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS zu Grenzwerten für den Konsum alkoholischer Getränke. Hamm. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. 2007. http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/dhs_stellungnahmen/Grenzwerte_Alkoholkonsum_Jul10.pdf (aufgerufen am 03.07.2017).

Seo D., Jia Z., Lacadie CM., Tsou KA., Bergquist K., Sinha R.: Sex differences in neural responses to stress and alcohol context cues. *Hum Brain Mapp*. 2011; 32 (11): 1998–2013. doi: 10.1002/hbm.21165.

Seo D., Lacadie CM., Tuit K., Hong KI., Constable RT., Sinha R.: Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (7): 727-739. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.762.

Sherwood MS., Kane JH., Weisend MP., Parker JG.: Enhanced control of dorsolateral prefrontal cortex neurophysiology with real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) neurofeedback training and working memory practice. *Neuroimage*. 2016; 124 (Pt A): 214-223. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.074.

Shibata K., Watanabe T., Sasaki Y., Kawato M.: Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science*. 2011; 334 (6061): 1413-1415. doi: 10.1126/science.1212003.

Sitaram R., Caria A., Veit R., Gaber T., Rota G., Kuebler A., Birbaumer N.: FMRI brain-computer interface: a tool for neuroscientific research and treatment. *Comput Intell Neurosci*. 2007: 25487. doi: 10.1155/2007/25487.

Sitaram R., Lee S., Ruiz S., Rana M., Veit R., Birbaumer N.: Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states. *Neuroimage*. 2011; 56 (2): 753-765. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.007.

Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F.: Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26 (3): 256-265. doi: 10.1177/1545968311418345.

Sjoerds Z., van den Brink W., Beekman AT., Penninx BW., Veltman DJ.: Cue reactivity is associated with duration and severity of alcohol dependence: an FMRI study. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e84560. doi: 10.1371/journal.pone.0084560.

- Sridharan D., Levitin DJ., Menon V.: A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (34): 12569-12574. doi: 10.1073/pnas.0800051105.
- Stehling MK., Turner R., Mansfield P.: Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*. 1991; 254 (5028): 43-50. PMID: 1923360.
- Stocco A.: Coordinate-Based Meta-Analysis of fMRI Studies with R. *The R Journal*. 2014; 2 (6): 5-15. <https://journal.r-project.org/archive/2014/RJ-2014-020/RJ-2014-020.pdf> (aufgerufen am 03.07.2017).
- Subramanian L., Hindle JV., Johnston S., Roberts MV., Husain M., Goebel R., Linden D.: Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2011; 31 (45): 16309-16317. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011.
- Sulzer J., Sitaram R., Blefari ML., Birbaumer N., Kollias S., Stephan KE., Luft A., Gassert R.: Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. *Neuroimage*. 2013; 75C: 176-184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.041.
- Sulzer J., Haller S., Scharnowski F., Weiskopf N., Birbaumer N., Blefari ML., Bruehl AB., Cohen LG., deCharms RC., Gassert R., Goebel R., Herwig U., LaConte S., Linden D., Luft A., Seifritz E., Sitaram R.: Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *Neuroimage*. 2013; 76: 386-399. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.033.
- Sulzer J., Sitaram R., Blefari ML., Kollias S., Birbaumer N., Stephan KE., Luft A., Gassert R.: Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. *Neuroimage*. 2013; 83: 817-825. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.115.
- Thibault RT., Lifshitz M., Raz A.: The self-regulating brain and neurofeedback: Experimental science and clinical promise. *Cortex*. 2016; 74: 247-261. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.024.
- Ullsperger M., Cramon von DY.: Funktionen frontaler Strukturen. In: Karnath HO., Thier P. (2006): *Neuropsychologie*. 2. Auflage. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. 2006.
- Veit R., Singh V., Sitaram R., Caria A., Rauss K., Birbaumer N.: Using real-time fMRI to learn voluntary regulation of the anterior insula in the presence of threat-related stimuli. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012; 7 (6): 623-634. doi: 10.1093/scan/nsr061.
- Vollstädt-Klein S., Wichert S., Rabinstein J., Bühler M., Klein O., Ende G., Hermann D., Mann K.: Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*. 2010; 105 (10): 1741-1749. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x.
- Vollstädt-Klein S., Loeber S., Kirsch M., Bach P., Richter A., Bühler M., von der Goltz C., Hermann D., Mann K., Kiefer F.: Effects of cue-exposure treatment on neural cue reactivity in alcohol dependence: a randomized trial. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (11): 1060-1066. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.016.
- Vollstädt-Klein S., Loeber S., Richter A., Kirsch M., Bach P., von der Goltz C., Hermann D., Mann K., Kiefer F.: Validating incentive salience with functional magnetic resonance imaging: association between mesolimbic cue reactivity and attentional bias in alcohol-dependent patients. *Addict Biol*. 2012; 17 (4): 807-816. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00352.x.
- Weishaupt D., Köchli VD., Marincek B.: *Wie funktioniert MRI?* 3. Auflage. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. 2001.
- Weiskopf N., Veit R., Erb M., Mathiak K., Grodd W., Goebel R., Birbaumer N.: Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*. 2003; 19 (3): 577-586. PMID: 12880789.

- Weiskopf N., Mathiak K., Bock SW., Scharnowski F., Veit R., Grodd W., Goebel R., Birbaumer N.: Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004; 51 (6): 966-970. doi: 10.1109/TBME.2004.827063.
- Weiskopf N., Scharnowski F., Veit R., Goebel R., Birbaumer N., Mathiak K.: Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J Physiol Paris.* 2004; 98 (4-6): 357-373. doi: 10.1016/j.jphysparis.2005.09.019.
- Weiskopf N., Sitaram R., Josephs O., Veit R., Scharnowski F., Goebel R., Birbaumer N., Deichmann R., Mathiak K.: Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn Reson Imaging.* 2007; 25 (6): 989-1003. doi: 10.1016/j.mri.2007.02.007.
- Weiskopf N.: Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage.* 2012; 62 (2): 682-692. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.009.
- Wibral M., Muckli L., Melnikovic K., Scheller B., Alink A., Singer W., Munk MH.: Time-dependent effects of hyperoxia on the BOLD fMRI signal in primate visual cortex and LGN. *Neuroimage.* 2007; 35 (3): 1044-1063. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.039.
- Wiers CE., Ludwig VU., Gladwin TE., Park SQ., Heinz A., Wiers RW., Rinck M., Lindenmeyer J., Walter H., Bermpohl F.: Effects of cognitive bias modification training on neural signatures of alcohol approach tendencies in male alcohol-dependent patients. *Addict Biol.* 2015; 20 (5): 990-999. doi: 10.1111/adb.12221.
- Wiers CE., Stelzel C., Gladwin TE., Park SQ., Pawelczack S., Gawron CK., Stuke H., Heinz A., Wiers RW., Rinck M., Lindenmeyer J., Walter H., Bermpohl F.: Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. *Am J Psychiatry.* 2015; 172 (4): 335-343. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111495.
- Wood KH., Kuykendall D., Ver Hoef LW., Knight DC.: Neural substrates underlying learning-related changes of the unconditioned fear response. *Open Neuroimag J.* 2013; 7: 41-52. doi: 10.2174/1874440001307010041.
- Yin HH., Knowlton BJ.: The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7 (6): 464-476. doi: 10.1038/nrn1919. doi: 10.1038/nrn1919.
- Yoo JJ., Hinds O., Ofen N., Thompson TW., Whitfield-Gabrieli S., Triantafyllou C., Gabrieli JD.: When the brain is prepared to learn: enhancing human learning using real-time fMRI. *Neuroimage.* 2012; 59 (1): 846-852. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.063.
- Young KD., Zotev V., Phillips R., Misaki M., Yuan H., Drevets WC., Bodurka J.: Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88785. doi: 10.1371/journal.pone.0088785.
- Yuan H., Young KD., Phillips R., Zotev V., Misaki M., Bodurka J.: Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. *Brain Connect.* 2014; 4 (9): 690-701. doi: 10.1089/brain.2014.0262.
- Zimmer HD.: Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (8): 1373-1395. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.016.
- Zotev V., Krueger F., Phillips R., Alvarez RP., Simmons WK., Bellgowan P., Drevets WC., Bodurka J.: Self-regulation of amygdala activation using real-time fMRI neurofeedback. *PLoS One.* 2011; 6 (9): e24522. doi: 10.1371/journal.pone.0024522.

7. Literaturverzeichnis

Zotov V., Phillips R., Young KD., Drevets WC., Bodurka J.: Prefrontal control of the amygdala during real-time fMRI neurofeedback training of emotion regulation. PLoS One. 2013; 8 (11): e79184. doi: 10.1371/journal.pone.0079184.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Brodmann-Areale.....	9
Abbildung 1.2:	Rindengebiete des Frontalhirns.....	11
Abbildung 1.3:	Kortikolimbische Interaktionen und Verarbeitungsschleifen.....	12
Abbildung 1.4:	Anzahl der Publikationen zum Thema real-time fMRT.....	13
Abbildung 3.1:	O ₂ fMRT: Physiologie der BOLD-Reaktion.....	25
Abbildung 3.2:	Funktionskurve der hämodynamischen Antwort.....	27
Abbildung 3.3:	Magnetresonanztomograph mit Versuchsaufbau für real-time fMRT Messung.....	28
Abbildung 3.4:	Studiendesign, Paradigma des Experiments und Versuchsaufbau.....	30
Abbildung 3.5:	Suchtverarbeitende Hirnregionen.....	32
Abbildung 4.1:	Vergleich der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedback- durchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedback- durchgangs an Tag 3 der gesamten Patientenpopulation [N = 10].....	41
Abbildung 4.2:	Vergleich der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedback- durchgangs versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 von rückfällig gewordenen Patienten [N ₁ = 5] im Vergleich zu nicht rückfällig gewordenen Patienten [N ₂ = 4].....	43
Abbildung 4.3:	Vergleich der neuronalen Aktivität des ersten Neurofeedback- durchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedback- durchgangs an Tag 3 der im Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig gewordenen Patienten [N = 7].....	46

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1:	Demographische Angaben der Studienteilnehmer.....	22
Tabelle 3.2:	Häufigkeitsverteilung der Regions of Interest.....	32
Tabelle 3.3:	Deskriptive Statistik der Probandenfragebögen (Teil 1).....	39
	Deskriptive Statistik der Probandenfragebögen (Teil 2).....	40
Tabelle 4.1:	Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 der gesamten Patientenpopulation; Abnahme des Aktivitätsniveaus.....	42
Tabelle 4.2:	Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 der gesamten Patientenpopulation; Zunahme des Aktivitätsniveaus.....	42
Tabelle 4.3:	Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 von rückfällig gewordenen Patienten [$N_1 = 5$] im Vergleich zu nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N_2 = 4$]; Abnahme des Aktivitätsniveaus.....	44
Tabelle 4.4:	Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs versus des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 von rückfällig gewordenen Patienten [$N_1 = 5$] im Vergleich zu nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N_2 = 4$]; Zunahme des Aktivitätsniveaus.....	45
Tabelle 4.5:	Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 versus des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 der im Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N = 7$]; Abnahme des Aktivitätsniveaus.....	46
Tabelle 4.6:	Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 3 versus des ersten Neurofeedbackdurchgangs an Tag 1 der im Drei-Monats-Follow Up nicht rückfällig gewordenen Patienten [$N = 7$]; Zunahme des Aktivitätsniveaus.....	47
Tabelle 4.7:	Patienten im Follow Up.....	48
Tabelle 4.8:	Statistik bei gepaarten Stichproben der OCDS.....	49
Tabelle 4.9:	t-Test bei gepaarten Stichproben (OCDS).....	49

10. Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Kommissur
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex (engl. anterior cingulate cortex)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BA	Brodman-Areal
BOLD	(engl.) blood oxygenation level dependent
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CT	Computertomographie
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V.
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex (engl. dorsolateral prefrontal cortex)
DSM-IV	4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Diseases
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	(engl.) echo planar imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	(engl.) general linear model
ICD	(engl.) International Classification of Diseases
M	Mittelwert
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
N	Gesamtzahl (z.B. Probandenanzahl)
PC	Posteriore Kommissur
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex (engl. prefrontal cortex)
ROI	(engl.) region of interest
rtfMRT	real-time funktionelle Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SDM	(engl.) single-subject design matrix
SMA	Supplementär-motorisches Areal (engl. supplementary motor area)
SPSS	(engl.) Statistical Package for the Social Sciences

T1	Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation)
T2	Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxationszeit)
TE	Echozeit (engl. time of echo)
TR	Relaxationszeit (engl. time of relaxation)
TAS	(engl.) thrill and adventure seeking
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex (engl. ventrolateral prefrontal cortex)
Voxel	kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
VTC	(engl.) volume time course
WHO	(engl.) World Health Organization

11. Anhang

11.1. Probandenaufklärung und Einwilligung

11.2. Fragebogen zu soziodemographischen Daten

11.3. Follow Up Fragebogen



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, 17.01.2020

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. med. Oliver Pogarell¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

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

Dr. Valerie Kirsch³

Marco Paolini²

¹ Abteilung für Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

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

Ziemsenstr. 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

³ Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninstr. 15, D-80377 München
Tel: +49/(0)89/7095-0

Untersuchungsleiter:

Name, Vorname:

Funktion:

Studienteilnehmer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie „*Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit*“ vorstellen.

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

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

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 dieser Studie ist es zu untersuchen, 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 Alkohol in Zusammenhang stehen. Dies soll einerseits untersucht werden bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und andererseits bei gesunden Kontrollpersonen. Erwartet wird dabei, dass die funktionellen Reaktionen bei Patienten vor Beginn des Trainings höher sind und diese im Verlauf reduziert werden können. Annahme ist auch, dass die Veränderungen bei den gesunden Probanden weniger stark ausgeprägt sind, jedoch auch hier ein Einfluss des Neurofeedback-Trainings dokumentiert werden kann..

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

2.2 Neurofeedback

Beim Neurofeedback wird den Teilnehmern an der Studie die Aktivität (= 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 die Probanden und Patienten 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. Bei dem sogenannten „real-time MRT“ wird die Blutflussreaktion in einer bestimmten Hirnregion aufgezeichnet und direkt an Sie zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist desto stärker ist die Durchblutung in der Hirnregion. Ihre Aufgabe ist es, die Aktivität selbst zu beeinflussen. Das Neurofeedback wird durchgeführt während Sie im Magnetresonanztomographen liegen.

2.2 Präsentation von Bildern

Während des Neurofeedbacks sehen Sie Bilder, welche mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen (z.B. Bierflasche, Weinglas etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die Hirnaktivität zu reduzieren, sobald Sie alkohol-assoziierte Bilder sehen.

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

In der Radiologischen Abteilung des Standorts Innenstadt der LMU München werden zunächst Fragebögen ausgefüllt zur aktuellen Befindlichkeit. Dies dauert ca. 15 Minuten. Dann folgt die Untersuchung im Magnetresonanztomographen; diese dauert ca. 60 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abzubrechen.

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 alkohol-relevante Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 5 Minuten.
- 3 Neurofeedback Training: Ziel ist es durch Beeinflussung der Hirnaktivität den Balken zu erreichen. Während der Aufgabe sehen Sie auf einem Bildschirm neutrale Bilder und Bilder, die mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen. Ihre Aufgabe ist es, dass der Balken immer dann besonders klein ist, wenn die alkohol-assoziierten Bilder präsentiert werden. Versuchen Sie Motivation aufzubauen dieses Ziel zu erreichen. Sie werden feststellen, dass dies sehr schnell gelingen wird.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie und der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 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. Die Therapie wird durch die Zusage zur Studienteilnahme oder eine Absage nicht beeinflusst; die Studienteilnahme und die Therapie sind unabhängig von einander.

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. Ein 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. med. Pogarell, Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, Dipl.-Psych. Daniel Keeser. 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 in irreversibel anonymisierter Form 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 den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Eine evtl. zukünftige Behandlung wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt.

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. Die Teilnahme an der Studie bzw. eine Absage hat keinen Einfluss auf ihre Therapie. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Sie erhalten für die Beteiligung an den fMRT-Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen eine Aufwandsentschädigung von insgesamt **50€**.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „*Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit*“ 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 Patienteninformation einverstanden.

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Patienten/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters



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

Medizinische Daten

Hörbehinderungen / Hörgerät nein ja

Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

Schädel-Hirn-Traumata: nein

ja Datum: _____

offen _____

gedeckt (commotio, contusio) _____

Mit Bewusstlosigkeit Dauer [Min]: _____

Mit retrograder Gedächtnisstörung Dauer [Std]: _____

Akute cerebrale Insulte: _____

Migräne mit neurol Symp. _____

Epilepsien: _____

Intracranielle Tumore: _____

Andere: _____

Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen? _____

Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)

Psychiatrische

Schizophrenie: _____

Affektive Störung: _____

schwere depressive Episoden: _____

schwere manische Episoden: _____

Substanzmissbrauch / abhängigkeit: _____

Andere: _____

Neurologische: _____

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		

Echtheit-fMRT-Rauchfrei-Studie

Nachbefragung zum Rauchfrei-Kurs

Name: _____

Datum: _____

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an:

Ich bin Raucher

Ich bin Nichtraucher

Ich habe reduziert von ehemals _____ Zigaretten/Tag auf _____ Zigaretten/Tag

1. Wenn Sie **Nichtraucher** sind, wie wichtig ist es Ihnen, weiterhin rauchfrei zu bleiben?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt
nicht
wichtig

das
Wichtigste
überhaupt

2. Wenn Sie **Nichtraucher** sind, wie zuversichtlich sind Sie, weiterhin rauchfrei zu bleiben?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt
nicht
wichtig

das
Wichtigste
überhaupt

3. Wenn Sie **Raucher** sind, wie wichtig ist es Ihnen, in naher Zukunft mit dem Rauchen aufzuhören?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt
nicht
wichtig

das
Wichtigste
überhaupt

4. Wenn Sie **Raucher** sind, wie zuversichtlich sind Sie, dass Sie es in naher Zukunft schaffen mit dem Rauchen aufzuhören?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt
nicht
wichtig

das
Wichtigste
überhaupt

5. Ich würde die Kombination aus fMRT Neurofeedback und Verhaltenstherapie zur Tabakentwöhnung in der Gruppe als Erfolg versprechend einschätzen.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt
nicht
wichtig

das
Wichtigste
überhaupt

6. Für meinen Rauchstopp/meine Zigarettenkonsumreduktion war hilfreich

a) fMRT Neurofeedback

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

b) Verhaltenstherapie in der Gruppe.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

12. Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich herzlich Danke sagen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe in der Abteilung für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der LMU München sowie für die Überlassung des Themas der Promotion.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch für die hervorragende Betreuung der Promotionsarbeit – von der Vorbereitung bis zu den finalen Korrekturen – ganz herzlich bedanken. Danke für Rat und Tat zu jeder Zeit!

Ein großer Dank gilt allen Probanden und Patienten für die Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie.

Bei den Mitarbeitern der Abteilung und der Station C4 möchte ich mich für die Hilfe bei der technischen Durchführung und Patientenrekrutierung bedanken, insbesondere gilt mein Dank Herrn Dr. Marco Paolini, Herrn Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser, Herrn Paul Reidler und Frau Dr. Gabi Koller.

Ganz besonders danke ich meinen Mitdoktoranden und Kollegen Frau Sarah Gschwendtner, Frau Hannah Jeanty, Herrn Arne Reckenfelderbäumer, Frau Dinah Haller und Herrn Omar Yaseen für die gute Teamarbeit und monatelangen, gemeinsamen und unterhaltsamen Datenerhebungs-Wochenenden in der Radiologie.

Meiner lieben Familie, insbesondere meinen Eltern, als auch meinen großartigen Freunden danke ich von ganzem Herzen für die jahrelange Begleitung, die liebevolle Unterstützung und für das Finden der richtigen Worte in allen Lebensphasen.

Vielen Dank!

Eidesstattliche Versicherung

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

Neurofeedback in der Therapie bei Alkoholabhängigkeit

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, 29.10.2020

Julia Konrad

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin