

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Neurofeedback mit Hilfe von real-time fMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit

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

Vorgelegt von
Sebastian Hümmer
aus Würzburg
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Stefan Glasauer
Prof. Dr. Hartmut Brückmann

Betreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Dipl.-Psych. S. Karch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2016

1	Einleitung	6
1.1	Alkoholabhängigkeit	6
1.1.1	Epidemiologie.....	6
1.1.2	Diagnose.....	6
1.1.3	Verlauf/Typen.....	8
1.1.4	Ätiologie	9
1.1.5	Folgeerkrankungen und Komorbiditäten.....	11
1.1.6	Therapie.....	13
1.1.7	Prognose.....	16
1.1.8	Neuronale Reaktionen bei Patienten mit Suchterkrankungen.....	17
1.2	Neurofeedback.....	20
1.2.1	Therapeutische Ansätze.....	20
1.2.2	Neurofeedback via real-time fMRT	21
2	Fragestellungen und Hypothesen.....	24
1.	Neurofeedback mittels real-time fMRT ermöglicht die Reduktion neuronaler Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen.....	25
2.	Die Reduktion der neuronalen Aktivität während der Präsentation alkohol-assoziiertes Cues führt zu einem reduzierten Verlangen nach Alkohol bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	25
3.	Patienten mit Alkoholabhängigkeit weisen durch Neurofeedback stärkere neuronale Veränderungen auf als gesunde Kontrollpersonen	25
3	Methoden.....	26
3.1	Beschreibung der Stichproben	26
3.1.1	Patienten.....	26
3.1.2	Gesunde Personen	26
3.1.3	Sham Neurofeedback.....	27
3.2	Ablauf der Untersuchung.....	27
3.2.1	Paradigma.....	27
3.3	MRT-Setup und MRT-Datenauswertung	30
3.3.1	Strukturelle Messung.....	30

3.3.2	Funktionelle Messung	30
3.3.3	Auswertung der MRT-Daten.....	31
3.4	Psychometrische Untersuchung.....	32
3.5	Statistik	33
3.5.1	Anzahl der aktivierten Voxel.....	33
3.5.2	Auswertung der Fragebögen.....	34
3.5.3	Signifikanz.....	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Ergebnisse einzelner Patienten.....	35
4.1.1	Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient A	35
4.1.2	Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient B	37
4.1.3	Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient C	38
4.1.4	Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient D	40
4.1.5	Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient E	42
4.2	Ergebnisse der Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	43
4.2.1	Neuronale Veränderungen in der individuellen Zielregion	43
4.2.2	Veränderung der Aktivität in weiteren Hirnarealen.....	45
4.3	Ergebnisse der gesunden Probanden	47
4.3.1	Veränderungen in der individuellen ROI.....	47
4.3.2	Veränderungen der Aktivität in weiteren Hirnarealen.....	48
4.4	Vergleich der Ergebnisse von Patienten und gesunden Probanden	50
4.4.1	Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen	50
4.4.2	Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen	50
4.5	Sham-Feedback.....	51
4.5.1	Sham-Feedback bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit	51
4.5.2	Sham-Feedback bei gesunden Probanden	52
4.5.3	Vergleich Sham-Feedback vs. echtes Feedback.....	54
4.6	Auswertung der Fragebögen.....	59
5	Diskussion.....	62
5.1	Neurophysiologische Reaktionen	62

5.1.1	Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	62
5.1.2	Gesunde Kontrollpersonen.....	64
5.1.3	Sham-Feedback.....	65
5.2	Veränderungen im Craving.....	66
5.2.1	Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	66
5.2.2	Gesunde Kontrollpersonen.....	67
5.3	Limitationen der Studie und Ausblick.....	67
6	Zusammenfassung.....	70
7	Literatur.....	72
8	Abbildungsverzeichnis.....	79
9	Tabellenverzeichnis.....	82
10	Anhang.....	83
11	Danksagung.....	91
12	Eidesstattliche Versicherung.....	92

1 Einleitung

1.1 Alkoholabhängigkeit

1.1.1 Epidemiologie

Die Alkoholabhängigkeit ist alleine schon aufgrund ihrer Häufigkeit ein höchst relevantes Krankheitsbild. Laut der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“ des Robert-Koch-Institutes bestand bei 27,2 % der volljährigen deutschen Bevölkerung ein riskanter Alkoholkonsum. Die Einschätzung erfolgte anhand des AUDIT-C Fragebogens (Bush et al, 1998), als riskanter Konsum wurde hierbei ein Wert ≥ 5 bei Männern und ≥ 4 bei Frauen gewertet. Am höchsten lag der Anteil der Personen mit Risikokonsum mit 44,6% bei Männern zwischen 18 und 29 Jahren (RKI 2012).

Die Anzahl der Alkoholabhängigen in Deutschland wird derzeit auf 1,77 Millionen geschätzt (Drogen- und Suchtbericht 2014). Jedoch variieren hier die Zahlen zwischen verschiedenen Quellen sehr deutlich, da von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden kann.

Mit 338.471 Fällen (davon 246.371 Männer) war die Diagnose „psychische und Verhaltensstörung durch Alkohol“ 2011 nach den Diagnosen „Gesunde Neugeborene“ und „Herzinsuffizienz“ die dritthäufigste Hauptdiagnose bei Patienten in deutschen Krankenhäusern. Bei rund 28.000 dieser Fälle handelte es sich um Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zum 20. Lebensjahr (Statistisches Bundesamt 2013). Die Anzahl der Todesfälle aufgrund psychischer und Verhaltensstörungen durch Alkohol betrug im Jahr 2011 laut statistischem Bundesamt 4927, davon 3797 Männer und 1130 Frauen (Statistisches Bundesamt 2012). In einer Studie von John und Hanke machten in der Altersstufe von 35-64 Jahren die Todesfälle durch alkoholassoziierte Erkrankungen 25% der Gesamtmortalität bei Männern und 13% bei Frauen aus (John und Hanke 2002).

1.1.2 Diagnose

Die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit (F10.2) kann laut ICD-10 gestellt werden, wenn innerhalb des letzten Jahres mindestens drei der folgenden Kriterien gleichzeitig erfüllt worden sind:

- Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
- Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums
- Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch alkohol-spezifische Entzugssymptome oder durch die

Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu vermeiden

- Nachweis einer Toleranz
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Alkoholkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um den Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen
- Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen, wie z.B. Leberschädigung durch exzessives Trinken. Es sollte dabei festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist

(Dilling et al 2011)

Zu unterscheiden von der Alkoholabhängigkeit sind der riskante Alkoholkonsum und der schädliche Gebrauch. Um einen riskanten Alkoholkonsum handelt es sich bei einem Konsum von über 40 g reinem Alkohol täglich bei Männern und 20 g bei Frauen (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003). Ein schädlicher Gebrauch (F10.1) besteht laut ICD-10, wenn ein Konsummuster vorliegt, welches zu einer körperlichen und/oder einer psychischen Störung führt, wobei für diese Diagnose der Nachweis ebendieser Störung notwendig ist (Dilling et al 2011).

Im amerikanischen DSM-IV ist zusätzlich noch die Diagnose „Alcohol abuse“ also Alkoholmissbrauch codiert. Diese kann gestellt werden, wenn innerhalb der letzten 12 Monate mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Wiederholter Alkoholkonsum, der zu einem Nicht-Erfüllen von Verpflichtungen in Beruf, Schule oder zu Hause führt (z.B. Abwesenheit im Job)
- Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen in denen er eine Gefahr für den Körper darstellt (z.B. im Straßenverkehr)
- Wiederholte alkohol-bezogene Konflikte mit dem Gesetz
- Fortgeführter Alkoholkonsum trotz daraus resultierender sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme

Die Kriterien der Alkoholabhängigkeit (entsprechen denen des ICD-10) dürfen hierbei zu keinem Zeitpunkt erfüllt sein (United States Public Health Service, Office of the Surgeon General 2007).

Weitere Elemente der Diagnostik sind das Beachten für den Alkoholkonsum typischer körperlicher Symptome wie zum Beispiel ein Fazies alcoholica (unreine Haut, vergrößerte Gesichtszüge, Rhinophym, Teleangiectasien), ein Foetor alcoholicus oder gerötete Konjunktivä (Singer 2005).

Laborchemisch spielt neben der Bestimmung der aktuellen Konzentration von Ethanol im Blut vor allem die Bestimmung bestimmter Leberenzyme eine Hauptrolle bei der Diagnose

eines erhöhten Alkoholkonsums. Am häufigsten wird hierbei die γ -Glutamyl-Transferase (GGT) eingesetzt, da diese im Vergleich zu anderen Leberenzymen (GOT, GPT) ein Hinweis auf einen schon länger bestehenden höheren Alkoholkonsum ist, während die Konzentration von GPT und GOT im Serum bereits bei einmaligem höherem Konsum erhöht sein können (Singer 2005). Ein neuerer Marker, der sowohl sensitiver als auch spezifischer für einen Alkoholabusus als die GGT ist, ist das Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) (Madhubala et al 2013).

Zur ersten Orientierung bei der Frage nach einer Alkoholproblematik in der Praxis hat sich der CAGE-Fragebogen bewährt, wobei ein begründeter Verdacht auf einen Alkoholabusus besteht, wenn mindestens 2 der folgenden 4 Fragen positiv beantwortet werden:

- Cut down: Haben Sie versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
- Annoyed: Haben Sie sich geärgert, weil andere Ihr Trinkverhalten kritisierten?
- Guilty: Haben Sie sich jemals schuldig aufgrund ihres Trinkverhaltens gefühlt?
- Eye Opener: Haben Sie schon einmal morgens getrunken, um „in die Gänge“ zu kommen?

(Herold 2011)

1.1.3 Verlauf/Typen

Obwohl die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit höchst individuell und daher nur schwer verallgemeinerbar ist, gibt es dennoch ein Stufenmodell, anhand dessen die zeitliche Entwicklung einer Abhängigkeit modellhaft dargestellt werden kann:

1.Stufe: Präalkoholische Phase mit Erleichterungstrinken und einer steigenden Verträglichkeit für Alkohol

2.Stufe: Prodromalphase, in der sich das Trinkverhalten hin zum heimlichen Trinken (alleine) entwickelt und die Gedanken an Alkohol zunehmen

3.Stufe: kritische Phase mit ersten körperlichen Abhängigkeitssymptomen und Folgeschäden. Es kommt zum Verlust der Kontrolle nach dem Trinkbeginn und Erklärungen und Ausreden für den Konsum werden nötig.

4.Stufe: chronische Phase. Hierbei kommt es zum regelmäßigen (auch morgendlichem) Trinken und tagelangen Rauschen. Kognitive Störungen, sowie körperliche und seelische Zusammenbrüche kommen ebenso wie Organschäden und sozialer Abbau vor. Die Verträglichkeit für Alkohol nimmt in diesem Stadium ab (Möller 2009).

Für die Einteilung der Typen an Alkoholikern gilt prinzipiell das gleiche wie für die Entwicklung der Abhängigkeit, nämlich eine schwere Verallgemeinerbarkeit. Gelegentlich erfolgt noch die Einteilung nach Jellinek von 1960:

- α -Trinker: Konflikttrinker mit einer lediglich psychischen Abhängigkeit

- β-Trinker: Gelegenheitstrinker ohne psychische oder körperliche Abhängigkeit
- γ-Trinker: süchtiger Trinker mit zunächst psychischer und anschließend körperlicher Abhängigkeit und Kontrollverlust
- δ-Trinker: Rauscharmer, kontinuierlicher Alkoholkonsum mit psychischer Abhängigkeit ohne Kontrollverlust, jedoch auch ohne Abstinenz
- ε-Trinker: Episodischer Trinker mit psychischer Abhängigkeit und Kontrollverlust, jedoch mit der Fähigkeit zur Abstinenz.

Klinisch relevant sind hierbei vor allem der γ- und der δ-Typ (Singer 2005).

Eine weitere Einteilung, die sich mehr auf familiäre Ursachen, sowie Ausprägung und Prognose konzentrierte, traf Cloninger 1981:

-Typ I: Später Krankheitsbeginn und geringe familiäre Belastung, sowie eine günstige Prognose

-Typ II: Früher Beginn mit starker familiärer Belastung und einer ungünstigen Prognose. Hiervon sind hauptsächlich Männer betroffen (z.T. Bestehen einer komorbiden antisozialen Persönlichkeitsstörung)

(Tölle 2006).

1.1.4 Ätiologie

Wie bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen, so liegt auch bei der Alkoholabhängigkeit eine multifaktorielle Ätiologie vor.

Genetik: Es konnten bereits mehrere Genloci identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko einer Alkoholabhängigkeit assoziiert zu sein scheinen (Reich et al 1998). Zum Beispiel spielen hier Genloci eine Rolle, die für Polymorphismen bei der Alkoholdehydrogenase und der Aldehyddehydrogenase oder auch bei Opioid-Rezeptoren verantwortlich sind (Shen et al 1997, Koller et al 2012).

Adoptionsstudien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis eines erhöhten Risikos für Kinder alkoholabhängiger Eltern, wobei vor allem bei Männern ein erhöhtes Risiko für eine Typ II – Alkoholabhängigkeit besteht. So hatten adoptierte Männer mit einer familiären Vorbelastung ein sechsfach höheres Risiko an einer Typ II – Abhängigkeit zu erkranken als nicht vorbelastete Männer. Die Umweltbedingungen beim Heranwachsen spielten hier keine signifikante Rolle. Bei der Typ I – Erkrankung zeigt sich ein ebenfalls erhöhtes Risiko bei genetischer Vorbelastung, hier sind jedoch zusätzliche ungünstige Umweltfaktoren während der Entwicklung als Kind bzw. Jugendlicher bedeutsam (Cloninger et al 1985, Sigvardsson et al 1996).

Persönlichkeit: Bestimmte, bereits in der Kindheit vorhandene, Persönlichkeitszüge scheinen ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung einer späteren Alkoholabhängigkeit zu haben. So konnten Cloninger et al zeigen, dass verschiedene Persönlichkeitszüge in der Kindheit ein erhöhtes Risiko für das Entwickeln einer Alkoholabhängigkeit im Lauf des Lebens darstellen, nämlich „novelty-seeking“ (Suche nach Neuem, Aufregendem), „harm avoidance“ (Schadensvermeidung) und „Reward dependency“ (Abhängigkeit von Belohnung) (Cloninger et al 1988), wobei in späteren Studien gezeigt werden konnte, dass das Risiko am deutlichsten für Kinder mit einem hohen Maß an „novelty-seeking“ erhöht ist (Palmer et al 2013).

Psychoanalyse: Aus psychoanalytischer Sicht lassen sich drei Erklärungsmodelle unterscheiden. Das *Triebmodell* sieht in der Sucht eine Regression auf die orale Stufe und den Versuch einen Triebkonflikt auf dieser Ebene zu lösen. Im *strukturpsychologischen Modell* dient das Suchtmittel zur Kompensation eines Defektes in der Persönlichkeitsstruktur und im *objektpsychologischen Modell* steht der Selbstzerstörungscharakter der Sucht im Vordergrund (Veltrup 2010).

Neurobiologie: Im Laufe der Suchterkrankung kommt es zu komplexen adaptiven neuronalen Prozessen, welche sowohl verschiedene Neurotransmitter (u.a. Dopamin, GABA, Serotonin) als auch verschiedenste Regionen bzw. Strukturen des Gehirns betreffen (z.B. Nucleus accumbens, Amygdala, Hypothalamus). Dies führt zu einer dauerhaften Sensibilisierung für das konsumierte Suchtmittel, eine Anpassung des Belohnungssystems, sowie eine erhöhte Vulnerabilität während der Abstinenz einen Rückfall zu erleiden (Koob et LeMoal 1997).

Die besondere Rolle des Dopamins und des mesolimbischen Systems (hier vor allem des Ncl. accumbens) bei der Entwicklung der Alkoholabhängigkeit beschreibt Grace in seinem tonisch/phasischem Modell der Dopaminausschüttung: Alkohol führt direkt und indirekt zur Aktivierung dopaminerger Neurone im mesolimbischen System. Dies führt zu kurzzeitigem Belohnungserleben und wird als phasische Antwort bezeichnet.

Bei starkem, wiederholtem Konsum und dadurch übermäßigen und häufigen hohen Dopaminkonzentrationen im synaptischen Spalt kann die Zelle nicht das komplette Dopamin wieder aufnehmen und so gelangt ein Teil davon in den Extrazellulärraum des Ncl. accumbens. Dort werden hierdurch präsynaptische Autorezeptoren aktiviert, welche die weitere Ausschüttung von Dopamin verhindern (tonische Phase).

Hierdurch wird bei der phasischen Antwort ein höherer Alkoholkonsum benötigt um eine ausreichende Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt zu erlangen, damit sich ein

Belohnungserleben einstellt. Verstärkt wird diese Imbalance durch kortikale Afferenzen, welche ebenfalls einen Einfluss auf die extrazelluläre Dopaminkonzentration haben.

Dies liefert eine gute Erklärung sowohl für die Toleranzentwicklung als auch für das Craving, da die Dopaminausschüttung, die ohne Alkoholkonsum stattfindet, nicht mehr ausreichend zur Aktivierung des Belohnungssystems ist und es daher zu Dysphorie bzw. Entzugssymptomen kommt (Grace 2000).

Soziokulturell: Ebenfalls eine große Rolle spielen soziokulturelle Faktoren. Hier haben vor allem ständige Verfügbarkeit, Einflüsse von Peergroups und Vorbildern, sowie die Werbung für Alkohol einen großen Einfluss (Möller 2009). Eine ebenfalls wichtige Rolle spielt der sozioökonomische Status während der Kindheit. Ein geringer Status erhöht signifikant das Risiko im späteren Leben an einer alkohol-bezogenen Störung zu leiden (Gauffin et al 2013).

1.1.5 Folgeerkrankungen und Komorbiditäten

Ein übermäßiger Alkoholkonsum bzw. die Alkoholabhängigkeit führt in einer Vielzahl der Fälle zu einem großen Spektrum an Folgekrankheiten und weist eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen auf.

1.1.5.1 Direkte Folgen

Die vorübergehenden Symptome einer Alkoholintoxikation können Störungen des Bewusstseins, kognitiver Funktionen, des Affektes, der Wahrnehmung und anderer psychophysiologischer Reaktionen und Funktionen umfassen (Dilling et al 2011). Das Spektrum der Symptome ist hier stark abhängig von der konsumierten Menge Alkohol bzw. von der Blutalkoholkonzentration (BAK). So zeigen sich zum Beispiel ab circa 0,3‰ BAK erste Anzeichen einer leichten Intoxikation wie zum Beispiel Reaktionsverlangsamung, Euphorisierung oder Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Konzentration. Ab ca. 2‰ BAK kann man von einem schweren Rausch sprechen, es treten Symptome wie starke Gangunsicherheit, Schwerbesinnlichkeit, Umschlagen der Euphorie in depressive Verstimmung auf. Auch ein Übergang bis hin zum alkoholischen Koma (ab ca. 4‰ BAK) ist möglich (Möller 2009).

Eine Sonderform des Rausches ist der pathologische Rausch. Hierbei kommt es oft schon bei sehr geringem Konsum, der bei den meisten Menschen nicht zur Intoxikation führen würde kurz nach dem Trinken zu einem plötzlichen Ausbruch von aggressivem und teilweise gewalttätigem Verhalten (Dilling et al 2011).

Eine weitere unmittelbare Folge des übermäßigen bzw. missbräuchlichen Alkoholkonsums ist das Alkoholentzugssyndrom. Dieses tritt häufig bei alkoholabhängigen Patienten auf,

wenn der Konsum unterbrochen wird. Es beginnt ungefähr 10 Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum und dauert in der Regel wenige Tage an. Symptome, die hierbei auftreten können, umfassen sowohl vegetative Störungen (z.B. Schlafstörungen, Schwitzen), Störungen des Kreislaufes (Tachykardie, Hypertonie), neurologische Störungen (z.B. Tremor, epileptische Anfälle) als auch psychische Auffälligkeiten wie innere Unruhe oder Angst (Herold 2011). Die schwerste Form des Entzugssyndroms ist das Delirium tremens. Hierbei treten zusätzlich noch delirante Symptome auf, typischerweise Desorientierung und vor allem optische Halluzinationen (Herold 2011).

1.1.5.2 Psychiatrisch

In einer groß angelegten epidemiologischen Studie in den USA, für die über 20.000 Menschen befragt wurden, zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Alkoholabhängigkeit und anderen psychiatrischen Erkrankungen. So hatten 37% der Alkoholabhängigen weitere psychiatrische Störungen als Komorbidität (Regier et al 1990).

In einer weiteren Studie mit 928 männlichen Patienten, die eine Behandlung ihrer Alkoholabhängigkeit in Anspruch nahmen, fand sich eine Lebenszeit-Komorbidität mindestens einer schweren psychiatrischen Störung bei 62%. Am häufigsten waren hierunter Depressionen (36%) und antisoziale Persönlichkeitsstörung (24%) zu finden (Penick et al 1994).

Vermutlich ist jedoch in der Mehrzahl der Fälle die Alkoholabhängigkeit nicht die Ursache der psychiatrischen Störung. So gaben in einer Studie 59% der alkoholabhängigen Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten an, dass die psychiatrischen Erkrankungen vor ihrem Alkoholproblem aufgetreten seien, 22% berichteten von einem gleichzeitigen Auftreten der psychiatrischen Störung und der Alkoholproblematik und lediglich bei 19% war anamnestisch das Alkoholproblem vor der komorbiden psychiatrischen Erkrankung in Erscheinung getreten (Powell et al 1982). In einer britischen Meta-Analyse aus dem Jahr 1998 lag das Lebenszeit-Risiko für einen Suizid bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei 7% und damit höher als zum Beispiel bei affektiven Erkrankungen (6%) (Inskip et al 1998).

1.1.5.3 Neurologisch

Die alkohol-induzierte periphere Neuropathie ist eine der häufigsten neurologischen Folgen des Alkoholabusus. In einer Studie von Vittadini aus dem Jahr 2001 konnten bei 48,6% der Patienten mit Alkoholabhängigkeit Veränderungen in der Elektroneurographie festgestellt werden, bei 16,2% der Patienten lagen auch neurologische Symptome wie Parästhesien, Muskelschwäche und Muskelkrämpfe vor (Vittadini et al 2001).

In schweren Fällen kann die Alkoholabhängigkeit durch die häufig der Abhängigkeit folgende Mangelernährung und einem daraus resultierenden Thiaminmangel zu einer Wernicke-

Enzephalopathie führen, die sich bei ca. 10% der chronisch Alkoholabhängigen manifestiert und sich durch die klassische Symptomtrias Bewusstseinstörung, Ataxie und Augenmuskelerkrankungen äußert. In seltenen Fällen kann dieser Enzephalopathie das Korsakow-Syndrom (amnestisches Syndrom) folgen, dessen Hauptsymptome die Gedächtnisstörungen mit Konfabulationen, sowie eine reduzierte Auffassungsgabe sind. Die Letalität dieses Störungsbildes liegt bei 20% (Möller et al 2009).

1.1.5.4 Internistisch

Viele Studien konnten einen Alkoholkonsum als eigenständigen Risikofaktor für eine Reihe von Karzinomen und weiteren internistischen Erkrankungen identifizieren. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass hierfür kein Schwellenwert der täglich konsumierten Menge von Bedeutung ist, ab dessen Überschreitung ein erhöhtes Risiko besteht, sondern dass direkte Zusammenhänge zwischen der konsumierten Alkoholmenge und dem Risiko an Karzinomen in Mundhöhle, Larynx, Pharynx, Speiseröhre sowie für Bluthochdruck, Leberzirrhose und chronische Pankreatitis bestehen. Das relative Risiko einer Leberzirrhose beträgt so zum Beispiel 2,90 bei einem Alkoholkonsum von 25 Gramm pro Tag, 7,13 bei 50 Gramm pro Tag und 26,52 bei 100 Gramm pro Tag. Lediglich für das Risiko einer koronaren Herzkrankheit hat nach dieser Analyse ein moderater Alkoholkonsum einen protektiven Effekt (RR von 0,81 bei 25g/Tag), während das Risiko ab einer konsumierten Menge von 89g/Tag signifikant ansteigt (Corrao et al 2004).

Eine ebenfalls schwerwiegende Folge ist die Alkoholembryopathie, welche durch Alkoholkonsum während der Schwangerschaft entstehen kann. Die charakteristischen Symptome beim Kind sind Minderwuchs, kraniofaziale Dismorphien (z.B. dünne Oberlippe, Epikanthus, abgeflachtes Mittelgesicht) und ZNS-Symptome wie mentale Retardierung, Hyperaktivität oder Gedächtnisstörungen (Allebeck et Olsen 1998). Die Inzidenz dieses Störungsbildes liegt weltweit bei ca. 1,9 pro 1000 Lebendgeburten (Ernest et al 1987).

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Akutbehandlung

Die S3-Leitlinie zu Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen von 2015 sieht für Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit im Anschluss an die Entgiftung, welche je nach Schwere der Intoxikation stationär erfolgen sollte und unter Umständen den Einsatz hochpotenter Neuroleptika zur Behandlung psychomotorischer Störungen erfordern kann bei Vorliegen eines Entzugsyndroms eine qualifizierte Entzugsbehandlung vor. Diese soll zu einer Krankheitseinsicht beim Patienten, zur Motivation weitere Behandlung in Anspruch zu nehmen und zur Vermittlung erster Techniken im Umgang mit der Erkrankung

führen. In der Regel erfolgt die qualifizierte Entzugsbehandlung stationär und dauert wenige Wochen, jedoch kann unter Umständen auch eine ambulante bzw. teilstationäre Behandlung in Betracht bezogen werden, sofern keine Kontraindikationen wie Suizidalität, Verwirrtheit, schwere Entzüge in der Vergangenheit vorliegen und die Fähigkeit zur aktiven Mitarbeit seitens des Patienten sowie ein angemessenes häusliches Umfeld vorhanden sind (AWMF 2015).

1.1.6.2 Postakutbehandlung

Im Anschluss an die Akutbehandlung sieht die bereits erwähnte S3-Leitlinie eine nahtlos weiterführende integrierte Behandlung alkoholabhängiger Patienten vor, in denen verschiedene Therapieformen aus unterschiedlichen Disziplinen in Kombination angewandt werden sollen. Zu den suchtspezifischen Methoden, wie das Selbstmanagement bei Substanzkonsum oder auch suchtspezifische Pharmakotherapie (s.u.), als auch allgemeine Methoden wie Psychoedukation, klassische verhaltenstherapeutische Verfahren, neurokognitives Training, Paartherapie, psychodynamische Verfahren oder die Behandlung komorbider Störungen. Die Auswahl der entsprechenden Verfahren richtet sich nach zu Beginn der Therapie auf der Basis der Diagnostik über Problembereiche und Störungen gemeinsam vereinbarten Zielen.

Die Postakutbehandlung kann gegebenenfalls ambulant bzw. teilstationär durchgeführt werden. Bezüglich des Settings sollte eine differentielle Indikationsstellung im Einzelfall erfolgen.

Die Dauer und Intensität der Postakutbehandlung (einschließlich Entwöhnung) sollte sich für jeden Patienten individuell an der Schwere, der Komorbidität, den vorhandenen psychosozialen Beeinträchtigungen und den Folgen orientieren (AWMF 2015).

1.1.6.3 Pharmakotherapie

Derzeit sind in Deutschland für die Postakuttherapie der Alkoholabhängigkeit Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen als adjuvante Pharmakotherapie zugelassen.

Acamprosat: Bei Acamprosat (N-acetyl-homotaurin) handelt es sich um einen NMDA-Rezeptor-Modulator, dessen genaue Wirkweise noch Gegenstand der Forschung ist. Er scheint jedoch die Balance zwischen dem exzitatorischen Transmitter Glutamat und dem inhibitorischen GABA zu fördern (Witkiewitz et al 2012). Eine Meta-Analyse von Mann et al. von 2004 zeigt, dass Acamprosat signifikant die Abstinenzrate innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung erhöhen konnte (Mann et al 2004).

Die Anzahl der Personen, die mit Acamprosat behandelt werden müssen, damit eine Person von dieser Behandlung profitiert („Number needed to treat“) liegt bei 10 (Bouza et al 2004).

Ein großer Vorteil von Acamprosat ist die renale Eliminierung. Dadurch, dass es im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten nicht in der Leber verstoffwechselt wird, sondern über die Nieren ausgeschieden wird, stellt Acamprosat auch eine Therapieoption für Patienten mit einer durch den Alkohol bereits geschädigten Leber dar (Saivin et al 1998).

Naltrexon: Für den Opioid-Rezeptor-Antagonist Naltrexon konnte in mehreren Studien bereits sowohl eine Wirksamkeit bezüglich der Rückfallwahrscheinlichkeit (Guardia et al 2002) als auch in Bezug auf die Schwere vorkommender Rückfälle (Garbutt et al 2005) gezeigt werden.

Die number needed to treat liegt in der Meta-Analyse von Bouza bei 9 (Bouza et al 2004).

Im Gegensatz zu Acamprosat, bei dem das Ziel der Therapie das Erreichen der Abstinenz ist, scheint Naltrexon eher dann indiziert zu sein, wenn das Ziel der Therapie ein kontrollierter Konsum ist (Bouza et al 2004).

Nalmefen: Der partielle Opioid Agonist/Antagonist Nalmefen zielt primär auf eine Reduktion der Alkoholmenge anstatt auf eine komplette Abstinenz ab. Studien konnten für Nalmefen eine Wirksamkeit sowohl bezüglich der Reduktion der „heavy drinking days“ (≥ 60 g Alkohol pro Tag für Männer, ≥ 40 g für Frauen) als auch der absoluten Trinkmenge an Alkohol belegen (Mann et al 2013).

1.1.6.4 Psychotherapie

Verhaltenstherapeutische Schwerpunkte der Behandlung von Alkoholabhängigen sind die Förderung der Therapiemotivation, die Rückfallprävention und die Behandlung somatischer, emotionaler und sozialer Störungen, die als Folge der Abhängigkeitserkrankung aufgetreten sind (Bühringer und Metz 2009).

Für die Förderung der Therapiemotivation ist das „Motivational interviewing“ nach Millner und Rollnick etabliert. Prinzipien dieser Methode sind der Ausdruck von Empathie, das Entwickeln von Diskrepanz, das Aufnehmen von Widerstand und die Förderung der Selbstwirksamkeitserwartung (Miller und Rollnick 1991).

Ein bewährtes Konzept für die Rückfallprävention ist das Modell von Marlatt, welches einen Rückfall als mehrstufiges Ereignis sieht und anhand dessen Interventionen für jede dieser Stufen erreicht werden sollen (Marlatt 1987):

1. Identifikation kritischer Rückfallsituationen, z.B. durch Tagesprotokolle oder Selbstbeobachtung
2. Strategien zur Bewältigung bei Hochrisikosituationen, z.B. durch Erkennen von Frühwarnzeichen, Erlernen von Stressmanagement

3. Modifikation der Auslöserqualität, z.B. durch Reizexposition oder Gedankenstopp
 4. Aufbau inkompatibler Verhaltensweisen, z.B. durch Rollenspiele oder Stimuluskontrolle
 5. Verbesserung der Selbstwirksamkeitserwartung, z.B. durch Lob für das Erreichte
 6. Stärkung der kognitiven Voraussetzungen für die Bewältigung kritischer Situationen, z.B. durch Entscheidungsmatrizen oder Erwerb eines positiven Selbstkonzepts
 7. Verhalten nach Rückfällen, z.B. Erarbeitung eines Notfallplans
- (Bühringer und Metz 2009)

1.1.7 Prognose

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 von Roerecke und Rehm beschäftigte sich mit der Gesamtmortalität bei Patienten mit einer AUD („alcohol use disorder“). Hierunter werden die Alkoholabhängigkeit und der Alkoholmissbrauch nach DSM-IV zusammengefasst. Das relative Risiko (RR) zu Sterben von Patienten mit AUD war vor allem für Frauen (RR = 4,64; Männer: RR = 2,98) und für Patienten unter 40 Jahren deutlich erhöht. Hier war das relative Risiko für Männer um das ungefähr neunfache für Frauen sogar um das circa 13-fache erhöht (Roerecke und Rehm 2013). Im Vergleich zur Bevölkerung ist die Lebenserwartung Alkoholkranker um circa 12 Jahre verkürzt (Möller 2009).

Feuerlein untersuchte 1995 die Mortalität von Patienten mit Alkoholabhängigkeit im Zeitraum von 4 Jahren nach Beginn einer stationären Therapie. In dieser Studie verstarben in dem Zeitraum 7,6% der Patienten. Er fand fünf Merkmale, die sich als prognostisch bedeutsam ergaben, wenn sie bei der Aufnahme vorlagen: Arbeitsunfähigkeit, Berentung, „Alkoholberuf“ (z.B. Barkeeper), Wernicke-Korsakow-Syndrom und eine geringe Änderungseinsicht in der psychologischen Untersuchung. Ein weiterer wichtiger Faktor, der für die Prognose entscheidend ist, fand er in der Abstinenz. Patienten, die innerhalb der ersten sechs Monate nach der Behandlung rückfällig wurden, wiesen eine ca. dreimal so hohe Sterblichkeit auf als Patienten, die in diesem Zeitraum abstinent blieben (Feuerlein et al 1995).

Die Abstinenzraten nach einer ambulanten Therapie liegen nach sechs Monaten bei circa 64%, 12 Monate nach Therapieende immerhin noch bei ungefähr 56%, wenn die Therapie regulär abgeschlossen wurde, was bei etwa 75% der Patienten der Fall ist (Soyka et al 2003). Bei Patienten, die lediglich eine stationäre Entgiftung jedoch keine anschließende Entwöhnung gemacht hatten, liegt die Abstinenzrate nach sechs Monaten schätzungsweise bei lediglich ungefähr 15% (Weber et al 1999).

Jedoch ist die Inanspruchnahme suchtspezifischer Hilfen weiterhin sehr gering. So machen nur ungefähr 7% der aktuell alkoholabhängigen Patienten einen qualifizierten Entzug in einer

psychiatrischen Einrichtung und 9% eine Entwöhnungsbehandlung. 71% der Patienten nahmen überhaupt keine Hilfe in Anspruch. Hauptgründe für das Nicht-Inanspruchnehmen von Hilfe sind die mangelnde Problemeinsicht und die Meinung, selbst mit dem Problem fertig zu werden (Rumpf et al 2000).

1.1.8 Neuronale Reaktionen bei Patienten mit Suchterkrankungen

1.1.8.1 Präfrontaler Cortex

Der präfrontale Cortex nimmt unter anderem eine zentrale Stellung bei der kognitiven Kontrolle ein, also dem Steuern von Gedanken und Handlungen, so dass diese auf interne Ziele gerichtet werden können (Miller 2000). Bestandteile des präfrontalen Cortex sind unter anderem der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der dorsolaterale präfrontale Cortex und die Inselregion. Der dorsolaterale Anteil des präfrontalen Cortex enthält neuronalen Input vom visuellen, auditorischen und sensorischen Cortex (Miller und Cohen 2001).

Die Insel scheint eine Struktur zu sein, die eine wichtige Rolle sowohl beim emotionalen Bewusstsein, bei der Interozeption und vielen weiteren Funktionen spielt, so dass ihr eine zentrale Funktion bei der Bildung von Bewusstsein zuzukommen scheint (Craig 2009). Durch ihre zentrale Stellung bei der Wahrnehmung von Reizen und auch dem emotionalen Bewusstsein bei der Wahrnehmung ist sie auch eine Region, deren Aktivität bei Suchterkrankungen verändert ist. Diese Regionen spielen auch eine wichtige Rolle beim Craving.

Bei der Untersuchung kognitiver Funktionen zeigte sich eine vermehrte Aktivierung im Bereich des ACC zum Beispiel bei der Inhibition einer motorischen Antwort auf einen Reiz, beim Erkennen und der Verarbeitung von Fehlern (Garavan et al 2002), sowie bei der kognitiven Kontrolle der eigenen Leistung (Carter et al 2001). Auch bei der Risikoabwägung scheint der ACC eine wesentliche Rolle zu spielen. Eine erhöhte Risikobereitschaft ist mit einer erhöhten Aktivierung des ACC assoziiert und ein Risikofaktor für ein schädliches Trinkverhalten (Claus et Hutchison 2012).

In einer Studie von Myrick und Kollegen erhielten die Probanden vor Beginn der Studie eine kleine Menge Alkohol, was das Craving erhöhen sollte. Anschließend wurden ihnen während einer funktionellen MRT-Messung Bilder von alkoholischen und nicht-alkoholischen Getränken, sowie neutrale Bilder präsentiert. Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigte sich eine signifikant höhere Aktivität des ACC bei der Präsentation alkoholischer Getränke im Vergleich zu nicht-alkoholischen Getränke als bei den gesunden Kontrollpersonen. Die Stärke der Aktivität des ACC korrelierte mit der Stärke des Cravings (Myrick et al 2004).

Tapert und Kollegen führten im Jahr 2004 eine fMRT-Studie mit jungen Frauen durch, bei der den Probanden über einen Monitor sowohl neutrale als auch alkoholassoziierte Wörter präsentiert wurden. Diese standen ein- bis viermal auf dem Monitor. Die Aufgabe der Probanden war es, die Worte zu zählen und die Anzahl per Tastendruck weiterzugeben. Die Patientinnen mit Alkoholabhängigkeit zeigten hier eine signifikant höhere Aktivierung sowohl im Bereich des ACC, als auch des dorsolateralen präfrontalen Cortex und der Inselregion während der Präsentation alkohol-assoziiertes Worte gegenüber den neutralen Worten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (Tapert et al 2004). Die stärkere Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden konnten auch schon George und Kollegen 2001 in einer fMRT-Studie nachweisen, welche als Vorläuferstudie zu der von Myrick (Myrick et al 2004) das selbe Vorgehen wie diese beinhaltete. Es zeigte sich, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex im Vergleich alkoholische Getränke vs. nichtalkoholische Getränke bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit signifikant stärker aktiviert wurde. Bei den gesunden Kontrollpersonen war dies nicht der Fall (George et al 2001). In einer interventionellen Studie konnte gezeigt werden, dass durch transkranielle Magnetstimulation des dorsolateralen präfrontalen Cortex die exekutiven Funktionen bei entgifteten Alkoholikern verbessert werden konnten (Herremans et al 2013).

Die Ausprägung der BOLD-Reaktion im ACC und im dorsolateralen präfrontalen Cortex während der Präsentation alkohol-assoziiertes Hinweisreize korrelierte mit der Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrückfalls (Grüsser et al 2004).

Navqi untersuchte 2007 Probanden mit einer ehemals vorhandenen Nikotinabhängigkeit nach einer stattgefundenen Hirnschädigung. Hierbei unterscheidet er, ob die Läsion die Inselregion betraf oder nicht und konnte zeigen, dass Probanden mit einer Läsion der Inselregion eine signifikant höhere Rate an Brüchen in ihrem Abhängigkeitsverhalten direkt im Anschluss an die Läsion hatten, als die Probanden mit einer Hirnläsion, die nicht die Insel betraf. Zwar waren die Raten an nun rauchfrei lebenden Probanden in beiden Gruppen in etwa gleich hoch, jedoch waren signifikante Unterschiede darin vorhanden, wie leicht den Probanden das Aufhören fiel, wie schnell nach der Läsion das Rauchen beendet wurde, ob nach der Läsion wieder ein Rückfall stattfand und wie stark der Drang zu Rauchen nach der Läsion gewesen sei (Navqi et al 2007).

1.1.8.2 Thalamus

Nahezu alle sensiblen und sensorischen Nervenfasern werden im Thalamus verschaltet, bevor die Informationen zur Großhirnrinde weitergeleitet werden. Daher wird diese Struktur auch oft „das Tor zum Bewusstsein“ genannt und ist eine sehr wichtige Struktur für die selektive Wahrnehmung (Trepel 2012).

In der bereits erwähnten Studie von George und Kollegen (2001) zeigte sich auch eine signifikant stärkere Aktivierung des anterioren Thalamus bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit beim Betrachten alkoholischer Getränke gegenüber dem Betrachten nichtalkoholischer Getränke. Auch hier war dies bei den gesunden Kontrollpersonen nicht der Fall (George et al 2001).

1.1.8.3 Parietallappen

Schweinsburg und Kollegen fanden bei Binge-Trinkern eine erhöhte Aktivität des inferioren Parietallappens bei Lernaufgaben gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Schweinsburg et al 2010).

1.1.8.4 Belohnungssystem

Eine erhöhte Aktivität des ventralen Striatums, des dorsalen cingulären Cortex und des orbitofrontalen Gyrus, welche allesamt Bestandteile des Belohnungssystems sind, konnten Wrase und Kollegen beim Betrachten von alkohol-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern bei abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit nachweisen (Wrase et al 2002). Der Nucleus accumbens als Teil des Belohnungssystems spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen (Koob und Le Moal 1997, Heinz et al 2009).

Das ventrale Striatum und der darin enthaltene Nucleus accumbens spielen eine zentrale Rolle bei der Antizipation einer Belohnung, wie Knutson und Kollegen zeigen konnten. In der Studie hatten Probanden die Aufgabe nach dem Erscheinen bestimmter Symbole auf einem Bildschirm innerhalb einer bestimmten Reaktionszeit eine Taste zu drücken. Hierdurch konnten die Patienten Geld gewinnen. Nach jedem Tastendruck wurden den Patienten der Gewinn, den sie mit dieser Reaktion erreicht hatten sowie ihr Gesamtgewinn angezeigt. Es zeigte sich, dass bei der hierdurch entstehenden Erwartung einer Belohnung das ventrale Striatum verstärkt aktiviert wurde (Knutson et al 2001).

In einer Studie von Wrase und Kollegen betrachteten Patienten und gesunde Probanden zunächst während funktioneller Messungen alkoholassoziierte und neutrale Bilder. In einer zweiten Messung wurde das oben erwähnte Paradigma von Knutson durchgeführt.

Es zeigte sich, dass bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei der Erwartung von monetärem Gewinn das ventrale Striatum eine geringere Aktivierung aufwies als bei den gesunden Kontrollpersonen. Bei der Betrachtung von alkoholassoziierten Bildern verhielt es sich genau umgekehrt. Diese Verstärkung der Aktivität bei der Betrachtung alkoholassoziierter Bilder bei gleichzeitiger Verminderung der Aktivität bei der Erwartung monetärer Belohnung war mit einem verstärkten Craving assoziiert (Wrase et al 2007).

Kareken und Kollegen konnten zeigen, dass olfaktorische Hinweisreize bei sogenannten „High-Risk“ Probanden (durchschnittlich 19 drinks pro Woche, mindestens 2 erst- oder zweitgradig Verwandte mit Alkoholabhängigkeit) zu einer verstärkten Aktivierung des Nucleus accumbens führen. Sie ließen die Studienteilnehmer während der fMRT-Messungen sowohl neutrale (Leder, Gras) als auch alkohol-assoziierte (Bier, Whiskey) Gerüche riechen. Dabei zeigte sich bei den alkohol-assoziierten Gerüchen eine signifikant stärkere Aktivierung des Nucleus accumbens bei den High-Risk Probanden im Vergleich zu den Low-Risk Probanden (durchschnittlich 2,82 drinks pro Woche). Die Aktivierung während der Präsentation alkohol-assoziierten Gerüche war bei den High-Risk Probanden signifikant höher als die Aktivierung während der Präsentation neutraler Gerüche (Kareken et al 2004). Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigte sich in der Studie von Myrick und Kollegen bei der Betrachtung von alkohol-assoziierten Hinweisreizen eine stärkere Aktivierung des Nucleus accumbens als beim Betrachten neutraler Hinweisreize. Die stärkere Aktivierung war mit einem vermehrten Craving assoziiert (Myrick et al 2004).

1.2 Neurofeedback

1.2.1 Therapeutische Ansätze

Erste Ansätze Neurofeedback in einem therapeutischen Rahmen zu verwenden gibt es bereits im Bereich der Epilepsie und der Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität (ADHS). Hierzu wird bisher die Elektroenzephalographie (EEG) eingesetzt. Bei Patienten mit ADHS finden sich diverse Veränderungen im EEG. Eine gut validierte Veränderung ist das verstärkte Vorkommen von Theta-Wellen, bei einem geringeren Vorkommen von Beta-Wellen. Hieraus ergibt sich ein erhöhtes Verhältnis von Theta- zu Beta-Wellen (Snyder und Hall 2006).

Eine Möglichkeit des Neurofeedbacks bei ADHS sind Videospiele, bei denen Kinder dazu aufgefordert sind, sich zu konzentrieren, um zu gewinnen (z.B. bei Puzzle-Spielen, Pac-Man), während sie Rückmeldung über das aktuelle Verhältnis Theta/Beta-Wellen im EEG bekommen. Der Erfolg bei diesem Spiel (die Belohnung) hängt bei diesem Design vom Verhältnis Theta/Beta-Wellen ab (Meisel et al, 2013). Studien konnten zeigen, dass 30-40 solcher Trainingssessions bei Kindern mit ADHS einen ähnlich effektiven klinischen Effekt haben, wie die Therapie mit Methylphenidat. Der Effekt hatte auch in Nachfolgeuntersuchungen nach 6 Monaten noch Bestand (Meisel et al 2013; Duric et al 2012). Erste placebo-kontrollierte Studien, bei denen ein Teil der Studienteilnehmer ein Sham-Feedback, also ein nicht korrektes Feedback erhielten, konnten jedoch keine

Überlegenheit des echten Feedbacks gegenüber dem Sham-Feedback belegen (Arnold et al 2013, Lansbergen et al 2011, van Dongen-Boomsma et al 2013).

Bei Patienten, die an einer Epilepsie litten, die medikamentös nicht kontrolliert werden konnte, konnte bei 74% der Patienten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit durch Neurofeedback-Training erreicht werden, wie eine Meta-Analyse zeigen konnte (Tan et al 2009).

1.2.2 Neurofeedback via real-time fMRT

Die real-time funktionelle Magnetresonanztomographie (rt-fMRT) ist eine Methode, welche es ermöglicht, neuronale Aktivität in bestimmten Hirnarealen in Echtzeit darzustellen. Die im MRT-Scanner erstellten funktionellen Aufnahmen werden an einen PC weitergeleitet. Dort erfolgt mit Hilfe einer speziellen Software (z.B. TurboBrainVoyager) eine direkte Analyse und Bildverarbeitung der Daten, so dass der Untersucher in Echtzeit die neuronale Aktivität des Probanden sehen kann. Außerdem ermöglicht die Software eine direkte Rückmeldung der Aktivität an den Probanden, beispielsweise über einen im Tomographen angebrachten Monitor (Neurofeedback).

Die erste Studie, die real-time fMRT verwendete, fand im Jahr 1995 statt (Cox et al 1995), jedoch aufgrund der damaligen technischen Möglichkeiten mit einer noch sehr geringen räumlichen und zeitlichen Auflösung. Der technische Fortschritt ermöglicht es mittlerweile, funktionelle Aufnahmen mit einer sowohl guten zeitlichen wie auch räumlichen Auflösung in Echtzeit darzustellen. Zusätzlich ist es auch möglich geworden, statistische Modelle wie zum Beispiel das General Linear Model (Bagarinao et al 2003) oder auch verschiedene Methoden zur Bildverarbeitung wie die Korrektur von Bewegungen (Mathiak et Posse 2001) und Auslöschungs- bzw. Verzerrungsartefakten (Weiskopf et al 2005) bereits während der MRT-Messung durchzuführen. Damit ist es möglich Studienteilnehmern eine direkte Rückmeldung ihrer neuronalen Aktivität spezifisch ausgewählter Hirnareale zu geben (Neurofeedback).

Die ersten real-time fMRT-Studien beschäftigten sich vor allem mit der bewussten Beeinflussbarkeit der neuronalen Aktivität im somatomotorischen Cortex. Mittels Neurofeedback konnten die Probanden die Aktivität in dieser Region signifikant erhöhen. Dies führte bei einer gleichzeitig durchgeführten Fingertapping-Aufgabe zu einer erhöhten Frequenz des Tappings sowie zu einem Einsatz von mehr Muskelgruppen (Yoo und Jolesz 2002). Eine erste Studie, die sich mit der Auswirkung des Neurofeedbacks auf das Verhalten beschäftigte, führten Rota und Kollegen durch. Die Probanden wurden zunächst instruiert, die Aktivität im inferioren frontalen Gyrus per Neurofeedback nach oben zu regulieren. Die Aktivität wurde ihnen in Form eines Thermometers präsentiert. Vor und im Anschluss an das Neurofeedback-Training wurde ihr Verständnis von affektiver Prosodie (d.h. emotionaler

Betonung von Sätzen) getestet. Die Kontrollgruppe erhielt ein Feedback über eine Region, welche für die Fragestellung der Studie nicht von Relevanz ist (Sham-Feedback). Es zeigte sich, dass die Probanden, die ein echtes Feedback erhielten, die Aktivität im inferioren frontalen Gyrus signifikant steigern konnten und im Anschluss an das Neurofeedbacktraining im Gegensatz zur Kontrollgruppe ein besseres Verständnis für emotionale Prosodie als vor dem Training aufwiesen (Rota et al 2008). Die Studie konnte damit zeigen, dass durch die Veränderung von neuronaler Aktivität auch eine Veränderung im Verhalten gesunder Probanden möglich ist.

Caria und Kollegen untersuchten die Auswirkungen des Neurofeedback-Trainings im Bereich der Inselregion. Probanden sollten mit Hilfe des rt-fMRT die Aktivität in der Insel erhöhen. Anschließend wurden ihnen aversive und neutrale Gesichter gezeigt, die sie bewerten sollten. Die Probanden, die zuvor die Aktivität in der Insel durch Neurofeedback gesteigert hatten, bewerteten in dieser Studie die aversiven Bilder signifikant negativer als Probanden, die ein Sham-Feedback erhalten hatten (Caria et al 2010).

1.2.2.1 Rt-fMRT-Neurofeedback bei ausgewählten Erkrankungen

Neuere Studien konnten nun zeigen, dass mit Hilfe dieser Methode es Patienten möglich ist, die neuronale Aktivität in bestimmten krankheitsrelevanten Hirnregionen willentlich zu regulieren und damit ihr Krankheitserleben zu beeinflussen. Zum Beispiel konnten Patienten, die unter Depressionen litten, mittels Neurofeedback erlernen, die neuronale Aktivität in Hirnarealen, die mit der Generierung positiver Emotionen assoziiert sind (z.B. ventrolateraler präfrontaler Cortex, Insel) zu steigern, was zu einer signifikanten Verminderung ihrer klinischen Symptomatik führte (Linden et al 2012).

Patienten mit einer Schizophrenie konnten in einer Studie mit Hilfe von Neurofeedback erlernen die Aktivität in der anterioren Insel zu erhöhen. Sie sollten sich hierzu emotionale Erinnerungen ins Gedächtnis rufen und bekamen parallel dazu eine Rückmeldung über Aktivitätsveränderungen in der Inselregion. Nach 4 Neurofeedback-Sitzungen konnten die Patienten Emotionen in Gesichtern besser erkennen als zuvor. Zudem zeigte sich nach dem Neurofeedback-Training eine veränderte Konnektivität zwischen der Inselregion und anderen Hirnarealen, zum Beispiel dem medialen präfrontalen Cortex (Ruiz et al 2013). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass durch Neurofeedback erlernte Modulation der Aktivität im rostralen anterioren cingulären Cortex, der unter anderem für die Schmerzperzeption mit verantwortlich ist, eine Reduktion des subjektiven Schmerzempfindens bei Patienten mit chronischem Schmerz erreicht werden kann (DeCharms et al 2005).

1.2.2.2 Rt-fMRT-Feedback bei Suchterkrankungen

Eine erste Studie zu Neurofeedback mittels real-time fMRT bei Suchterkrankungen führten Li und Kollegen mit 10 Rauchern durch. Vor den funktionellen Messungen der Studie durften die Probanden zwei Stunden lang nicht rauchen. Während der fMRT-Messung wurden den Probanden in Form von Bildern blockweise einerseits Hinweisreize zum Rauchen, als auch neutrale Bilder präsentiert. In einem ersten Durchgang sollten die Probanden die Bilder lediglich betrachten und auf sich wirken lassen, bzw. das durch die Hinweisreize ausgelöste Craving zulassen. Anhand dieses Durchgangs wurde für jeden Probanden individuell die Region im anterioren cingulären Cortex (ACC) mit der stärksten neuronalen Reaktion als Region of Interest (ROI) ausgewählt. In einem zweiten Durchgang wurde den Patienten die neuronale Aktivität in dieser ROI in Form eines Balkendiagramms gezeigt mit der Aufgabe, die neuronale Aktivität während der Präsentation der Hinweisreize durch Reduktion des Verlangens nach der Substanz zu reduzieren. Es folgte ein dritter Durchgang, welcher wieder ohne Neurofeedback stattfand. In diesem wurden die Probanden erneut instruiert, das Verlangen zu Rauchen während der Präsentation der Hinweisreize zu reduzieren. In diesem Durchgang wurde eine ROI im rechten medialen präfrontalen Cortex (mPFC) ausgewählt, welche während der Präsentation der Hinweisreize verstärkt aktiviert war. Diese Region steht mit der Kontrolle von Verlangen in Zusammenhang. In einem folgenden Neurofeedback-Durchgang wurde den Probanden nun die Aktivität in dieser ROI gezeigt mit der Aufgabe, die neuronale Aktivität während der Präsentation der Hinweisreize zu verstärken. Die Probanden bewerteten mehrmals innerhalb der einzelnen Durchgänge ihr momentanes Craving. Li und Kollegen konnten in dieser Studie zeigen, dass es den Rauchern möglich war, die Aktivität im ACC mittels real-time fMRT signifikant zu vermindern. Diese Regulation war mit einem signifikant reduzierten Craving nach der Messung assoziiert. Jedoch war es den Probanden nicht möglich, die Aktivität im mPFC signifikant zu erhöhen. Der Versuch dieser Regulation zeigte auch keine Veränderung im Craving (Li et al 2013).

2 Fragestellungen und Hypothesen

Das real-time-fMRT ermöglicht als nicht-invasives Verfahren die Rückmeldung neuronaler Aktivität spezifischer Hirnareale an die Probanden mit geringer zeitlicher Verzögerung. Dadurch ist eine willentliche Beeinflussung der neuronalen Aktivität in suchtspezifischen Arealen möglich (siehe Li et al 2012).

Fragestellung 1: Ist eine Regulation der neuronalen Aktivität in suchtassoziierten Arealen mittels rt-fMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit möglich?

In der Studie von Li et al war das Craving nach Zigaretten bei den Rauchern nach Verminderung der neuronalen Aktivität in einem sucht-assoziierten Areal zumindest kurzfristig reduziert (Li et al 2012). Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Regulation neuronaler Aktivität in Hirnarealen, die mit Krankheitserleben assoziiert sind, zu einer Veränderung des Krankheitserlebens (DeCharms et al 2005, Linden et al 2012) bzw. zu einer veränderten Bewertung wahrgenommener Reize führen kann (Caria et al 2010).

Fragestellung 2: Führt die Reduktion neuronaler Aktivität in sucht-assoziierten Arealen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zu einer Reduktion des Cravings nach Alkohol?

Die Präsentation alkohol-assoziiertes Hinweisreize führt bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zu einer stärkeren neuronalen Aktivität in sucht-assoziierten Arealen (Tapert et al 2003, George et al 2001). Man kann daher annehmen, dass durch das stärkere Ansprechen auf Alkohol-Cues auch eine stärkere Regulation nach unten bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit möglich ist.

Fragestellung 3: Unterscheidet sich die Fähigkeit die neuronale Aktivität in sucht-assoziierten Arealen mittels rt-fMRT zu regulieren zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunden Probanden?

Hypothesen:

- 1.** Neurofeedback mittels real-time fMRT ermöglicht die Reduktion neuronaler Aktivität in sucht-assoziierten Hirnarealen
- 2.** Die Reduktion der neuronalen Aktivität während der Präsentation alkohol-assoziiertes Cues führt zu einem reduzierten Verlangen nach Alkohol bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit
- 3.** Patienten mit Alkoholabhängigkeit weisen durch Neurofeedback stärkere neuronale Veränderungen auf als gesunde Kontrollpersonen

3 Methoden

Die Studie beinhaltete strukturelle und funktionelle MRT-Messungen, sowie die Erhebung soziodemographischer und psychometrischer Daten bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunden Personen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Die Studie entsprach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2000).

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Die ausführliche Aufklärung hierüber, sowie über den Ablauf der Untersuchung und etwaige Kontraindikationen erfolgte im Vorfeld im persönlichen Gespräch und wurde auch schriftlich festgehalten (Aufklärung/Einverständnis im Anhang).

Die Aufwandsentschädigung für die Teilnahme betrug 50 €.

3.1 Beschreibung der Stichproben

3.1.1 Patienten

11 Patienten mit der Diagnose einer Alkoholabhängigkeit (ICD10: F10.2) wurden in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten der Station für Abhängigkeitserkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Studie rekrutiert (8 Männer, 3 Frauen, zwischen 31 und 56 Jahren, durchschnittliches Alter 42,6 Jahre, Standardabweichung 8,85 Jahre). Ausschlusskriterien für die Patienten waren: magnetisierbare Metalle im Körper, Herzschrittmacher, Schwangerschaft/Stillzeit, neurologische Erkrankungen, Drogen- oder Medikamentenabusus in der Vorgeschichte.

3.1.2 Gesunde Personen

Die gesunden Personen wurden mit Anzeigen im Intranet des Universitätsklinikums Münchens, Internetannoncen (ebay-Kleinanzeigen), sowie im Bekanntenkreis rekrutiert. Eine Person musste aufgrund einer im Rahmen der Studie entdeckten Raumforderung im Bereich der Hypophyse aus der Studie ausgeschlossen werden.

Es nahmen 14 gesunde Probanden an der Studie teil (9 Männer, 5 Frauen, zwischen 24 und 54 Jahren, Durchschnittsalter 41,1 Jahre, Standardabweichung 9,73 Jahre).

Ausschlusskriterien für die gesunden Personen waren: magnetisierbare Metalle im Körper, Herzschrittmacher, Schwangerschaft/Stillzeit, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, Drogen- oder Medikamentenabusus in der Vorgeschichte.

3.1.3 Sham Neurofeedback

Zwei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (1 Mann, 54 Jahre; 1 Frau, 43 Jahre) und fünf gesunde Kontrollpersonen (4 Männer, 1 Frau; 22-43 Jahre) nahmen an der Sham-Bedingung teil, d.h. das Neurofeedback erfolgte dabei in einer Region, deren Aktivität keine Relevanz für die vorliegende Fragestellung hat. Hier ergab sich weder bei den Patienten ($p = 0,317$) noch bei den gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,180$) eine Veränderung im Craving.

3.2 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung erfolgte in der Medizinischen Klinik der Universität München (Standort Ziemssenstraße). Am Tag der Untersuchung füllten die Probanden zunächst Fragebögen zu ihrer aktuellen Befindlichkeit (STAXI Teil 1, STAI X1), sowie ihrem aktuellen Suchtverhalten (OCDS) aus.

Anschließend erfolgten die MRT-Messungen. Nach den MRT-Messungen gaben die Probanden erneut eine Einschätzung ihres aktuellen Verlangens nach Alkohol bzw. ihrer Kontrolle über dieses Verlangen mit Hilfe zweier Fragen aus dem OCDS ab.

3.2.1 Paradigma

Während der funktionellen Messung wurden den Probanden mit Hilfe des Programmes PsychoPy (Peirce 2007) blockweise Bilder über einen Bildschirm präsentiert. Die Blöcke bestanden jeweils aus pseudorandomisierten Abfolgen von jeweils 10 unterschiedlichen neutralen Bildern (Neutral) oder 10 unterschiedlichen alkohol-assoziierten Bildern (Alkohol). Ein einzelnes Bild wurde für jeweils eine Sekunde präsentiert.

Bei der ersten funktionellen Messung (Localizer) sollten die Probanden die Bilder betrachten und auf sich wirken lassen. Dieser Durchgang diente der Auswahl einer für jeden Probanden spezifischen ROI (Region of Interest) im Frontalhirn, d.h. eines Hirnareals, welches während des Betrachtens der alkohol-assoziierten Bilder signifikant stärker aktiviert war, als während des Betrachtens der neutralen Bilder. Ausgewählt wurde hier entweder ein Bereich des anterioren cingulären Cortex, des dorsolateralen präfrontalen Cortex oder der Inselregion.

Bei dieser ersten funktionellen Messung dauerten die Blöcke mit den alkohol-assoziierten Bildern 80 Sekunden, die Blöcke mit den neutralen Bildern 40 Sekunden (Abb. 3-1).

Zu Beginn jedes Experiments wurden 2 MRT-Aufnahmen, die aufgrund der Magnetfeldinhomogenität nicht in die Auswertung mit eingingen, durchgeführt. Die erste funktionelle Messung dauerte somit 8:50 min.

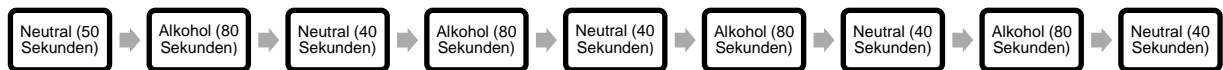


Abb. 3-1: Bilderabfolge bei der ersten funktionellen Messung

In den folgenden vier Durchgängen wurde das Neurofeedback-Training durchgeführt. Die Blöcke mit den alkohol-assoziierten Bildern dauerten hier genauso wie die Blöcke mit den neutralen Bildern 40 Sekunden (Abb 3-2). Jeder dieser Neurofeedback-Durchgänge dauerte 6:10 min.

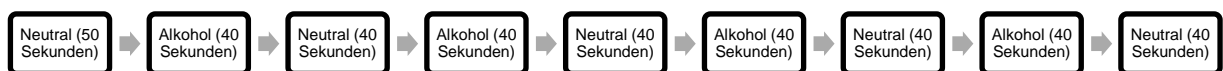


Abb. 3-2: Bilderabfolge bei den vier Neurofeedback-Durchgängen

Zusätzlich zu den Bildern sahen die Probanden auf dem Bildschirm ein Balkendiagramm, welches ihnen die neuronale Aktivität in der zuvor ausgewählten ROI in Echtzeit anzeigte.



Abb. 3-3: Simultane Präsentation alkoholassoziierter Bilder (rechts) und Neurofeedback in Form eines Balkendiagramms (links)

Die Aufgabe der Patienten während dieser Neurofeedback-Durchgänge bestand darin, die neuronale Aktivität, welche in Form eines Balkendiagramms dargestellt wurde, während der Präsentation alkohol-assoziiertes Bilder zu reduzieren. Während der Präsentation der neutralen Bilder sollte keine bewusste Regulation des Balkens erfolgen.

Die Probanden waren während der gesamten Messung über Kopfhörer und Mikrophon mit den Untersuchungsleitern verbunden und konnten nach jedem Durchgang eine kurze Rückmeldung über ihr subjektives Empfinden geben. Sie wurden außerdem nach jedem Durchgang über etwaige Bewegungen informiert und für die weiteren Durchgänge motiviert. Insgesamt dauerte die MRT-Messung ca. 50 Minuten.

3.3 MRT-Setup und MRT-Datenauswertung

Die Messungen wurden mit einem 3 Tesla Gerät der Marke Philips (Philips Achieva 3.0T) durchgeführt

3.3.1 Strukturelle Messung

Für die anatomische Erfassung des Gehirns wurde eine T1-Sequenz mit 225 Schichten verwendet.

3.3.2 Funktionelle Messung

3.3.2.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die Entwicklung der funktionellen Bildgebung hat in den letzten Jahren sehr stark zu einem besseren Verständnis der neuronalen Korrelate vieler psychischer Erkrankungen beigetragen.

Die geläufigste Methode funktioneller Bildgebung mittels MRT ist derzeit die BOLD-Methode, die auch für diese Studie verwendet wurde. Erstmals wurde dieser Effekt von Ogawa 1990 beschrieben (Ogawa et al 1990).

Den BOLD-Effekt („blood oxygen level dependency“) kann man sich laut Schneider folgendermaßen für die funktionelle Bildgebung zu Nutze machen: Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins, welches für die Sauerstoffversorgung des Gehirns zuständig ist, hängen im Wesentlichen von dem Eisen-Atom in seinem Zentrum ab. An dieses Eisen-Atom ist der Sauerstoff bei oxygeniertem Hämoglobin (Oxyhämoglobin) gebunden, wodurch dessen magnetische Eigenschaften denen des umgebenden Hirngewebes ähneln. Hämoglobin ohne Sauerstoff (Desoxyhämoglobin) jedoch verhält sich paramagnetisch und führt so zu einer Verminderung des Signals in einer T2-gewichteten Sequenz. In einer Region mit starkem Metabolismus führt der dort gesteigerte Blutfluss jedoch in größerem Ausmaß zu einer vermehrten Anhäufung von Oxyhämoglobin, so dass in Regionen mit verstärkter neuronaler Aktivität ein verstärktes Signal in T2-gewichteten Sequenzen zu beobachten ist (Schneider 2007).

Der lineare Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal in bestimmten Hirnregionen und der neuronalen Aktivität in diesen Regionen konnte schon in verschiedenen Studien belegt werden (Kwong et al 1992; Zhu et al 1998; Hoge et al 1999). Da jedoch die Erhöhung des Blutflusses eine Reaktion auf die erhöhte neuronale Aktivität ist, besteht eine gewisse Verzögerung zwischen der tatsächlichen Aktivität und dem Anstieg des BOLD-Signals. Diese Verzögerung liegt im Bereich weniger Sekunden (Menon et Kim 1999).

3.3.2.2 Aufnahmeparameter der MRT-Sequenzen

Die mit der BOLD-Methode erfassten funktionellen Messungen erfolgten mit einer T2-gewichteten „Echo Planar Imaging“ Sequenz mit einer zeitlichen Auflösung von TR=2000ms, einer Schichtdicke von 4mm, einer Voxelgröße von 3x3mm bei einer Schichtanzahl von 25. In der ersten funktionellen Messung, die ohne Neurofeedback als Localizer zur Auswahl der zu untersuchenden Hirnregion diente, wurden 265 Aufnahmen gemacht, in allen weiteren Messungen 185.

3.3.2.3 Neurofeedback

Die Echtzeit-Analyse der funktionellen Daten erfolgte mit dem Programm Turbo-Brain-Voyager in der Version 3.0 (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande). Die Auswahl der ROI erfolgte manuell, wobei zur Erfassung der alkohol-spezifischen Aktivität (Alkohol vs. neutral) ein Grenzwert von $T = 3,00$ gewählt wurde. Die an die Probanden rückgemeldete Aktivität in der ROI erfolgte in Form eines Balkendiagramms

3.3.3 Auswertung der MRT-Daten

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte mit dem Programm Brain-Voyager in der Version 2.6.0 (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande). Die strukturellen Aufnahmen wurden zunächst manuell entsprechend der ACPC-Achse angepasst und anschließend manuell anhand vorgegebener Punkte talairachisiert (Talairach und Tournoux 1988).

Bei der Bearbeitung der funktionellen Daten wurden die ersten beiden Bilder jeder Sequenz aufgrund des T1-Sättigungseffektes verworfen, so dass in der ersten funktionellen Sequenz 263, in den darauffolgenden Sequenzen jeweils 183 Bilder in die Auswertung gingen. Anschließend erfolgte die zeitliche Glättung per Cubic-Spline Interpolation, die Bewegungskorrektur erfolgte anhand trilinearer Interpolation mit reduziertem Datensatz.

Im nächsten Schritt erfolgte die Überlagerung der funktionellen Daten über die strukturellen Aufnahmen anhand manuell ausgewählter Orientierungspunkte. Mithilfe dieser Überlagerung konnte nun ein dreidimensionales Abbild der funktionellen Aufnahmen erstellt werden. Es erfolgte noch eine räumliche Glättung mit einem Gaußfilter (FWHM = 8mm).

Dies war nun Grundlage für die Erstellung eines generalisierten linearen Modelles (GLM), bei dem die funktionellen Daten in Bezug zu den beiden Bedingungen der funktionellen Messungen (Präsentation alkoholbezogener und neutraler Bilder) gesetzt wurden. Auf der Basis des GLMs wurde nun die neuronale Aktivität in der jeweiligen ROI des Probanden für jeden Durchgang analysiert.

Für die Auszählung der aktivierten Voxel wurde bei den einzelnen Probanden als Schwellenwert, ab dem die Aktivierung eines Voxels als signifikant angesehen wurde ein $T =$

0,680 – 8,000 ausgewählt. Bei der Gruppenauswertung von Patienten bzw. gesunden Probanden wurde ein T = 6,700 – 10,800 gewählt.

3.4 Psychometrische Untersuchung

Soziodemographische Daten

Neben dem Alter der Patienten wurden hier die Anzahl der Schuljahre, der höchste erreichte Bildungsabschluss, der derzeitige Beruf, sowie Ausbildung und Tätigkeit der Eltern erfasst.

Beck Depressionsinventar

Das Beck Depressionsinventar dient der Erhebung depressiver Symptome (Beck et al 1961).

State-Trait-Anxiety-Inventary (STAXI)

Der STAXI-Fragebogen erfasst verschiedene Komponenten des Ärgers bzw. des Umgangs mit diesem. Erfragt werden dabei der aktuelle Ärger (trait), das generell vorhandene Maß an Ärger (state), sowie drei Komponenten des Umgangs mit Ärger: Die Tendenz Ärger direkt zu veräußern (anger out), den Ärger zurückzuhalten oder zu unterdrücken (anger in) und den Ärger zu kontrollieren (anger control) (Schwenkmezger und Hodapp 1991).

State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait-Angstinventar in der deutschen Version von Laux dient zur Erfassung der Angst. Hierbei werden die aktuelle Angst (state), sowie die generell vorhanden Angst (trait) erfasst (Laux et al 1981)

NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar erfasst grundlegende Persönlichkeitsstrukturen. Hierbei werden das Ausmaß von Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit erfragt (Costa und McCrae 1992).

Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11)

Die Barratt-Impulsivness-Scale dient zur Erfassung der Impulsivität. Hierbei werden drei Komponenten unterschieden: nicht-planende, motorische und aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität (Patton et al 1995).

Wortschatztest

Der Wortschatztest von Schmidt und Metzler dient der Schätzung der verbalen Intelligenz (Schmidt et Metzler 1992).

Fagerström

Der Fagerström-Test liefert eine Aussage über das Rauchverhalten bzw. den Grad der Nikotinabhängigkeit der Studienteilnehmer (Heatherton et al 1991).

Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS)

Die Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale dient der psychometrischen Einschätzung der Alkoholabhängigkeit. Dieser Fragebogen umfasst neben dem Gesamtscore noch die beiden Unterpunkte „Gedanken“ und „Handlungsimpulse“ (Mann et Ackermann 2000).

Der Fragebogen wurde zunächst vor der Messung komplett ausgefüllt. Nach der Messung wurden die Fragen 13 und 14 („Wie stark ist Ihr Drang, Alkohol zu trinken?“ und „Wie viel Kontrolle haben Sie über Ihr Trinkverhalten?“), welche das momentane Suchtverhalten erfragen, ein zweites Mal gestellt, um den aktuellen Grad des Cravings zu messen und anhand des Summenwertes dieser beiden Fragen eventuelle Veränderungen im Vergleich zu vor der Messung zu erfassen.

3.5 Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm SPSS[®] in der Version 21 für Windows ausgewertet.

3.5.1 Anzahl der aktivierten Voxel

Zur Untersuchung der Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den verschiedenen Durchgängen des real-time fMRT Trainings, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt.

Anhand des Mauchly-Tests wurde die Annahme auf Sphärizität überprüft. Bei signifikanten Ergebnissen erfolgte eine Korrektur der Anzahl der Freiheitsgrade mittels Greenhouse-Geisser.

3.5.2 Auswertung der Fragebögen

Der Mann-Whitney-U-Test wurde als nicht-parametrischer Test angewandt, um Unterschiede zwischen den zwei Gruppen (Patienten und gesunde Probanden) bei der Beantwortung der Fragebögen herauszufinden. Bei verbundenen Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nicht-parametrischer Test ausgewählt.

3.5.3 Signifikanz

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt, bei kleineren p-Werten wurde das Ergebnis eines statistischen Testes als signifikant erachtet. P-Werte zwischen 0,1 und 0,05 wurden als Trend bezeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse einzelner Patienten

Exemplarisch sollen hier die Ergebnisse des real-time Trainings bei einigen Patienten dargestellt werden. In der ersten Abbildung jedes Patienten ist jeweils die alkoholspezifische neuronale Aktivität im ersten fMRT-Durchgang ohne Neurofeedback (Localizer) zu sehen. Alkoholspezifische Aktivität ist in diesem Zusammenhang die Aktivität beim Betrachten alkohol-assoziiertes Bilder im Vergleich zur Aktivität beim Betrachten neutraler Bilder. In den folgenden vier Abbildungen pro Patient sind jeweils die alkoholspezifischen Aktivitäten der Neurofeedback-Durchgänge der Aktivität im Localizer gegenübergestellt. Blaue bzw. grüne Farbtöne bedeuten jeweils eine verminderte, gelbe bzw. orangene Farbtöne eine verstärkte neuronale Aktivität. Die für jeden Patienten individuell ausgewählte Zielregion (ROI) ist jeweils rot markiert.

4.1.1 Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient A

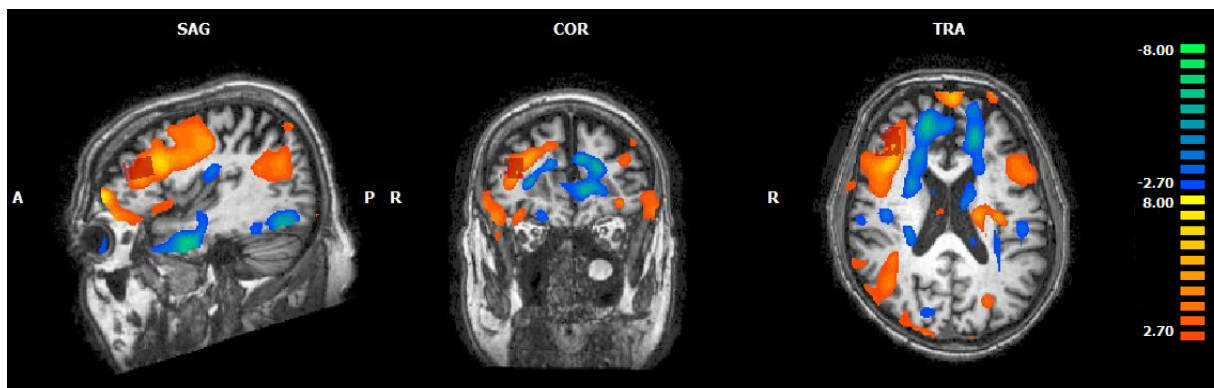


Abb. 4-1: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient A vor dem real-time Training (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 39$; $y = 39$; $z = 19$; $p < 0,008$)

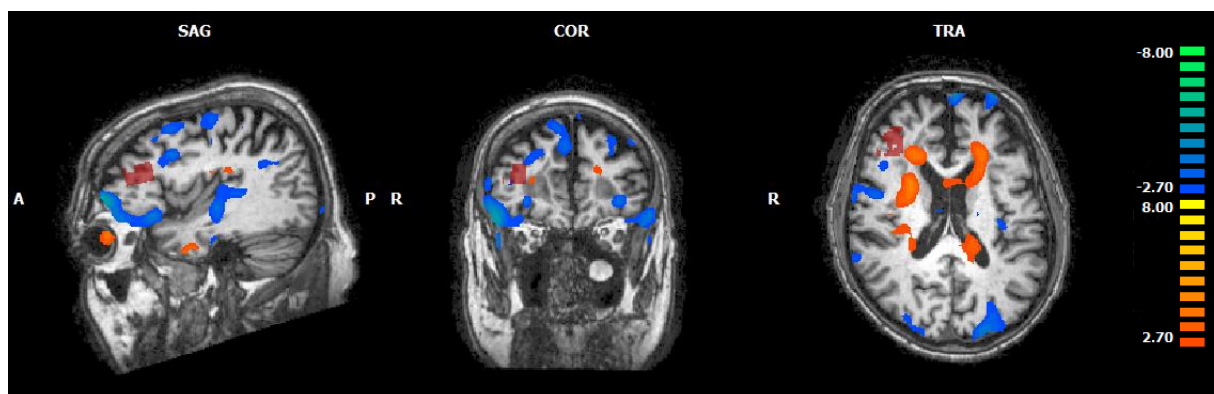


Abb. 4-2: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 39$; $y = 38$; $z = 17$; $p < 0,008$)

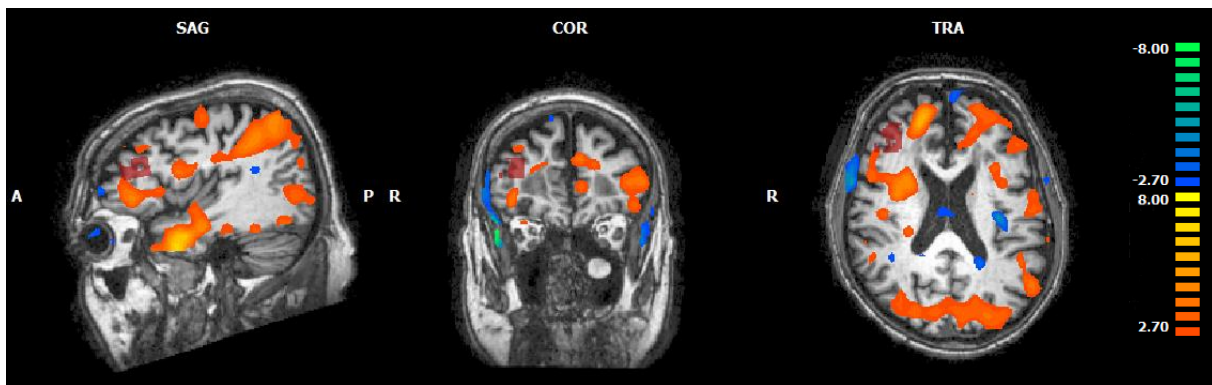


Abb. 4-3: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 40$; $y = 37$; $z = 19$; $p < 0,008$)

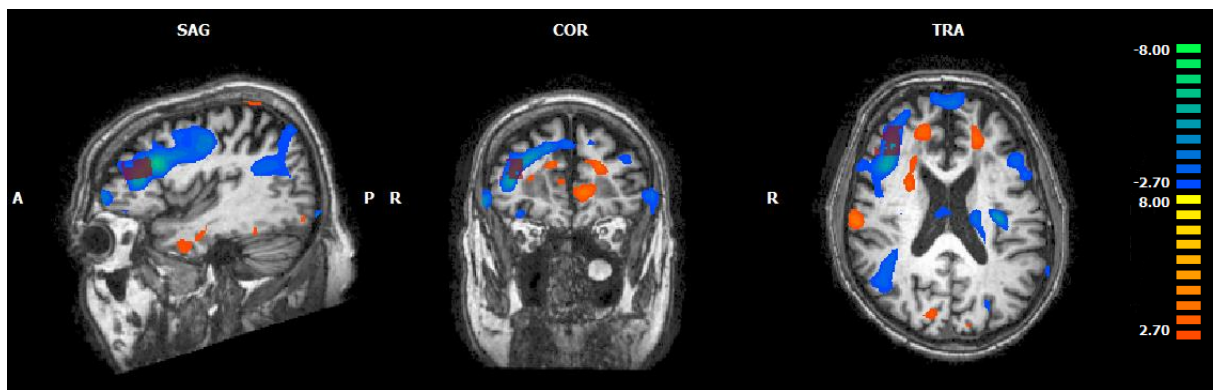


Abb. 4-4: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 40$; $y = 38$; $z = 19$; $p < 0,008$)

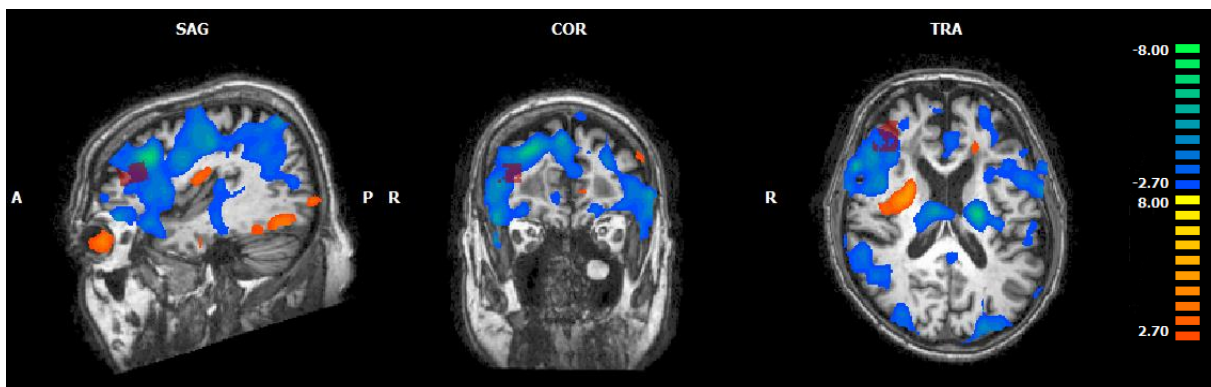


Abb. 4-5: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 40$; $y = 37$; $z = 19$; $p < 0,008$)

4.1.2 Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient B

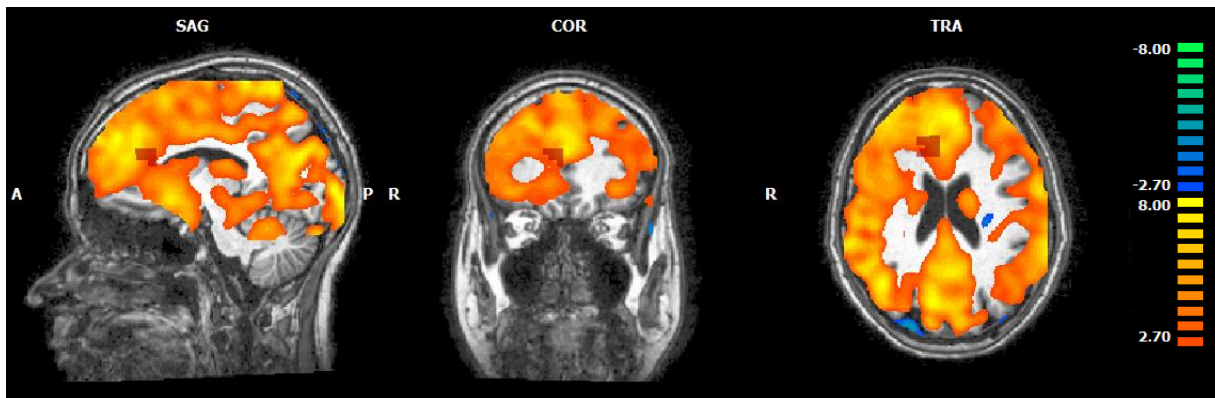


Abb. 4-6: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient B vor dem real-time Training (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 12$; $y = 31$; $z = 26$; $p < 0,008$)

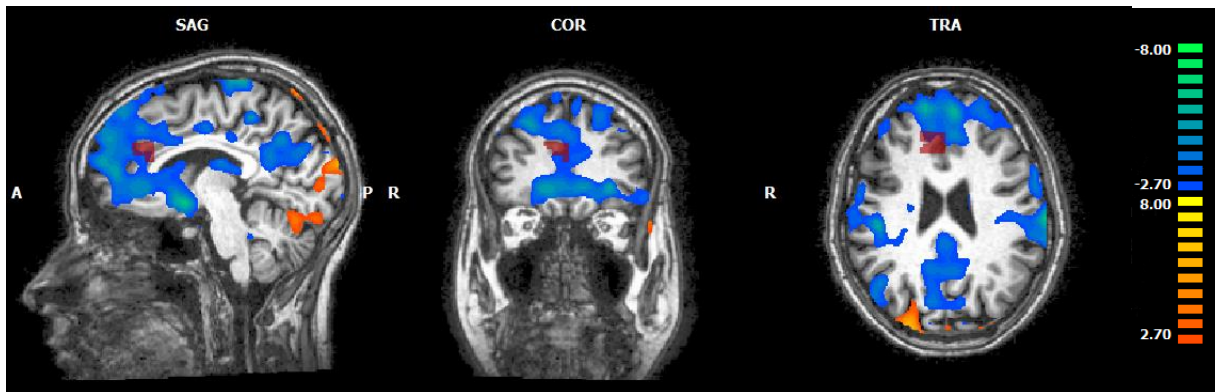


Abb. 4-7: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 8$; $y = 33$; $z = 22$; $p < 0,008$)

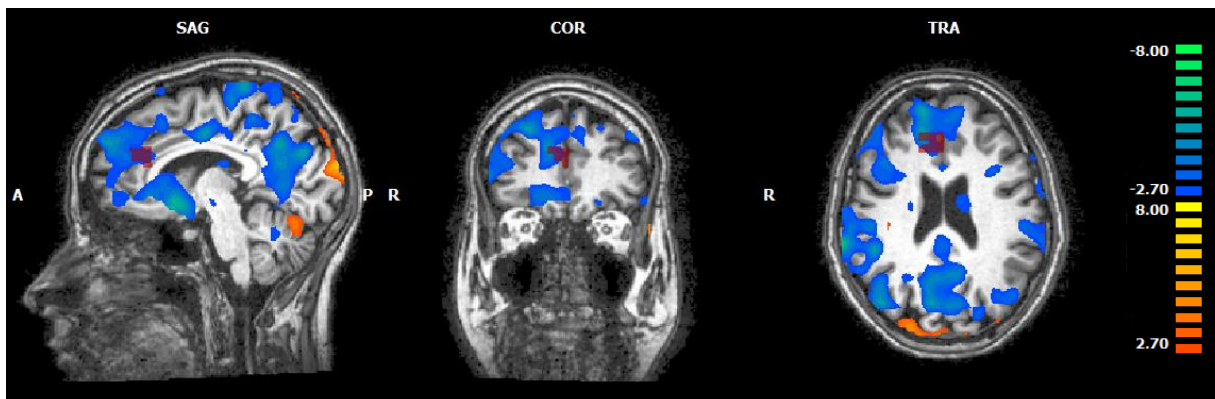


Abb. 4-8: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 8$; $y = 35$; $z = 26$; $p < 0,008$)

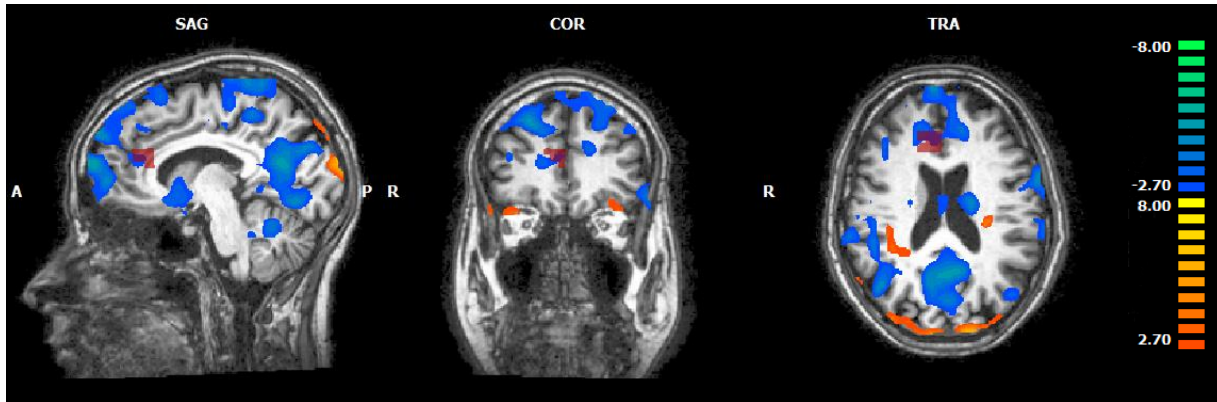


Abb. 4-10: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 9$; $y = 33$; $z = 22$; $p < 0,008$)

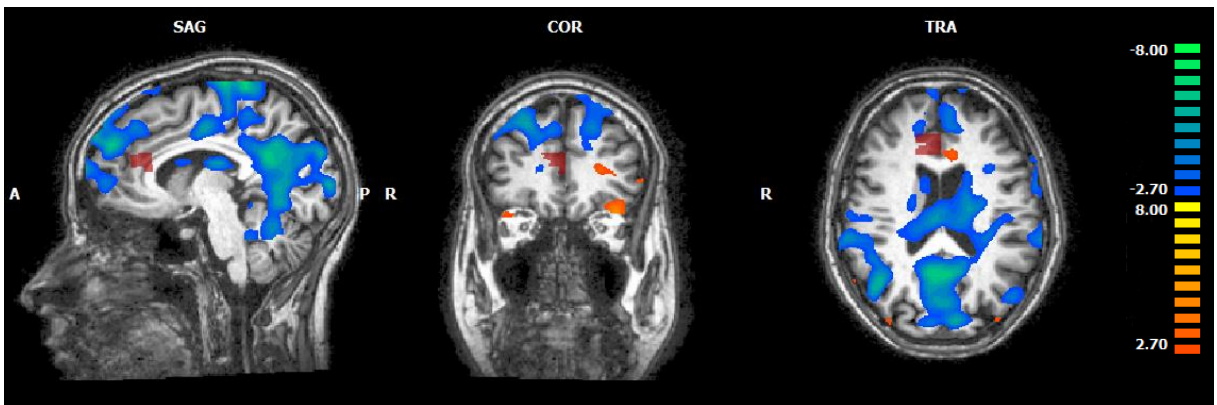


Abb. 4-9: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 8$; $y = 33$; $z = 22$; $p < 0,008$)

4.1.3 Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient C

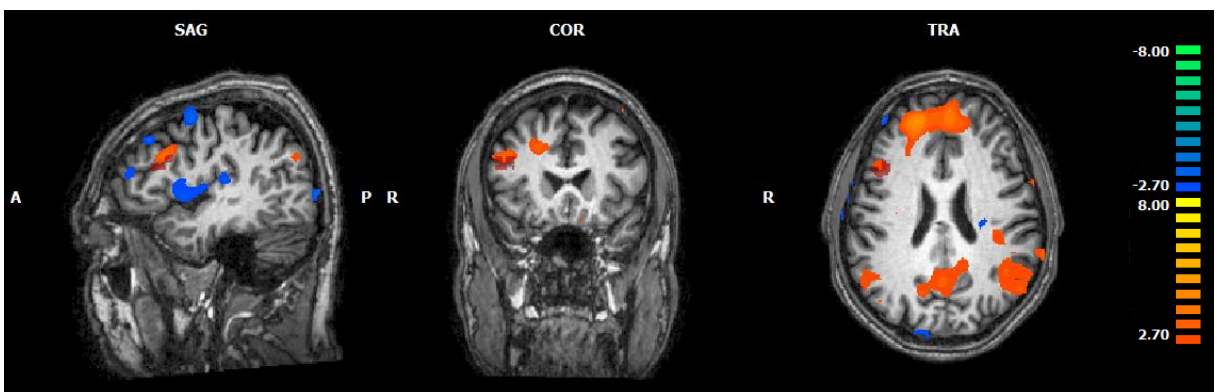


Abb. 4-11: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient C vor dem real-time Training (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 43$; $y = 20$; $z = 24$; $p < 0,008$)

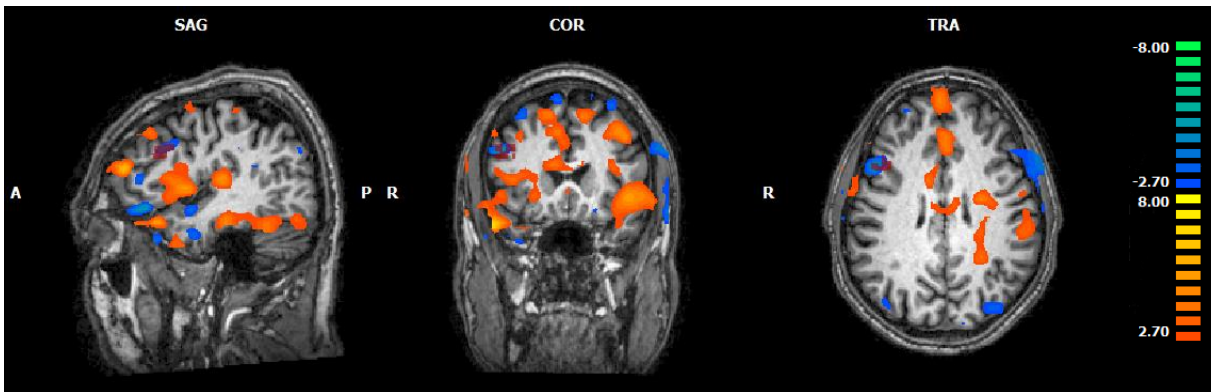


Abb. 4-12: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 42$; $y = 19$; $z = 28$; $p < 0,008$)

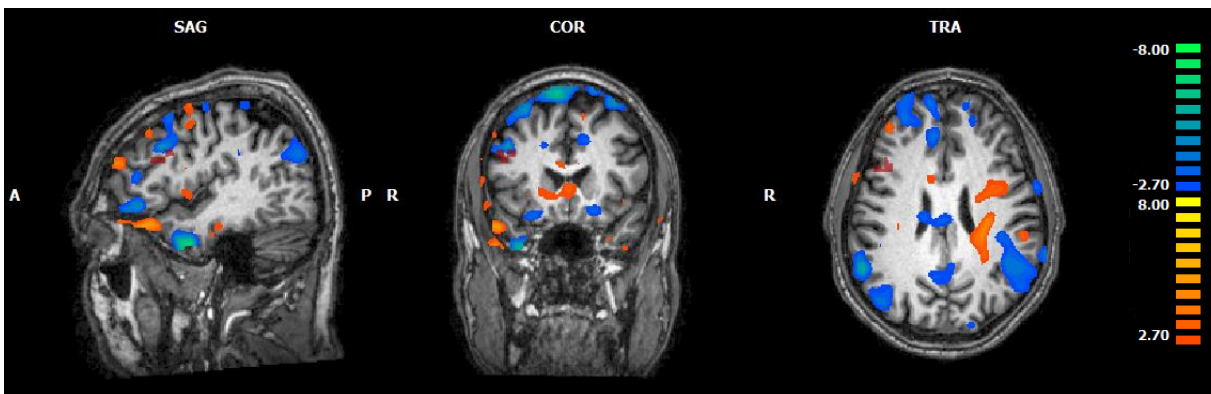


Abb. 4-14: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 42$; $y = 19$; $z = 26$; $p < 0,008$)

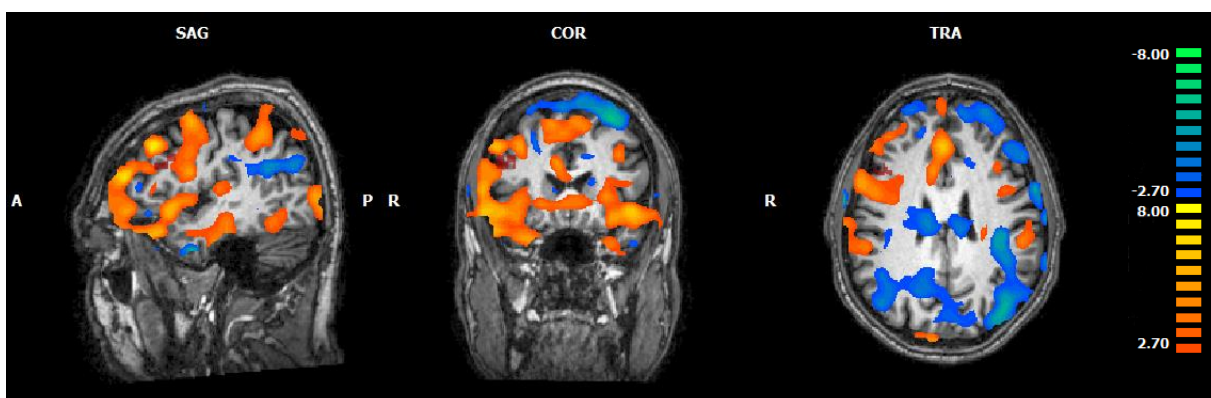


Abb. 4-13: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 42$; $y = 19$; $z = 25$; $p < 0,008$)

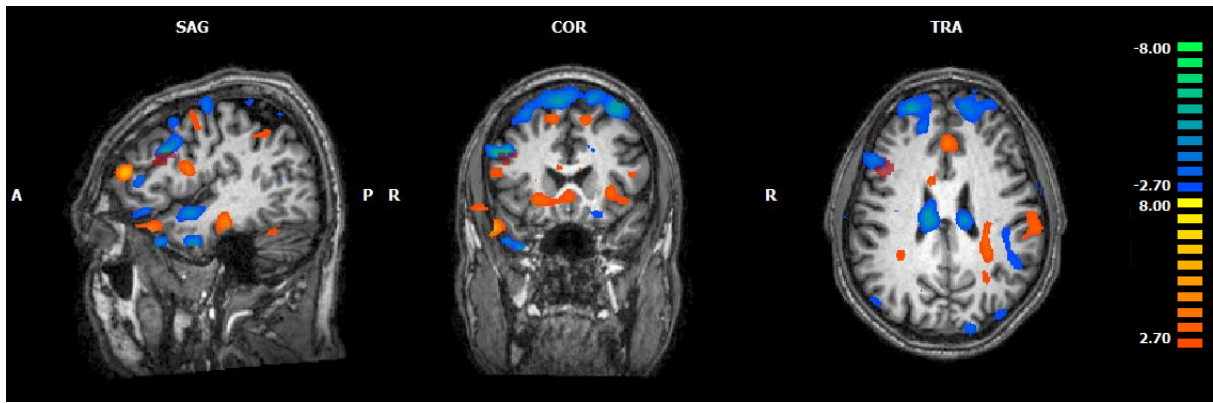


Abb. 4-15: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 43$; $y = 19$; $z = 26$; $p < 0,008$)

4.1.4 Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient D

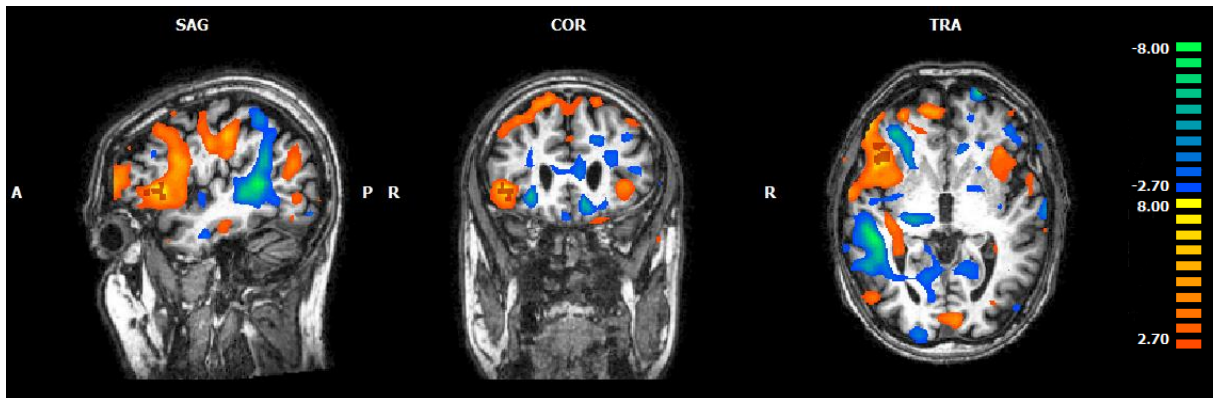


Abb. 4-16: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D vor dem real-time Training (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 44$; $y = 24$; $z = 0$; $p < 0,008$)

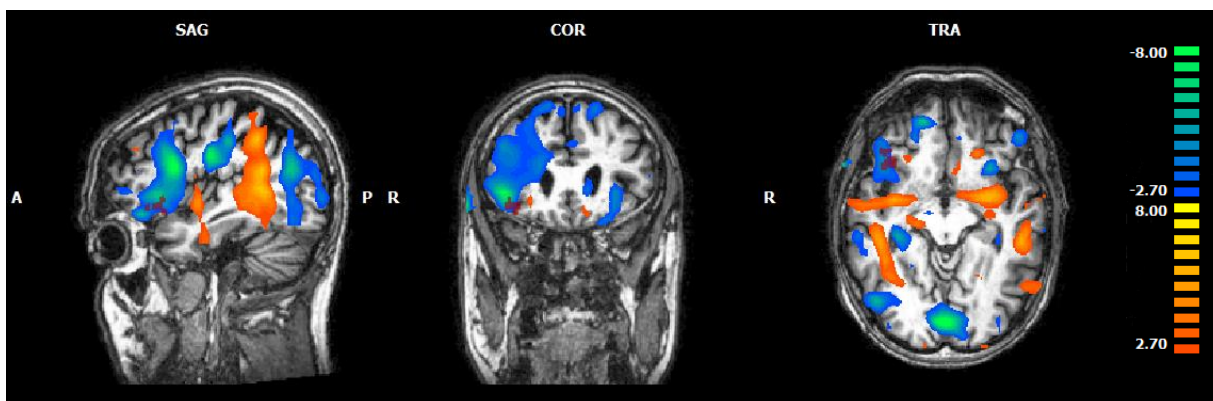


Abb. 4-17: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 39$; $y = 23$; $z = -7$; $p < 0,008$)

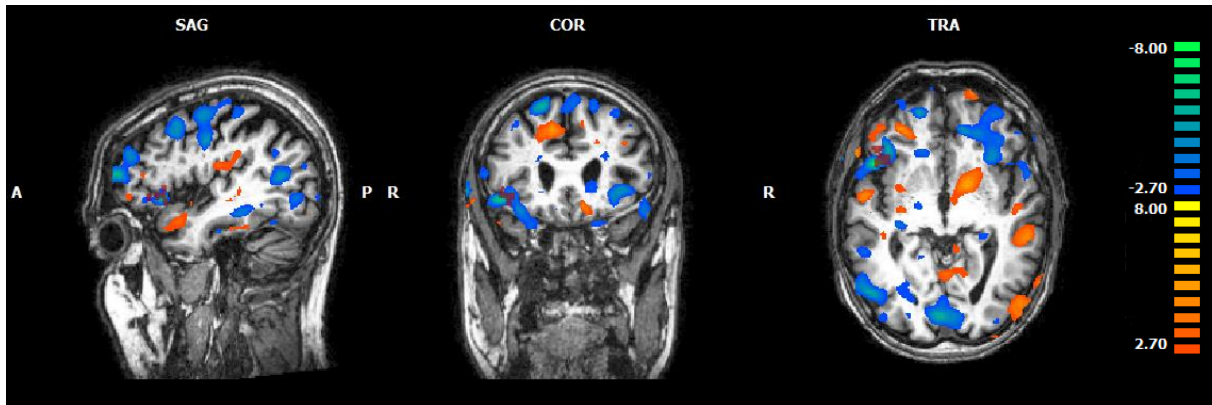


Abb. 4-19: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 43$; $y = 22$; $z = -3$; $p < 0,008$)

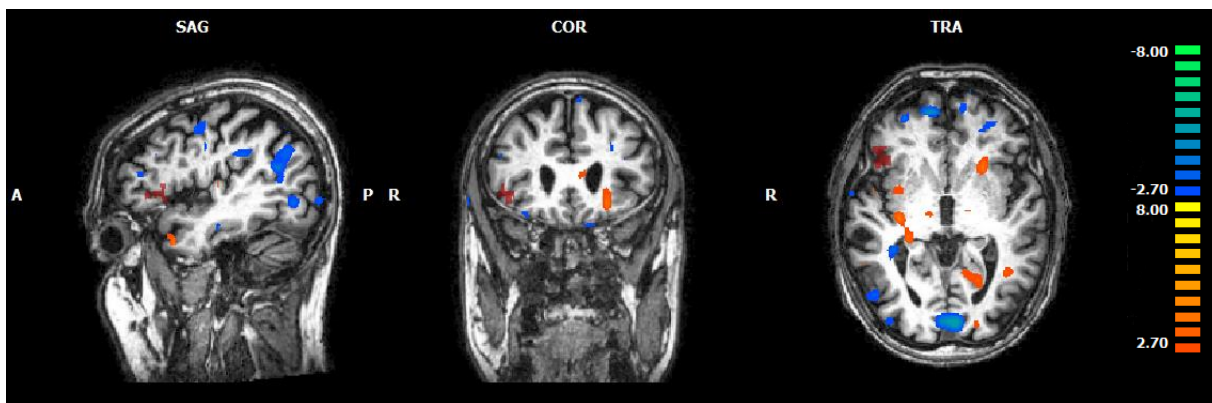


Abb. 4-18: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 44$; $y = 23$; $z = 0$; $p < 0,008$)

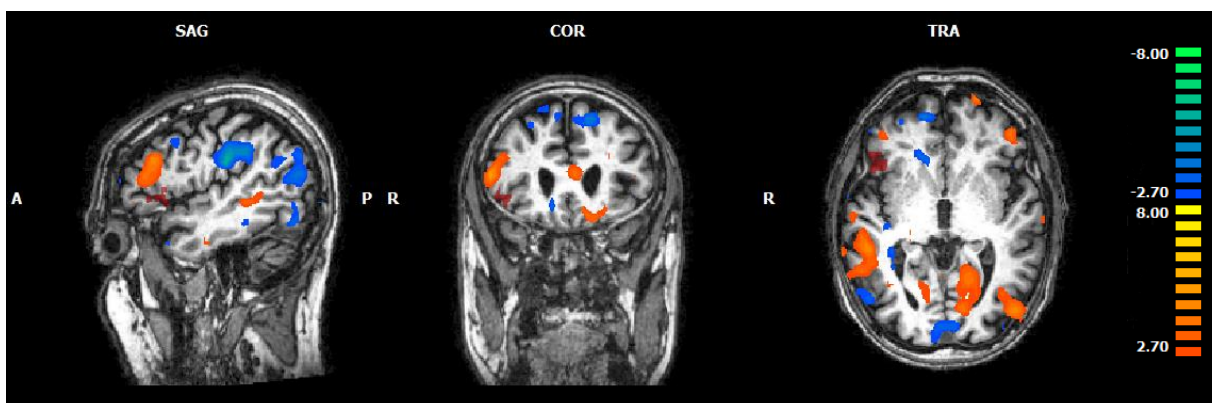


Abb. 4-20: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 46$; $y = 22$; $z = 0$; $p < 0,008$)

4.1.5 Ergebnisse des real-time Trainings bei Patient E

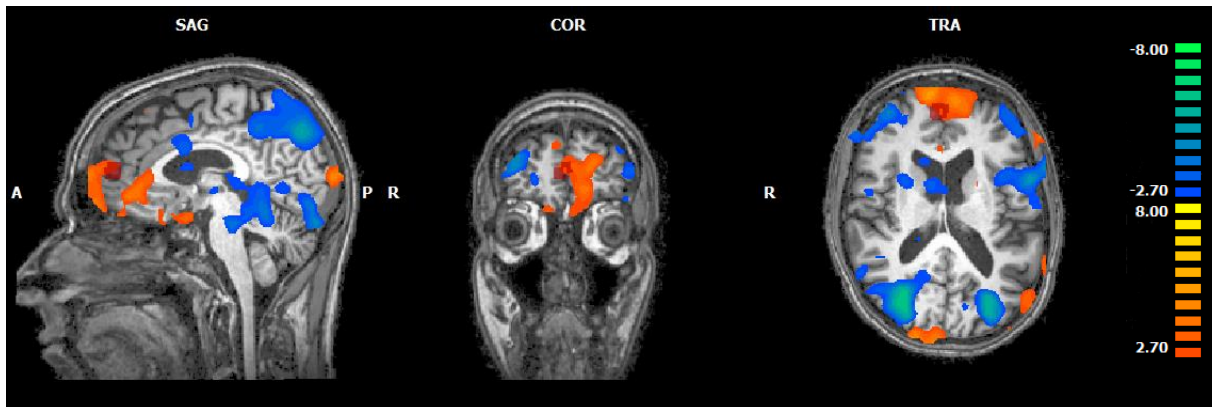


Abb. 4-21: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E vor dem real-time Training (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 4$; $y = 55$; $z = 15$; $p < 0,008$)

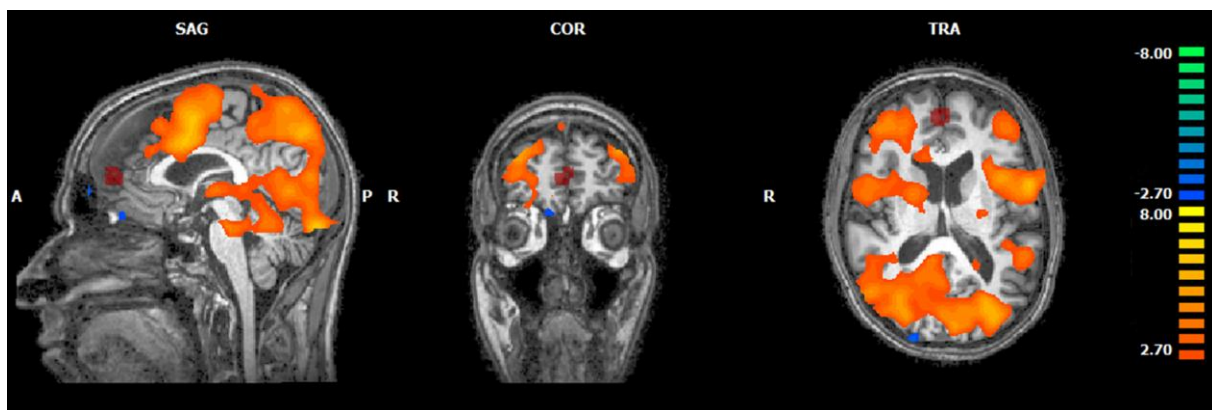


Abb. 4-22: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 2$; $y = 54$; $z = 13$; $p < 0,008$)

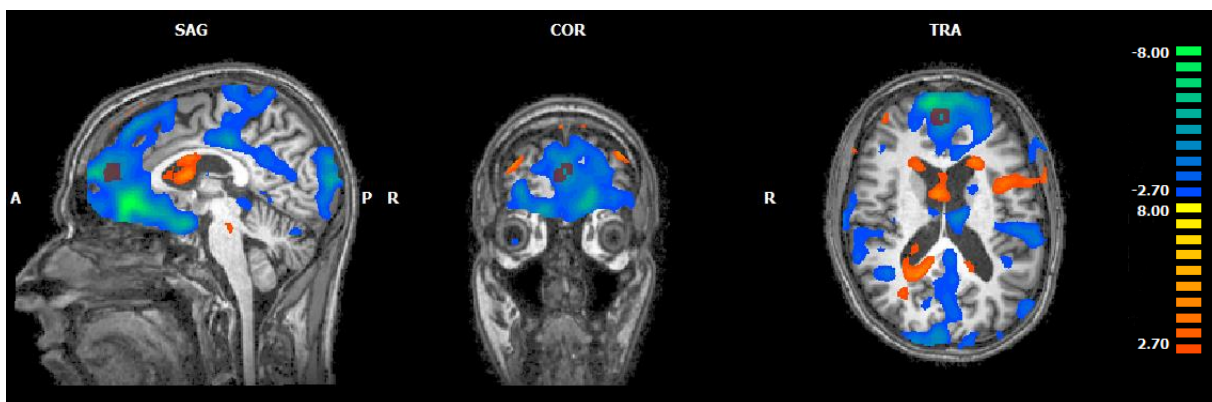


Abb. 4-23: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 4$; $y = 55$; $z = 17$; $p < 0,008$)

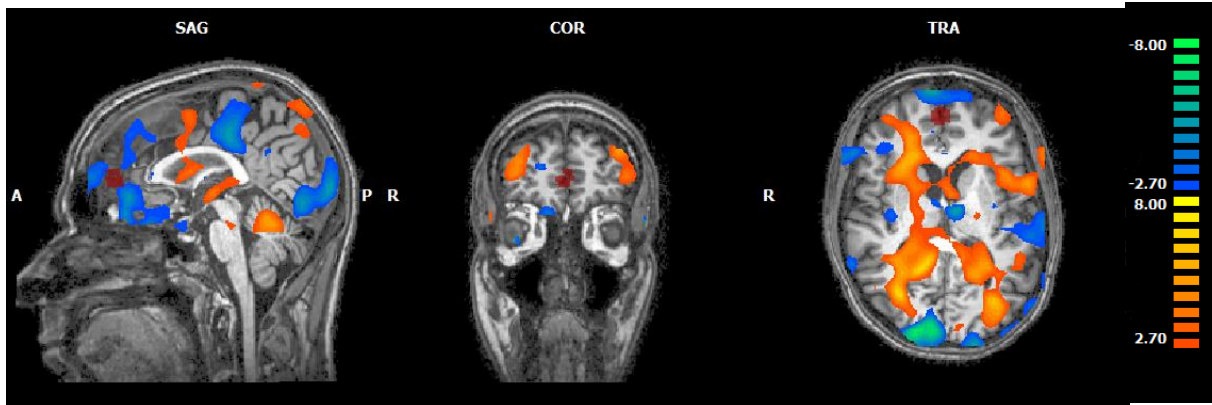


Abb. 4-24: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 1$; $y = 53$; $z = 11$; $p < 0,008$)

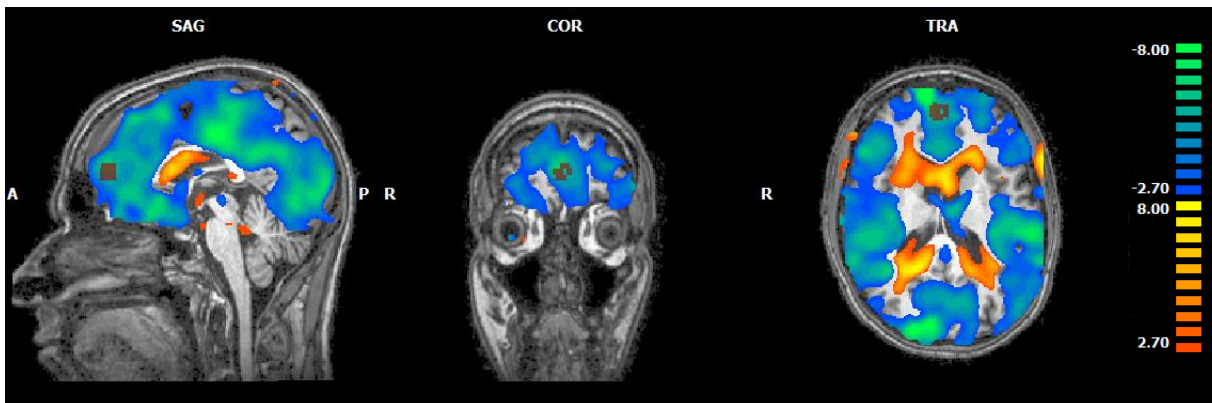


Abb. 4-25: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder); ROI rot markiert ($T = 2,700 - 8,000$; $x = 2$; $y = 55$; $z = 15$; $p < 0,008$)

4.2 Ergebnisse der Patienten mit Alkoholabhängigkeit

4.2.1 Neuronale Veränderungen in der individuellen Zielregion

4.2.1.1 Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Es zeigte sich eine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ($F(4, 40) = 2,631$; $p = 0,048$). Eine signifikante Reduktion zeigte sich beim Vergleich zwischen dem Localizer mit dem dritten Neurofeedback-Durchgang ($p = 0,023$), der Vergleich des Localizers mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang erreichte Trendniveau ($p = 0,059$).

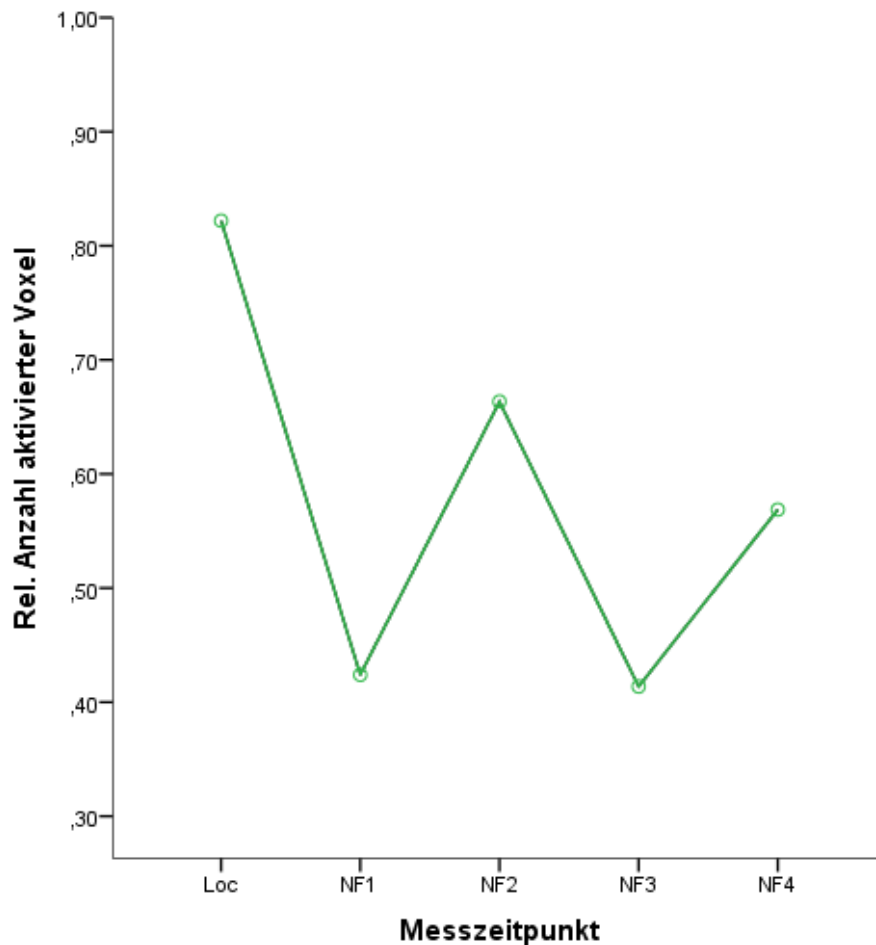


Abb. 4-26: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten (T = 0,680 – 8,000; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

4.2.1.2 Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Ein großer Teil der Studienteilnehmer gab nach der Messung an, beim vierten und damit letzten Neurofeedback-Durchgang nicht mehr voll konzentriert gewesen zu sein. Gründe hierfür waren vor allem die Anstrengung, die mit den vorherigen Durchgängen einherging, die lange Dauer der MRT-Messung und daraus resultierende Probleme, wie Rückenschmerzen durch das lange Liegen oder ein Druckschmerz im Bereich der Kopfhörer. Daher wurde neben der Auswertung aller vier Neurofeedback-Durchgänge zusätzlich noch eine Auswertung vorgenommen, welche die ersten drei Neurofeedback-Durchgänge berücksichtigte.

Die relative Anzahl aktivierter Voxel unterschied sich signifikant zwischen den Messdurchgängen ($F(3, 30) = 3,979$; $p = 0,017$). Signifikante Reduktionen zeigten sich zwischen dem Localizer und dem ersten Neurofeedback-Durchgang ($p = 0,036$), sowie zwischen dem Localizer und dem dritten Neurofeedback-Durchgang ($p = 0,014$).

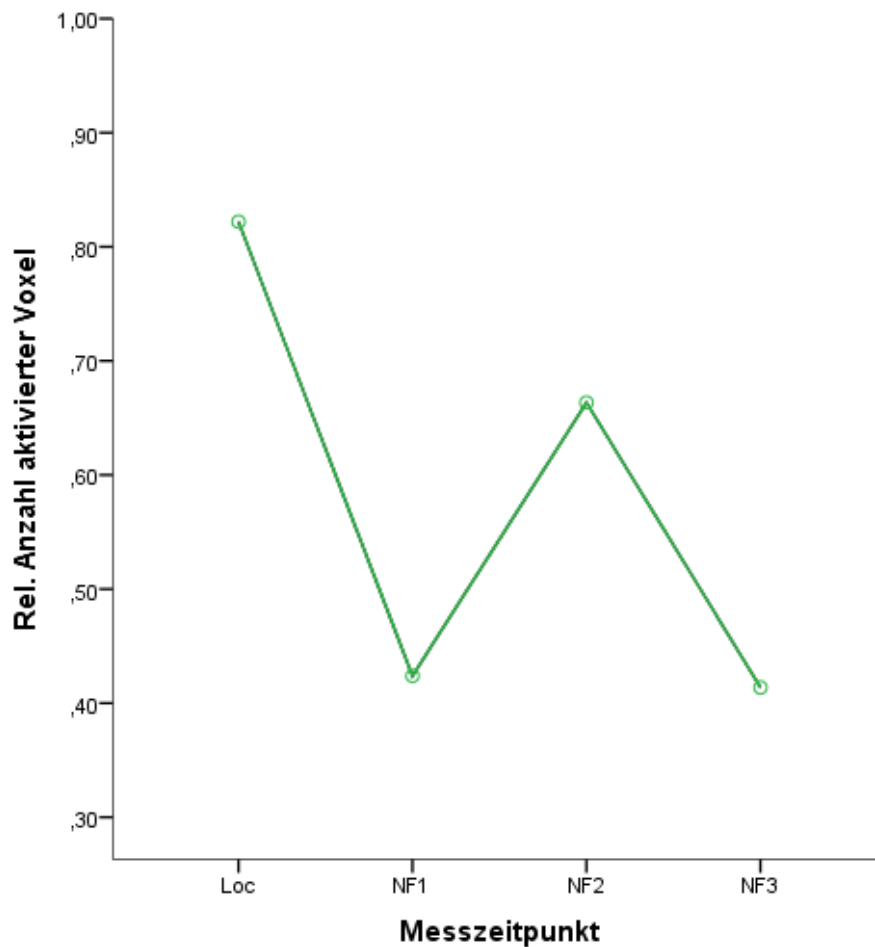


Abb. 4-27: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten (T = 0,680 – 8,000; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

4.2.2 Veränderung der Aktivität in weiteren Hirnarealen

Neben den Veränderungen der neuronalen Aktivität in der zuvor ausgewählten Region gab es auch in weiteren Hirnarealen beim Betrachten alkohol-assoziiertes Bilder vs. neutraler Bilder Veränderungen, vor allem im Bereich des Cuneus, des Gyrus temporalis, des Gyrus frontalis und der Inselregion.

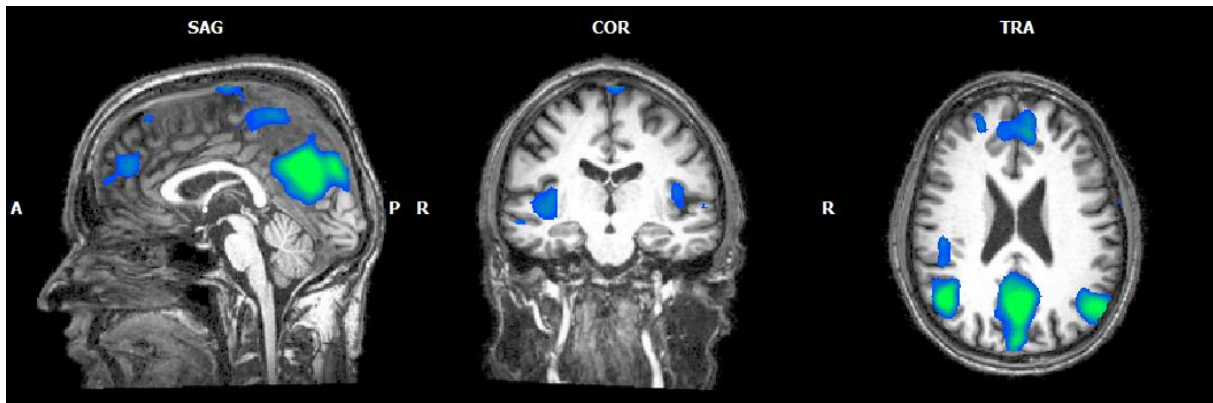


Abb. 4-28: Vergleich viertes Neurofeedback vs. erste funktionelle Messung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder ($T = 6,700 - 10,200$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$); $x = 0$; $y = -16$; $z = 22$)

Tabelle 1: BOLD-Reaktion alkohol-assoziierte vs. neutral Bilder Vergleich 4. Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer bei Patienten ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$ $T: 6,700 - 10,200$)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; \emptyset T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

Hirnregion	BA	Seite	\emptyset T-Wert	T-Max	Größe	Schwerpunkt		
						x	y	z
Parietallappen								
Precuneus	23	L	-8,520	-13,480	26231	0	-65	21
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	39	L	-8,269	-10,613	7284	-49	-62	19
	22	L	-7,098	-8,307	2042	-48	-20	5
Gyrus temporalis medius	39	R	-8,547	-13,022	7841	45	-57	23
Frontallappen								
Gyrus frontalis inferior	47	R	-8,036	-11,212	2220	45	31	-7
Gyrus frontalis medius	9	R	-7,495	-10,402	11664	4	49	26
Gyrus frontalis superior	6	R	-7,367	-10,169	32995	11	28	57
	8	L	-7,945	-10,016	1246	-10	38	53
	8	L	-7,452	-8,945	2232	-30	22	52
Lobulus paracentralis	5	L	-7,251	-8,855	6189	-2	-39	58
Gyrus postcentralis	4	R	-7,485	-9,264	2103	29	-30	56
Sublobär								
Insel	13	R	-7,240	-8,539	4315	44	-19	1
Ncl. Lentiformis; Putamen		R	-7,210	-8,288	937	24	10	-12

4.3 Ergebnisse der gesunden Probanden

4.3.1 Veränderungen in der individuellen ROI

4.3.1.1 Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ($F(4, 52) = 1,338$; $p = 0,268$).

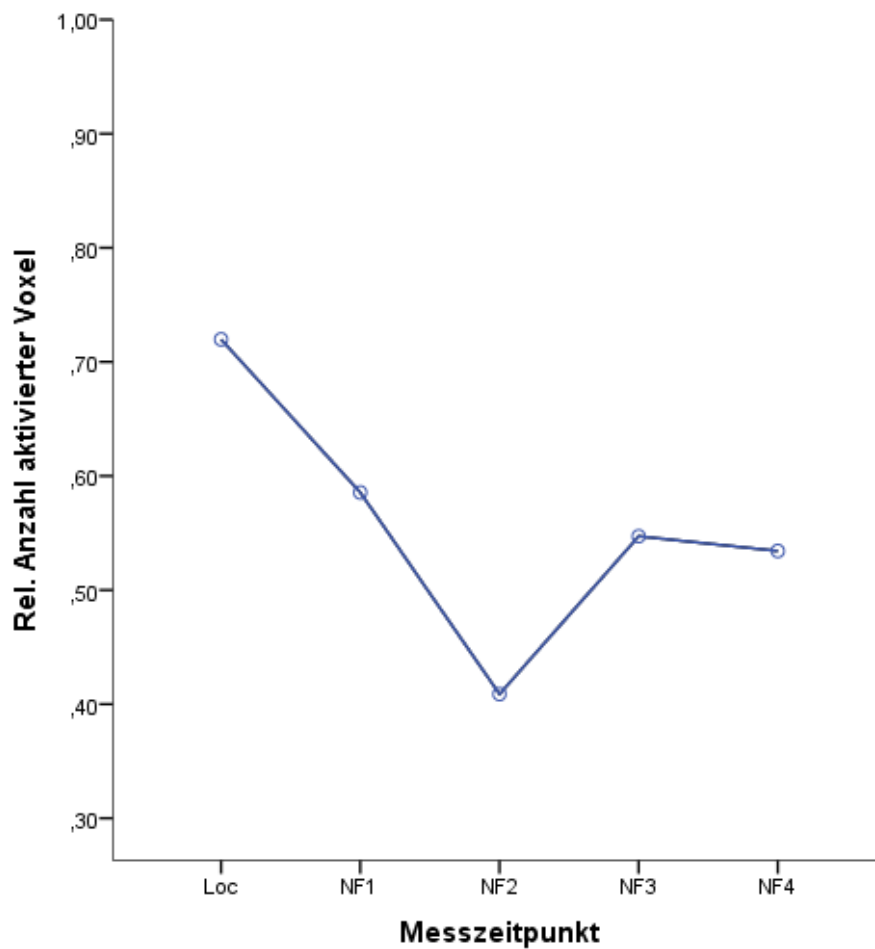


Abb. 4-29: : Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

4.3.1.2 Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Zwischen den Messdurchgängen zeigte sich keine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel ($F(3, 39) = 1,675$; $p = 0,188$).

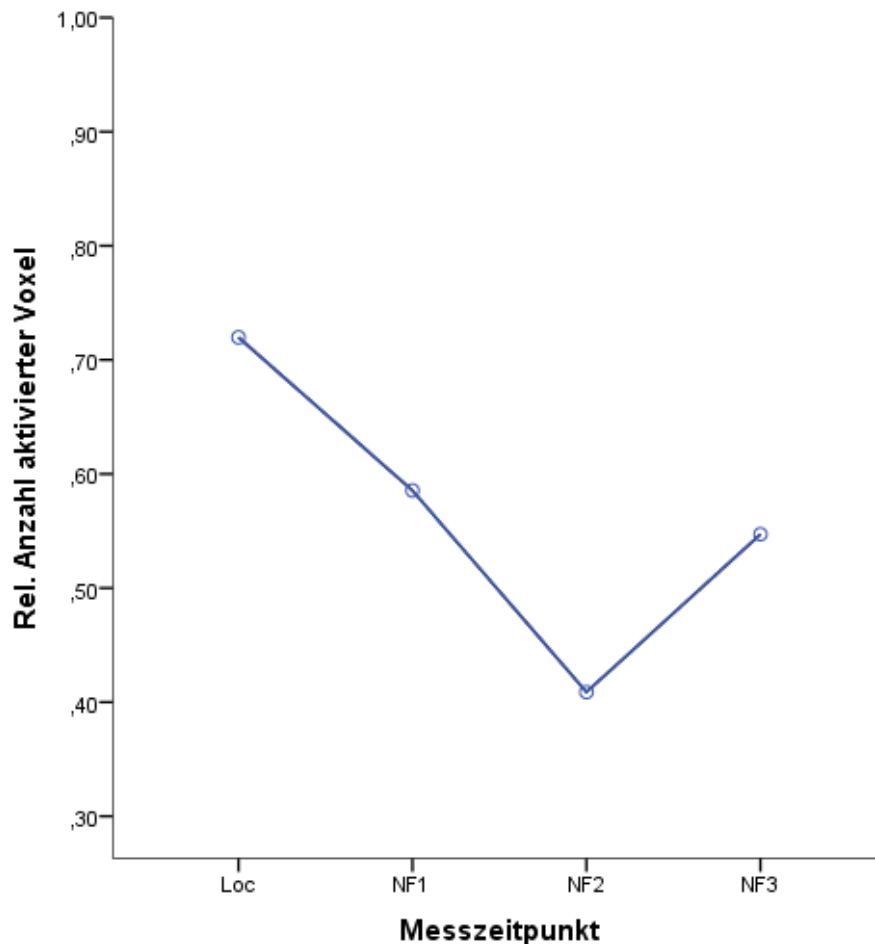


Abb. 4-30: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

4.3.2 Veränderungen der Aktivität in weiteren Hirnarealen

Insgesamt nahm die Aktivität im Gyrus frontalis medialis zu beim Vergleich des 4. Neurofeedback-Durchgangs zum Localizer. Daneben zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede.

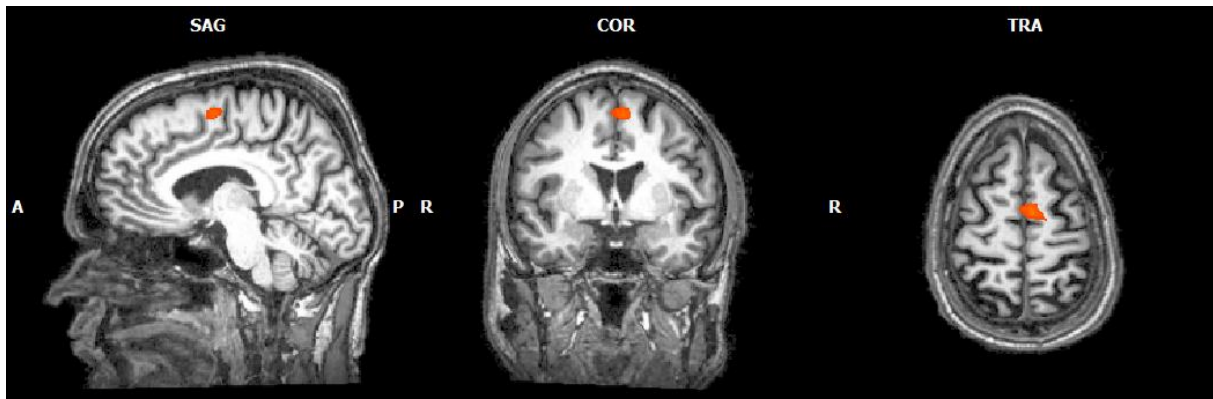


Abb. 4-31: Vergleich viertes Neurofeedback vs. erste funktionelle Messung bei gesunden Probanden (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder ($T = 6,700 - 10,200$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$); $x = -7$; $y = -1$; $z = 60$)

Tabelle 2: BOLD-Reaktion alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder beim Vergleich des 4. Neurofeedback-Durchgangs mit dem Localizer bei gesunden Probanden ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$ T: 6,700 – 10,200)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; \emptyset T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Schwerpunkt = Talairach-Koordinaten

Hirnregion	BA	Seite	\emptyset T-Wert	T-Max	Größe	Schwerpunkt		
						x	y	z
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	6	L	7,068	7,635	626	-4	-3	59

4.4 Vergleich der Ergebnisse von Patienten und gesunden Probanden

4.4.1 Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Die Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen war in der Gesamtgruppe signifikant ($F(4, 92) = 2,621$; $p = 0,040$). Die Veränderung zwischen Localizer und drittem Neurofeedback-Durchgang erreichte Trendniveau ($p = 0,078$).

Es zeigte sich kein signifikanter Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Patient oder gesunder Proband) und Zeitpunkt ($F(4, 92) = 1,435$; $p = 0,229$). Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1, 23) = 0,042$; $p = 0,840$).

4.4.2 Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ($F(3, 69) = 3,548$; $p = 0,019$). Eine signifikante Reduktion fand zwischen dem Localizer und dem dritten Neurofeedback-Durchgang statt ($p = 0,047$), die Reduktion vom Localizer zum ersten Neurofeedback-Durchgang erreichte Trendniveau ($p = 0,067$).

Kein signifikanter Effekt zeigte sich für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Patient oder gesunder Proband) und Zeitpunkt ($F(3, 69) = 1,952$; $p = 0,129$). Auch der Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit war nicht signifikant ($F(1, 23) = 0,026$; $p = 0,873$).

4.5 Sham-Feedback

4.5.1 Sham-Feedback bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Bei der relativen Anzahl positiv aktivierter Voxel beim Betrachten alkoholassoziierter Bilder vs. neutraler Bilder in der definierten ROI zeigte sich keine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ($F(4, 4) = 1,767$; $p = 0,298$).

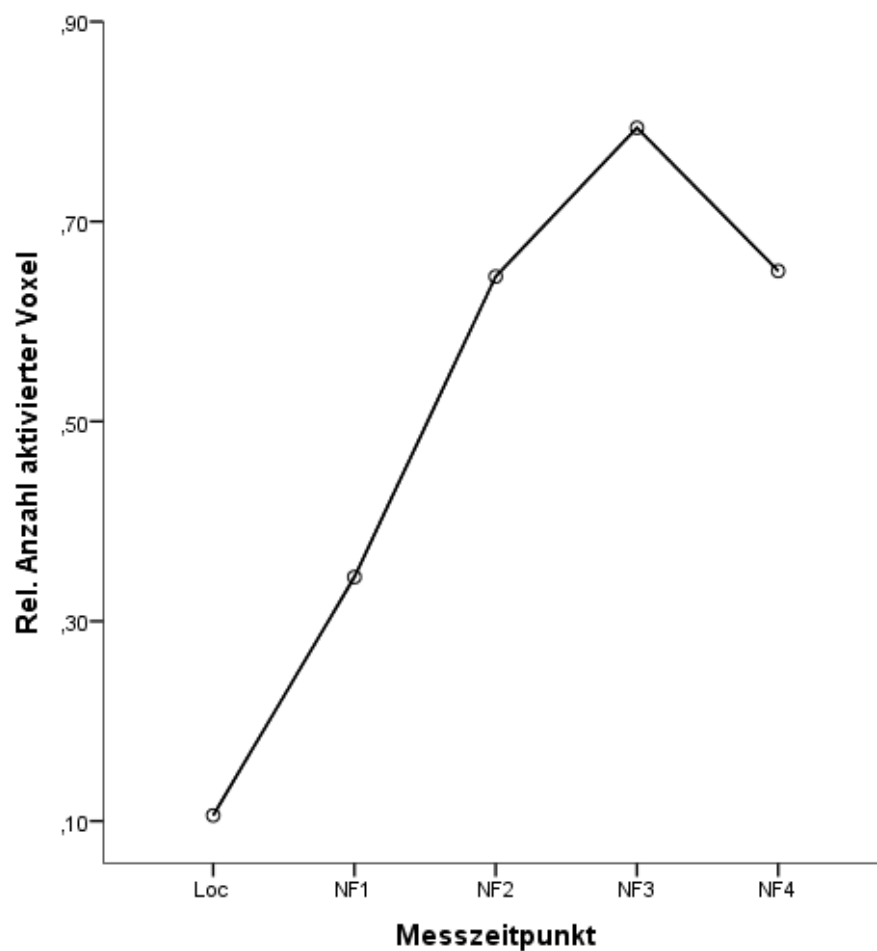


Abb. 4-32: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Sham-Feedback ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Die relative Anzahl positiv aktivierter Voxel beim Betrachten alkoholassoziierter Bilder vs. neutraler Bilder in der definierten ROI zeigte keine signifikante Veränderung zwischen den Messdurchgängen ($F(3, 3) = 2,175$; $p = 0,270$).

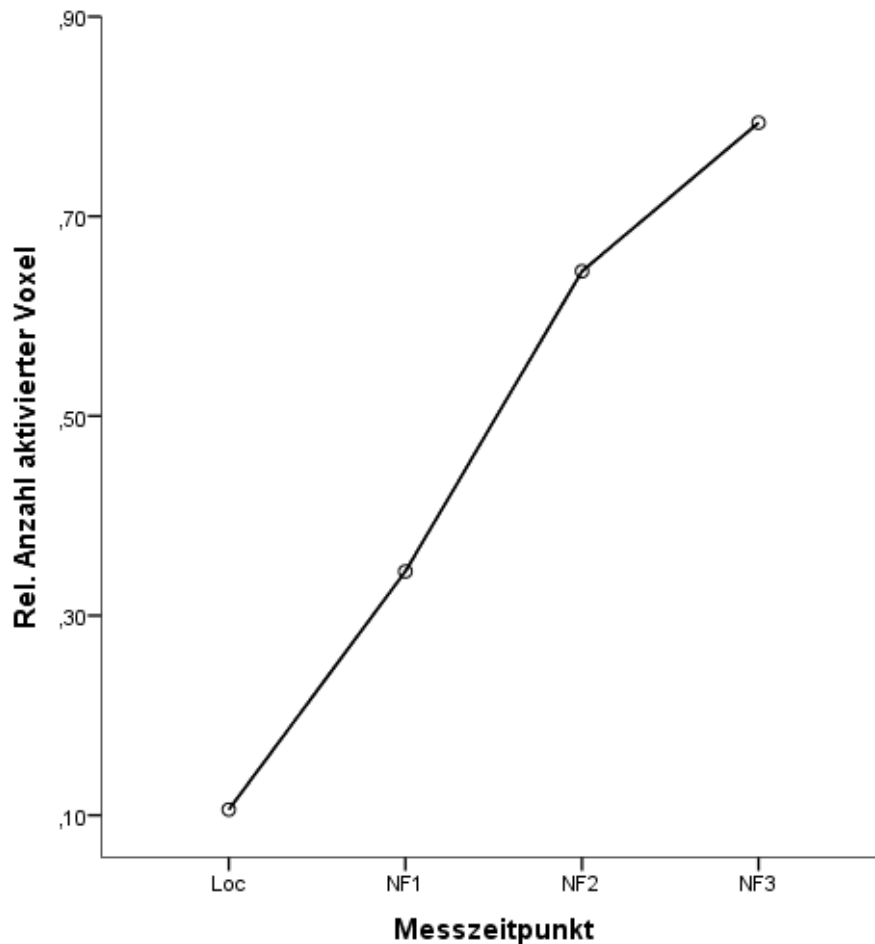


Abb. 4-33: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Sham-Feedback ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF1 – NF3 = Neurofeedback)

4.5.2 Sham-Feedback bei gesunden Probanden

Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ($F(4, 40) = 1,801$; $p = 0,542$).

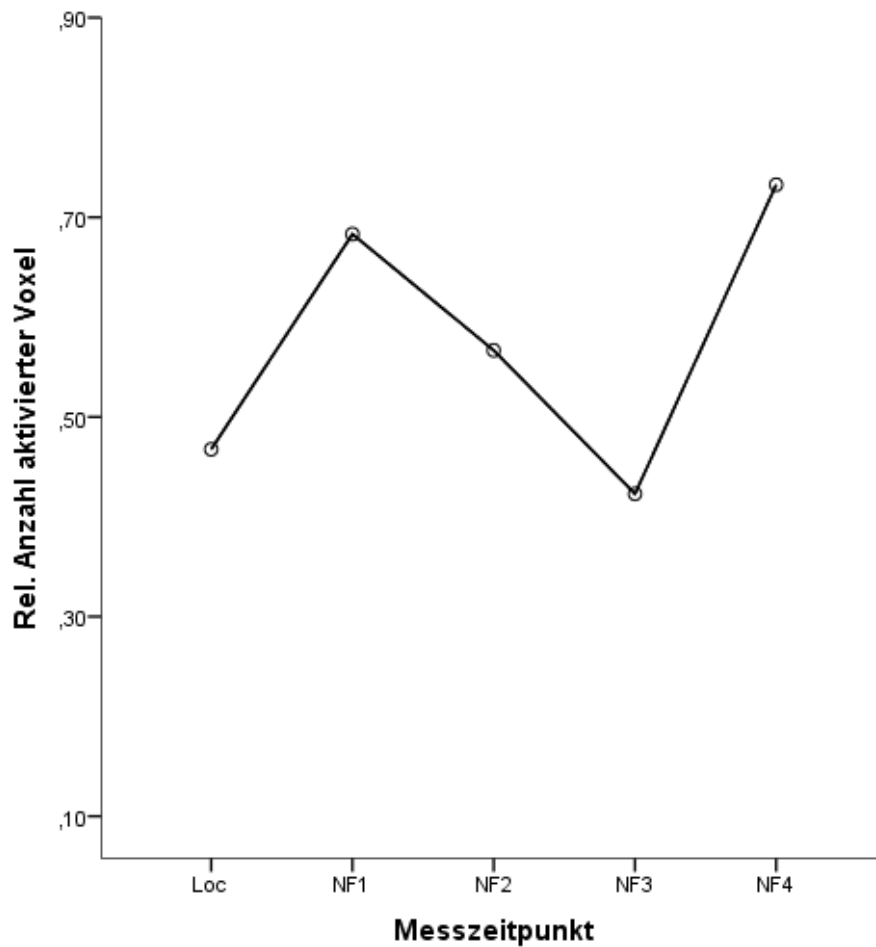


Abb. 4-34: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit Sham-Feedback (T = 0,680 – 8,000; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Die relative Anzahl aktivierter Voxel war zwischen den Messdurchgängen nicht signifikant verändert ($F(3, 12) = 0,589$; $p = 0,634$).

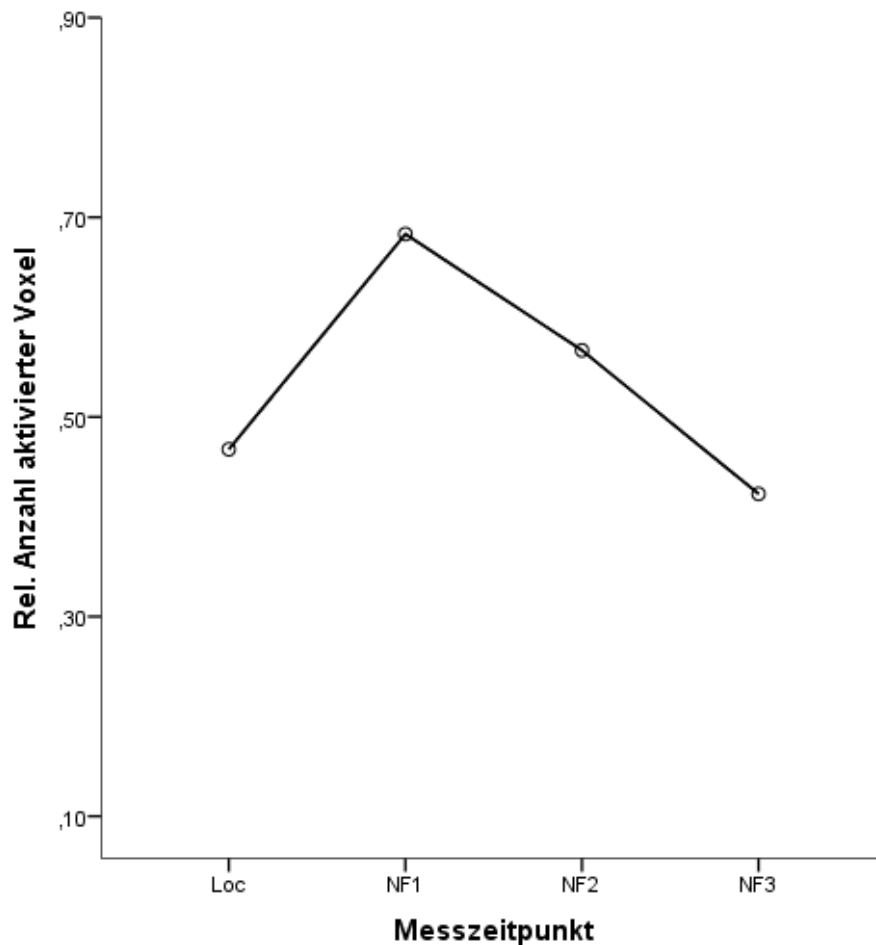


Abbildung 4-35: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit Sham-Feedback (T = 0,680 – 8,000; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

4.5.3 Vergleich Sham-Feedback vs. echtes Feedback

4.5.3.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Die relative Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen zeigte keine signifikante Veränderung ($F(4, 44) = 0,735$; $p = 0,573$). Der Unterschied für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (echtes Feedback oder Sham-Feedback) und Zeitpunkt ($F(4, 44) = 2,282$; $p = 0,076$) erreichte Trendniveau. Es zeigte sich kein signifikanter Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1, 11) = 0,341$; $p = 0,571$).

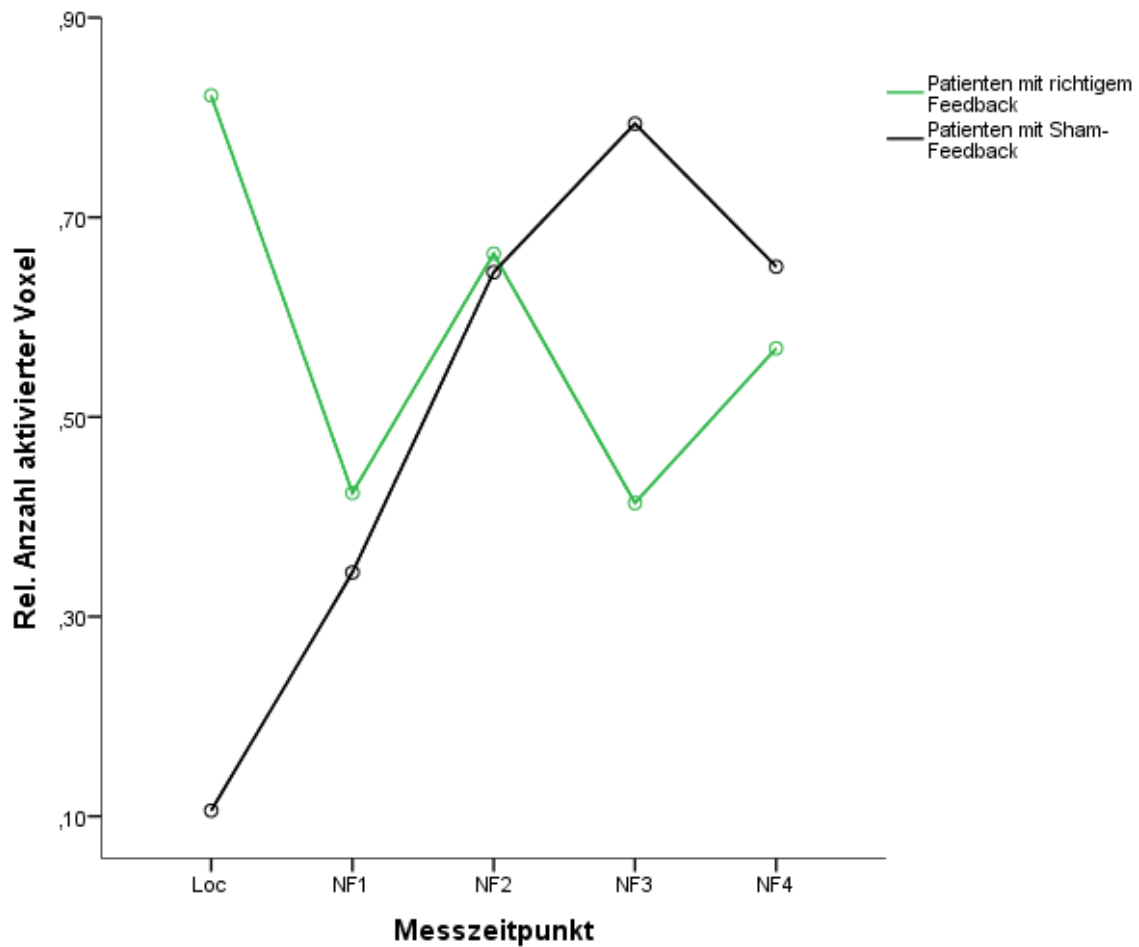


Abb. 4-36: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit echtem Feedback und Patienten mit Sham-Feedback ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Die relative Anzahl aktivierter Voxel unterschied sich zwischen den Messdurchgängen nicht signifikant ($F(3, 33) = 0,986$; $p = 0,411$). Für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (echtes oder Sham-Feedback) und Zeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Effekt ($F(1, 11) = 10,341$; $p = 0,008$). Der Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit war nicht signifikant ($F(1, 11) = 0,816$; $p = 0,386$).

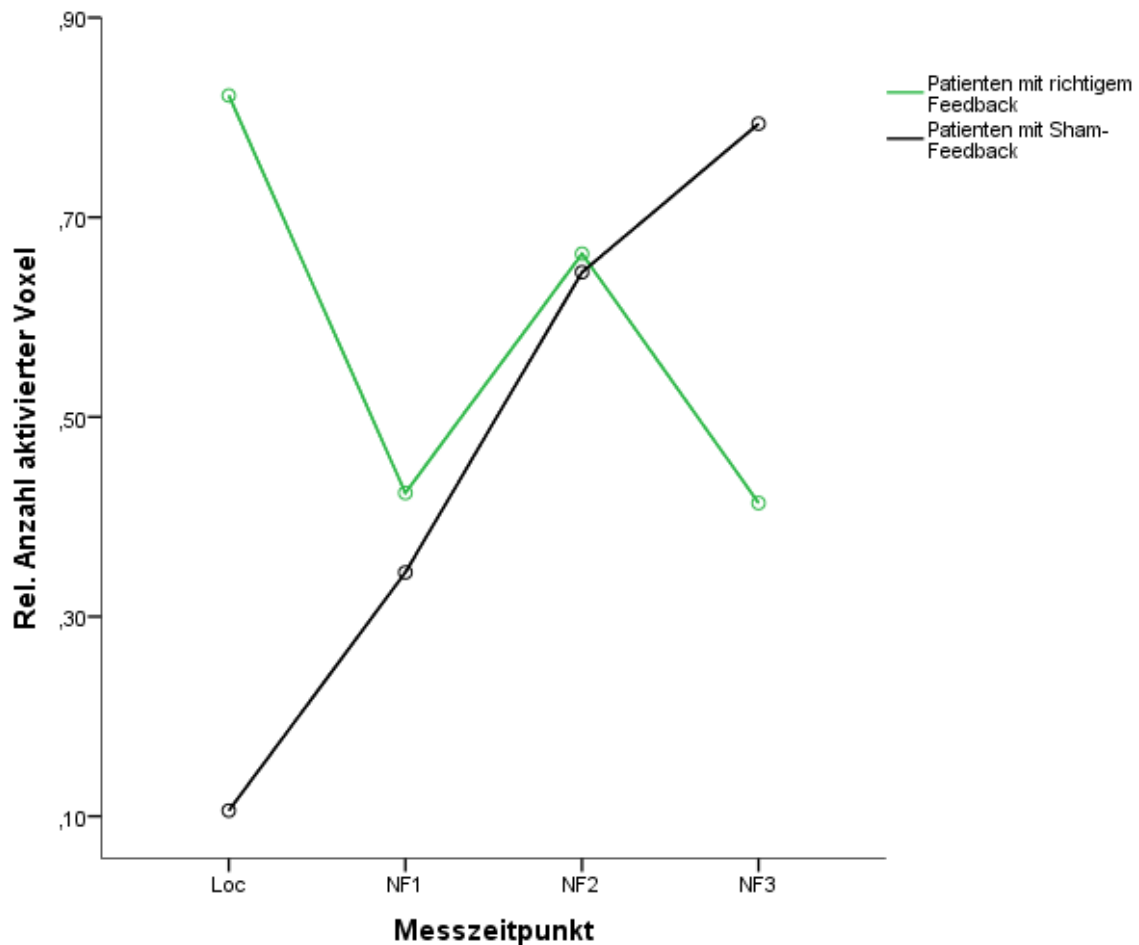


Abb. 4-37: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit echtem Feedback und Patienten mit Sham-Feedback ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

4.5.3.2 Gesunde Probanden

Auswertung von 4 Neurofeedback-Durchgängen

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ($F(4, 68) = 0,663$; $p = 0,620$). Die Reduktion von der ersten funktionellen Messung zum dritten Neurofeedback-Durchgang erreichte Trendniveau ($p = 0,078$).

Es zeigte sich kein signifikanter Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (echtes Feedback oder Sham-Feedback) und Zeitpunkt ($F(4, 68) = 1,110$; $p = 0,359$). Auch die Gruppenzugehörigkeit hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis ($F(1, 17) = 0,013$; $p = 0,911$).

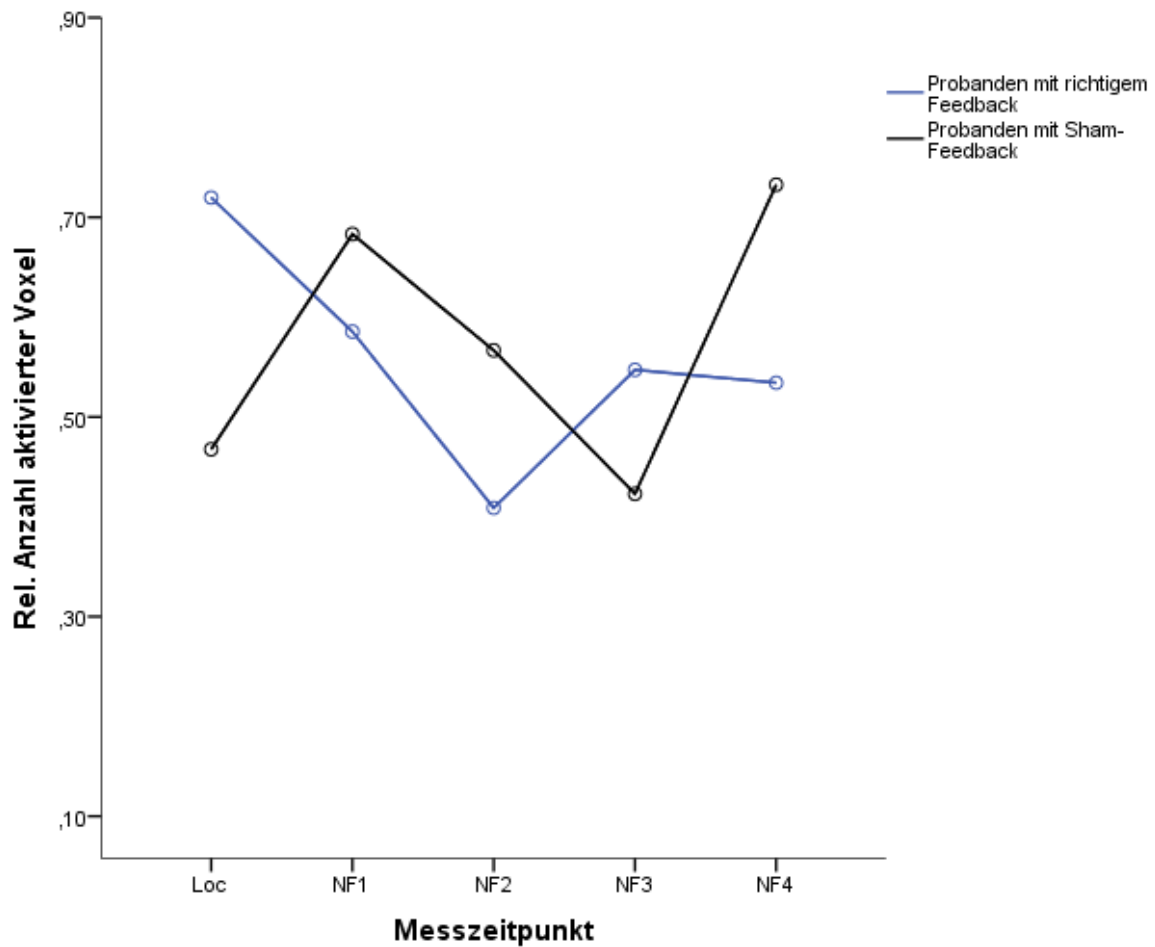


Abb. 4-38: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit echtem Feedback und gesunden Probanden mit Sham-Feedback ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

Auswertung von 3 Neurofeedback-Durchgängen

Die Auswertung der relativen Anzahl aktivierter Voxel zwischen den Messdurchgängen ergab keinen signifikanten Unterschied ($F(3, 51) = 0,640$; $p = 0,593$). Es zeigte sich kein signifikanter Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (echtes Feedback oder Sham-Feedback) und Zeitpunkt ($F(3, 51) = 1,028$; $p = 0,388$) bzw. für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1, 17) = 0,049$; $p = 0,828$).

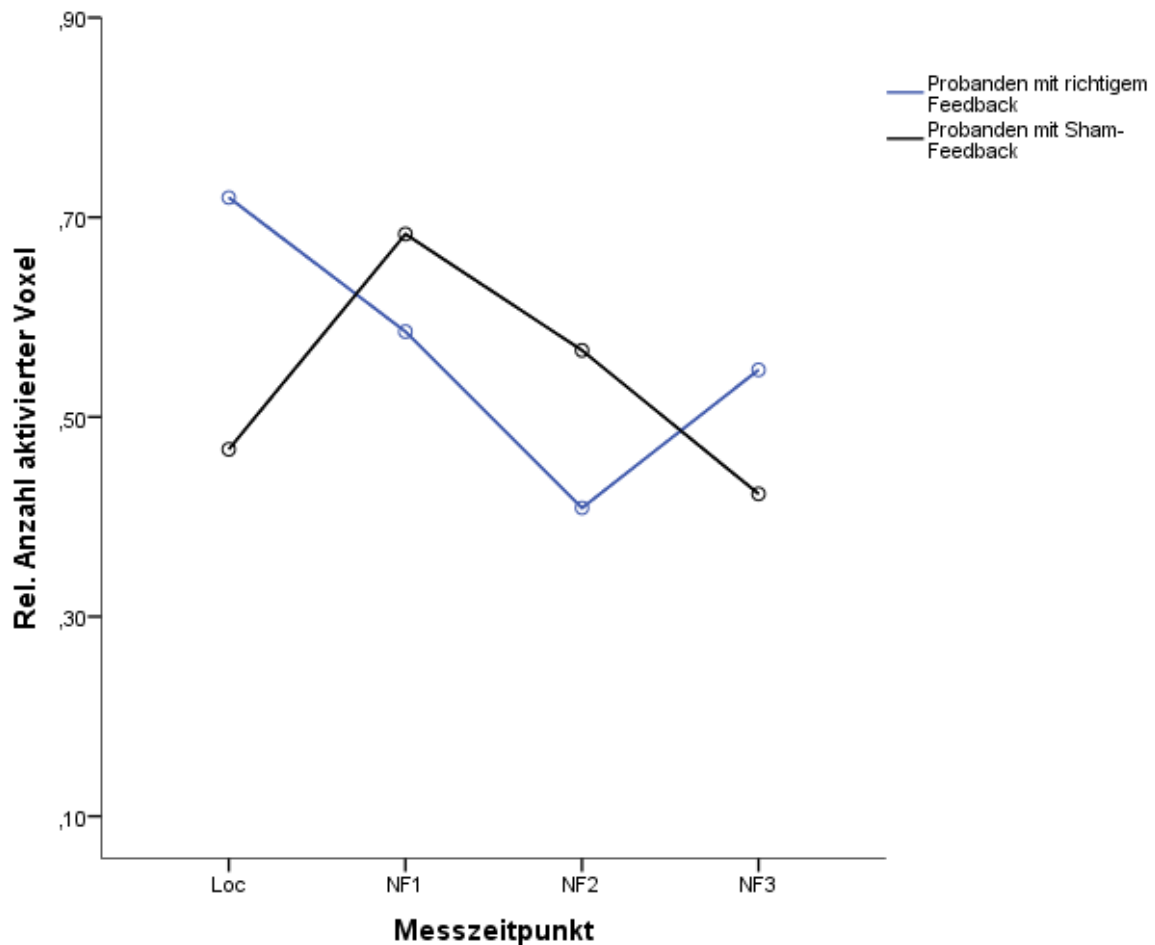


Abb. 4-39: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit echtem Feedback und gesunden Probanden mit Sham-Feedback ($T = 0,680 - 8,000$; Loc = Localizer; NF = Neurofeedback)

Zusammenfassend zeigt sich also, dass die Gruppe der Patienten eine Veränderung der neuronalen Aktivität erreichen konnte. Die Veränderung war zwischen dem Localizer und dem dritten Durchgang signifikant, bei der Betrachtung von lediglich drei Neurofeedback-Durchgängen zusätzlich zwischen dem Localizer und dem ersten Neurofeedback-Durchgang. Im zweiten und vierten Durchgang konnte keine signifikante Veränderung erreicht werden.

Weder die Gruppe der gesunden Probanden, noch die Probanden welche ein Sham-Feedback erhalten hatten, konnten eine signifikante Veränderung der neuronalen Aktivität erreichen.

Der Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit (Patient oder gesunder Proband) war nicht signifikant.

4.6 Auswertung der Fragebögen

Bei der Auswertung der Fragebögen wurden lediglich die Studienteilnehmer berücksichtigt, die ein echtes Feedback erhielten.

Soziodemographische Daten

Die Anzahl der Ausbildungsjahre war bei den gesunden Kontrollpersonen mit einem Durchschnitt von 16,08 (SD = 2,47) signifikant höher als bei den Patienten (M = 12,36; SD = 1,63; $p = 0,001$).

BDI

Beim Beck-Depression-Inventar hatten die Patienten mit einem durchschnittlichen Gesamtscore von 9,97 (SD = 8,23) einen signifikant ($p = 0,018$) höheren Wert als die gesunden Kontrollpersonen (M = 3,21; SD = 3,38; $p = 0,018$).

STAI

Im State-Trait-Angstinventar zeigte sich bei der State-Angst kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem durchschnittlichem Wert von 35,36 (SD = 9,14) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 29,79; SD = 3,87; $p = 0,120$).

Bei der Erfassung der Trait-Angst erreichten die Patienten einen durchschnittlichen Wert von 43,64 (SD = 11,63), die gesunden Kontrollpersonen erreichten einen durchschnittlichen Wert von 32,57 (SD = 6,22). Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,005$).

STAXI

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Anger-state zwischen Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 10,55 (SD = 0,93) und gesunden Kontrollpersonen (M = 10,00; SD = 0,00; $p = 0,134$).

Bei der Erfassung des Trait-Angers zeigte sich ein geringer Unterschied zwischen den Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 19,45 (SD = 5,16) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 15,64; SD = 2,68; $p = 0,051$).

In der Subkategorie Anger-In erreichten die Patienten durchschnittlich 19,00 (SD = 4,29), die gesunden Probanden erreichten durchschnittlich 13,07 (SD = 3,37). Der Unterschied erwies sich als signifikant ($p = 0,001$).

In der Subkategorie Anger-Control ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 23,60 (SD = 5,16) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 23,93; SD = 3,50; $p = 0,767$).

In der Subkategorie Anger-Out unterschieden sich die Patienten mit einem durchschnittlichem Wert von 13,33 (SD = 5,24) und die gesunden Kontrollpersonen (M = 11,00; SD = 2,48) nicht signifikant ($p = 0,536$).

Wortschatztest

Beim Wortschatztest erreichten die gesunden Kontrollpersonen durchschnittlich einen Rohwert von 35,57 (SD = 4,50) Punkten und damit einen signifikant höheren Wert als die Patienten (M = 31,18; SD = 4,33; $p = 0,011$). Auch bei der verbalen Intelligenz war der Wert bei den gesunden Kontrollpersonen mit 117,79 (SD = 12,33) signifikant höher als bei den Patienten (M = 103,73; SD = 11,98; $p = 0,011$).

Fagerström

Beim Fagerström-Test erreichten die Patienten durchschnittlich 5,91 Punkte (SD = 3,15), die gesunden Kontrollpersonen erreichten durchschnittlich 1,36 Punkte (SD = 2,47). Der Unterschied war signifikant ($p = 0,02$).

BIS

Bei der aufmerksamkeitsbasierten Impulsivität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 23,52 (SD = 5,07) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 21,36; SD = 4,47; $p = 0,373$).

Auch bei der nicht-planenden Impulsivität war der Unterschied zwischen den Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 22,73 (SD = 3,85) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 20,95; SD = 3,12) nicht signifikant ($p = 0,317$). Die motorische Impulsivität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 22,68 (SD = 5,60) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 21,50; SD = 3,16; $p = 0,687$).

NEO FFI

Beim Neurotizismus erreichten die Patienten mit durchschnittlich 22,27 (SD = 8,96) einen signifikant höheren Wert als die gesunden Kontrollpersonen (M = 13,00; SD = 5,33; $p = 0,033$). Bei der Extraversion erreichten die Patienten durchschnittlich 26,27 Punkte (SD = 5,87), die gesunden Kontrollpersonen erreichten durchschnittlich 33,14 Punkte (SD = 5,89). Der Unterschied erwies sich als signifikant ($p = 0,015$). Bei der Offenheit für neue Erfahrungen erreichten die gesunden Kontrollpersonen mit durchschnittlich 31,50 (SD = 4,42) einen signifikant höheren Wert als die Patienten (M = 23,72; SD = 7,88; $p = 0,011$).

Die Subskala Verträglichkeit ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit durchschnittlich 30,18 (SD = 6,26) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 32,78; SD =

8,00; $p = 0,291$). Bei der Gewissenhaftigkeit ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit durchschnittlich 36,91 (SD = 5,65) und den gesunden Kontrollpersonen (M = 35,71; SD = 8,23; $p = 1,000$)

OCDS

In der Kategorie Gedanken erreichten die Patienten einen durchschnittlichen Wert von 4,73 (SD = 3,26) und damit einen signifikant höheren Wert als die gesunden Kontrollpersonen (M = 0,36; SD = 1,08; $p < 0,001$). In der Kategorie Impulse hatten die Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 7,00 (SD = 4,49) einen ebenfalls signifikant höheren Wert als die gesunden Kontrollpersonen (M = 1,79; SD = 2,16; $p = 0,01$). Die Gesamtpunktzahl der Patienten erwies sich mit durchschnittlich 11,73 (SD = 6,84) signifikant höher als die der gesunden Kontrollpersonen (M = 2,14; SD = 2,32; $p < 0,001$).

Die Summenwerte der Fragen 13 und 14, welche das aktuelle Craving beschreiben, lagen bei den Patienten vor der Messung bei durchschnittlich 1,82 (SD = 1,72) und nach der Messung bei 0,91 (SD = 1,04). Die Unterschiede erreichten Trendniveau ($p = 0,068$). Bei den gesunden Kontrollpersonen lagen die Summenwerte vor der Messung bei durchschnittlich 0,29 (SD = 0,47) und nach der Messung bei 0,07 (SD = 0,27). Die Unterschiede erreichten hier ebenfalls Trendniveau ($p = 0,083$).

5 Diskussion

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Fragestellung, ob es Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit Hilfe von Neurofeedback mittels real-time fMRT möglich ist, die Hirnaktivität in suchtassoziierten Arealen zu reduzieren und ob dies einen Einfluss auf das Suchterleben hat. Hierzu nahmen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunde Kontrollpersonen an einer fMRT-Studie teil, in der den Probanden alkohol-assoziierte und neutrale Bilder präsentiert wurden, während ihnen gleichzeitig eine Rückmeldung über die neuronale Aktion spezifischer Hirnareale auf diese Bilder gegeben wurde. Zusätzlich gaben sie vor und nach der Messung anhand der deutschen Version des OCDS eine Einschätzung über ihr aktuelles Craving.

5.1 Neurophysiologische Reaktionen

5.1.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Die vorliegende Studie konnte bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit eine signifikante Reduktion der neuronalen Aktivität in der zuvor ausgewählten ROI zeigen. Als Zielregionen wurden Bereiche ausgewählt, in denen eine erhöhte Aktivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit nachgewiesen werden konnte: anteriorer cingulärer Cortex (Grüsser et al 2004, Myrick et al 2004), dorsolateraler präfrontaler Cortex (George et al 2001, Myrick et al 2004) und Inselregion (Tapert et al 2004, Navqi und Bechara 2009).

Es wurde bei dieser Studie darauf verzichtet, sich von vorneherein auf eine dieser Regionen festzulegen. Es wurde stattdessen für jeden Patienten individuell diejenige Region ausgewählt und verwendet, welche die stärksten alkohol-assoziierten Aktivierungen zeigte. Annahme ist dabei, dass die Stärke der Aktivierung mit dem Ausmaß des Cravings assoziiert ist (Myrick et al 2004) und es möglicherweise individuelle Unterschiede zwischen den Patienten gibt, welche Region die größte Relevanz für das Suchterleben hat.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv der Patienten, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Aktivität in der individuellen ROI über die einzelnen Durchgänge. Damit konnte die Erkenntnis von Li und Kollegen, dass die Reduktion neuronaler Aktivität in sucht-assoziierten Arealen mit Hilfe von Neurofeedback möglich ist, bestätigt werden. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie beschäftigten Li et al sich jedoch mit der Nikotinabhängigkeit und eine Reduktion der neuronalen Aktivität mittels Neurofeedback wurde nur im anterioren cingulären Cortex angestrebt (Li et al 2013). In der aktuellen Studie zeigte sich die stärkste

Reduktion im dritten Neurofeedback-Durchgang gegenüber der ersten Präsentation der alkohol-assoziierten Bilder, während sich beim vierten Durchgang die Aktivität gegenüber der ersten Messung nicht signifikant unterschied. Dies ist vermutlich auf die lange Liegedauer im MRT und die dadurch sinkende Konzentrationsfähigkeit und die von einigen Probanden berichteten Begleiterscheinungen wie Rückenschmerzen und Druckschmerz durch die in diesem Tomographen zu tragenden Kopfhörer zu erklären. Dass im zweiten Durchgang ebenfalls keine signifikante Reduktion der neuronalen Aktivität zu sehen war, liegt eventuell an einer versuchten Strategieänderung, von welcher viele Patienten nach dem zweiten Durchgang berichteten.

Innerhalb der Gruppe der Patienten gab es große Unterschiede im Hinblick auf die Reduktion der Aktivität in der ROI: Während ein Teil der Patienten innerhalb der 4 Neurofeedback-Durchgänge eine deutliche Reduktion der Aktivität in der ROI erreichen konnte, konnte bei anderen Patienten keine Aktivitätsänderung beobachtet werden. Möglicherweise könnten durch Wiederholungen der Neurofeedback-Sitzungen stabilere Ergebnisse erreicht werden und ein größerer Teil der Patienten erlernen, ihre Hirnaktivität per Neurofeedback zu regulieren. So befassen sich bisherige Studien, die sich mit dem therapeutischen Nutzen von EEG-Neurofeedback beschäftigten mit häufig wiederholten Neurofeedbacksitzungen, welche sich bei der Therapie des ADHS mit Hilfe von EEG-Neurofeedback auf ca. 30-40 Wiederholungen (Meisel et al 2013; Duric et al 2012) und bei der Therapie der Epilepsie teilweise auf bis zu über 100 Wiederholungen (Tan et al 2009) belaufen. Dekker und Kollegen befassten sich in einer EEG-Neurofeedback-Studie mit der Frage, wie sich sowohl Wiederholungen als auch die Dauer der Neurofeedback-Sitzungen auf das Ergebnis des Neurofeedbacks auswirken. In ihrer Studie hörten gesunde Probanden über Kopfhörer Musik, die umso qualitativer war, je höher der Anteil der α -Wellen im EEG der Probanden war. Dieses Neurofeedback dauerte acht Minuten und wurde dreimal pro Neurofeedback-Sitzung wiederholt. Diese Sitzungen wurden an aufeinanderfolgenden Tagen 15-mal wiederholt. Es zeigte sich bis zur zehnten Sitzung eine kontinuierliche Steigerung der Ergebnisse der Probanden, im Anschluss daran war keine weitere Steigerung mehr möglich (Dekker et al 2014). Mit einer reduzierten Aktivität in sucht-assoziierten Arealen könnte auch ein therapeutischer Effekt erreicht werden, da eine stärkere Aktivierung in diesen Arealen mit einem höheren Rückfallrisiko einhergeht (Grüßer et al 2004). Der Effekt von Neurofeedback mit Hilfe von real-time fMRT konnte zum Beispiel schon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden, die mit Hilfe des Neurofeedbacks die neuronale Aktivität in der Inselregion steigern und im Anschluss Emotionen in Gesichtern besser erkennen konnten (Ruiz et al 2013).

Neben den Veränderungen der Aktivität in der ROI gab es bei der Gruppe der Patienten auch signifikante Aktivitätsminderungen in anderen Hirnregionen. Diverse Studien haben

gezeigt, dass es neben den Aktivitätsveränderungen in den hier verwendeten ROIs auch in weiteren Hirnregionen eine veränderte Aktivität bei der Wahrnehmung von alkohol-assoziierten Reizen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit gibt, wie zum Beispiel im Globus pallidum, dem Thalamus oder dem Gyrus frontalis medialis (Myrick et al 2004; George et al 2001).

Eine Studie von Arcurio und Kollegen, bei der alkoholabhängigen Patientinnen alkoholspezifische Reize präsentiert wurden und sie anschließend eine Entscheidung treffen mussten, ob sie trinken würden oder nicht, konnte zeigen, dass bei der Entscheidung zu trinken neben der Aktivierung des Belohnungssystems und Regionen der kognitiven Kontrolle auch Regionen des Ruhenetzwerkes aktiviert wurden (Arcurio et al 2013).

Es zeigte sich in der hier vorliegenden Studie im vierten Neurofeedbackdurchgang gegenüber der ersten funktionellen Messung eine verminderte alkohol-assoziierte Aktivierung in Regionen, die dem Ruhenetzwerk zugerechnet werden, wie dem Cuneus und dem posterioren cingulären Cortex (Mazoyer et al 2001). Auch in Regionen, die Teil des mesolimbischen Belohnungssystems sind, wie zum Beispiel Putamen und cingulärer Cortex (Arias-Carrion et al 2010) zeigte sich eine Reduktion der neuronalen Aktivität. Die Stärke der Aktivierung des Belohnungssystems beim Betrachten alkohol-assoziiertes Bilder korreliert bei alkoholabhängigen Patienten mit dem Ausmaß des Cravings (Myrick et al 2004). Daher könnte die in der vorliegenden Studie nachgewiesene verminderte Aktivität im Belohnungssystem ebenfalls zu einer Reduktion des Cravings führen.

Die in dieser Studie beobachteten Veränderungen in Hirnarealen außerhalb der gewählten ROI können daher zumindest zum Teil als Ausdruck von Veränderungen in suchtasoziierten Arealen und Netzwerken gesehen werden. Daher beschäftigt sich die aktuelle Forschung neben dem Neurofeedback einzelner Hirnareale auch mit der Möglichkeit der Modulation von Netzwerken bzw. Verbindungen zwischen Hirnarealen mittels Neurofeedback (Koush et al 2013).

Ob durch wiederholtes Neurofeedback-Training jedoch eventuell eine spezifischere Veränderung in der ROI und den damit verknüpften Regionen erreicht werden könnte, während unspezifische Veränderungen minimiert werden oder ob die per Neurofeedback erstrebten neuronalen Veränderungen, sowie die dadurch entstehenden Auswirkungen auf das Verhalten, sich vielmehr auf der Ebene von Netzwerken befinden, müssen weitere Studien zeigen.

5.1.2 Gesunde Kontrollpersonen

Bei den gesunden Kontrollpersonen zeigte sich keine signifikante Veränderung der neuronalen Aktivität in der ROI zwischen den einzelnen Durchgängen. Dies könnte man als

weiteren Hinweis darauf werten, dass die bei den Patienten beobachtbaren neuronalen Veränderungen suchtspezifisch sind.

Die Auswahl einer geeigneten ROI erwies sich bei den gesunden Kontrollpersonen als schwierig, da in der ersten funktionellen Messung oftmals nur geringe alkohol-assoziierte Aktivierungen in den zu untersuchenden Hirnarealen zu erkennen waren. Dies lässt sich mit zahlreichen Studienergebnissen vereinbaren, in denen gesunde Personen ein deutlich niedrigeres neuronales Ansprechen auf alkohol-assoziierte Reize in den hier berücksichtigten Regionen zeigten (Grüsser et al 2004, George et al 2001, Tapert et al 2004).

5.1.3 Sham-Feedback

Bei den Gruppen, die ein Sham-Feedback erhielten, zeigte sich keine signifikante neuronale Veränderung innerhalb der ROI. Weder Patienten noch gesunde Kontrollpersonen, die ein Feedback über eine nicht-relevante Hirnregion erhielten, konnten eine Reduktion der Aktivität in der ROI erreichen

Insgesamt ist die Literatur uneinheitlich in der Frage, ob ein echtes Neurofeedback dem Sham-Feedback überlegen ist. So konnte bei Patienten mit ADHS, die an EEG-Neurofeedbackstudien teilgenommen haben, bisher kein signifikanter Vorteil des echten Feedbacks gegenüber dem Sham-Feedback nachgewiesen werden (Arnold et al 2013, Lansbergen et al 2011, van Dongen-Boomsma et al 2013). Ninaus und Kollegen untersuchten 2013 welche neuronalen Veränderungen generell bei Sham-Feedback Bedingungen auftreten. In dieser Studie erhielten alle Probanden ein Feedback in Form eines Balkendiagrammes, welches jedoch ohne das Wissen der Teilnehmer bereits vor der Studie aufgezeichnet wurde und für alle Teilnehmer gleich war. Die Probanden glaubten daher nur ein wirkliches Feedback zu erhalten und die Aktivität des Balkens kontrollieren zu können. Während des Versuchs den Balken zu kontrollieren zeigte sich eine verstärkte Aktivierung sowohl der Inselregion, des anterioren cingulären Cortex und weiteren Arealen des präfrontalen Cortex (Ninaus et al 2013), die eine wichtige Rolle bei der kognitiven Kontrolle spielen.

Es konnten jedoch andererseits auch Studien eine Überlegenheit des echten Feedbacks gegenüber dem Sham-Feedback zeigen, zum Beispiel bei der Steigerung der Aktivität im motorischen Cortex mit Hilfe von Nahinfrarotspektroskopie (Kober et al 2014) oder in aufmerksamkeits-assoziierten Netzwerken mit Hilfe von real-time fMRT (Lee et al 2012). Die Überlegenheit des echten Feedbacks gegenüber dem Sham-Feedback mittels real-time fMRT, welche sich in der hier vorliegenden Studie schon gezeigt hat, muss noch durch weitere Studien gefestigt werden.

5.2 Veränderungen im Craving

5.2.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die ein echtes Feedback erhalten hatten, war das Craving nach der Studie im Vergleich zur Baseline vor der Studie leicht reduziert, die Veränderung erreichte Trendniveau. Damit konnten in dieser Studie ähnliche Ergebnisse erreicht werden, wie in der Studie von Li und Kollegen, in der Raucher nach Neurofeedback mittels rt-fMRT ein reduziertes Craving aufwiesen (Li et al 2013). Da die Stärke des Cravings mit der Aktivierung sucht-assoziiertes Arealen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit korreliert (Myrick et al 2004), lässt sich ein Zusammenhang zwischen der von den Patienten durch Neurofeedback erreichten Reduktion der neuronalen Aktivität und dem nach dem Neurofeedback reduzierten Craving vermuten.

Die Einschätzung des Cravings erfolgte in dieser Studie direkt vor und direkt nach der Untersuchung im MRT, es wurde hier also nicht untersucht, ob durch Neurofeedback eine längerfristige Veränderung im Craving erreicht werden kann. Studien, die sich mit der Therapie anderer Erkrankungen mittels Neurofeedback beschäftigten, erreichten klinische Effekte nach wiederholten Neurofeedback-Sitzungen. Bei Patienten mit ADHS konnte ein Effekt zum Beispiel nach 30 Neurofeedback-Sitzungen mit Hilfe von EEG erreicht werden (Duric et al 2012), ähnlich häufige Sitzungen, haben die meisten EEG-Studien, die einen Effekt bei Patienten mit Epilepsie nachweisen konnten (Tan et al 2009). Ein verbessertes Erkennen von Emotionen in Gesichtern konnte nach 4 Neurofeedback-Sitzungen mit Hilfe von real-time fMRT beobachtet werden (Ruiz et al 2013).

Es wird also die Aufgabe weiterer Studien sein herauszufinden, ob auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit ein signifikanter klinischer Effekt mit Hilfe von Neurofeedback erreicht werden kann. Da das Craving einen wichtigen Faktor für das Risiko eines Rückfalls darstellt (Schneekloth et al 2012), könnte ein durch Neurofeedback dauerhaft reduziertes Craving zu einem stabilen therapeutischen Effekt führen.

Bei den Patienten, die ein Sham-Feedback erhalten hatten, zeigte sich kein vermindertes Craving nach dem Neurofeedback-Training. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass es sich bei der Reduktion des Cravings bei den Patienten mit echtem Feedback nicht um einen Placebo-Effekt sondern um ein Resultat des Neurofeedbacks und der damit einhergehenden Reduktion der neuronalen Aktivität in der individuellen ROI handelt. Es passt ebenfalls gut zu der Erkenntnis, dass eine geringere Aktivität in den untersuchten Arealen sowohl mit einem

reduziertem Craving (Myrick et al 2004) als auch mit einer geringeren Rückfallwahrscheinlichkeit assoziiert sind (Grüßer et al 2004).

5.2.2 Gesunde Kontrollpersonen

Bei den gesunden Kontrollpersonen ergab sich ebenfalls ein leicht reduziertes Craving, die Veränderungen erreichten hier ebenfalls Trendniveau.

Es wurde bei den gesunden Kontrollpersonen kein Screening bezüglich des Alkoholkonsums vor dem Einschluss in die Studie durchgeführt, lediglich Alkoholabhängigkeit oder anderer Substanzabusus in der Vorgeschichte waren ein Ausschlusskriterium. Hieraus ergab sich, dass auch ein Teil der gesunden Kontrollpersonen vor der Messung Craving angab, welches nach der Messung leicht reduziert war. Das Ausmaß sowohl des ursprünglichen Cravings als folglich auch der Veränderung des Cravings war jedoch geringer als bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit.

Im Gegensatz dazu zeigten die gesunden Probanden, die ein Sham-Feedback erhalten hatten, im Anschluss an das Neurofeedback kein reduziertes Craving.

5.3 Limitationen der Studie und Ausblick

Die geringe Stichprobengröße stellt eine wesentliche Limitation dieser Studie dar: 11 Patienten und 14 gesunde Kontrollpersonen erhielten ein korrektes Feedback, die Gruppe die ein Sham-Feedback erhielt war mit 2 Patienten und 5 gesunden Kontrollpersonen noch kleiner. Auch wenn die meisten Studien zum real-time fMRT momentan ähnlich kleine Stichprobengrößen aufweisen, so ist doch die statistische Belastbarkeit gegenüber größeren Studien sicher eingeschränkt. Diese Studie ist jedoch eine Pilotstudie, um die Machbarkeit des real-time fMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit darzustellen und die Methodik zu entwickeln und zu validieren. Sie kann damit als Grundlage weiterer Studien dienen, welche im Folgenden mit größeren Stichproben statistisch belastbarere Ergebnisse liefern. Die geringe Stichprobengröße könnte zum Beispiel auch ein Grund dafür sein, dass die Veränderungen im Craving bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit lediglich Trendniveau erreichten.

Die Dauer der Untersuchung scheint ein limitierender Faktor für das Neurofeedback mittels real-time fMRT zu sein. So war die Reduktion der neuronalen Aktivität in der individuellen ROI bei Patienten gegenüber der ersten funktionellen Messung am größten im dritten Neurofeedback-Durchgang, während sich zwischen der ersten funktionellen Messung und dem vierten Neurofeedback-Durchgang kein signifikanter Unterschied ergab. In der EEG-

Neurofeedback-Studie von Dekker und Kollegen, in der die Patienten pro Sitzung dreimal Feedback über jeweils 8 Minuten erhielten zeigte sich, dass im zweiten Durchgang ein besseres Ergebnis gegenüber dem ersten Durchgang erzielt werden konnte, während im dritten Durchgang wiederum ein schlechteres Ergebnis erreicht wurde. Dies führten die Autoren auf Ermüdungserscheinungen sowie eine nachlassende Aufmerksamkeit zurück (Dekker et al 2014). Ermüdung könnte auch in der vorliegenden Studie zu den geringen Ergebnissen beim vierten Durchgang beigetragen haben. Darüber hinaus gab ein Teil der Patienten in der vorliegenden Studie mit zunehmender Dauer der Messungen Beschwerden wie Kopfschmerzen (durch die im MRT zu tragenden Kopfhörer) und Rückenschmerzen aufgrund der langen Liegedauer an, was das schlechtere Ergebnis des letzten Durchgangs erklären könnte. Zusätzlich könnte auch generell die Abnahme der Konzentrationsfähigkeit bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit erklären, warum im vierten Durchgang eine geringere Regulation der neuronalen Aktivität möglich war. Es nahmen an dieser Studie ausschließlich Patienten teil, die sich zur Entgiftung in stationäre Behandlung begeben hatten, die also erst seit kurzer Zeit abstinent waren. Besonders bei diesen Patienten sind die kognitiven Einbußen groß, während sich die kognitiven Fähigkeiten nach längerer Abstinenz wieder zu verbessern scheinen (Kopera et al 2012).

Ein weiterer interessanter Einflussfaktor für den Erfolg des Neurofeedbacks, der in zukünftigen Studien berücksichtigt werden könnte, ist eine bereits stattgefundenen oder zeitgleich zum Neurofeedback stattfindende Psychotherapie. Fähigkeiten, die Patienten im Rahmen der Psychotherapie erlernen können, wie zum Beispiel die Modifikation der Auslöserqualität z.B. durch Reizexposition oder Gedankenstopp (Bühringer und Metz 2009), könnten das psychotherapeutische Korrelat zu der Reduktion der Aktivität in sucht-assoziierten Arealen beim Neurofeedback darstellen. Daher wäre es denkbar, dass Patienten mithilfe in der Therapie erlernter Methoden ein besseres Ergebnis beim Neurofeedback erreichen könnten.

Es wird in Zukunft ebenfalls zu untersuchen sein, ob die Veränderungen, die durch das Neurofeedback bei alkoholabhängigen Patienten erreicht werden können, zu einem stabilen therapeutischen Effekt führen können. Ein erster Schritt in diese Richtung könnte ein wiederholtes Neurofeedback-Training darstellen. Bisherige Studien zu anderen Krankheitsbildern zeigen, dass für einen stabilen therapeutischen Effekt wiederholte Neurofeedback-Sitzungen notwendig sind (Duric et al 2012, Meisel et al 2013, Tan et al 2009, Ruiz et al 2013). Außerdem könnte durch ein wiederholtes Training die große Variabilität innerhalb des Patientenkollektivs betreffend der neuronalen Reduktion in den sucht-assoziierten Arealen gemindert werden. Patienten, die in einer Sitzung noch keine willentliche Beeinflussung ihrer neuronalen Aktivität erlangen konnten, könnten dies eventuell in mehreren Sitzungen erreichen.

So könnte eine dauerhafte Reduktion der neuronalen Aktivität in den sucht-assoziierten Arealen möglich sein, welche ein ebenso dauerhaft reduziertes Craving (Myrick et al 2004) und ein geringeres Rückfallrisiko (Grüsser et al 2004) zur Folge haben könnte. Damit könnte das Neurofeedback mit Hilfe von real-time fMRT in Zukunft eine Therapieoption für Patienten mit Alkoholabhängigkeit werden.

6 Zusammenfassung

Craving, also das Verlangen nach Alkohol, stellt einen der Hauptfaktoren der Alkoholabhängigkeit dar und ist einer der größten Risikofaktoren für einen Rückfall bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Schneekloth et al 2012). Der Reduktion des Cravings kann daher ein Hauptaugenmerk bei der Therapie der Alkoholabhängigkeit zukommen. Diese Studie versuchte herauszufinden, ob Neurofeedback mit Hilfe der real-time funktionellen Magnetresonanztomographie (rt-fMRT) in Zukunft ein möglicher Baustein zu diesem Zweck sein könnte.

Die rt-fMRT ist ein Neurofeedback-Verfahren, welches es ermöglicht, neuronale Aktivität in bestimmten Hirnarealen in Echtzeit darzustellen. In einer ersten Therapiestudie konnte 2012 gezeigt werden, dass Raucher ihre neuronale Aktivität mit Hilfe von Neurofeedback signifikant reduzieren konnten und nach diesem Feedback ein vermindertes Verlangen zu rauchen aufwiesen (Li et al 2012). In der vorliegenden Studie sollten Patienten mit Alkoholabhängigkeit lernen, die eigene neuronale Aktivität in sucht-assoziierten Arealen mit Hilfe von Neurofeedback zu regulieren und dadurch ihr Craving zu beeinflussen.

Es nahmen 11 Patienten mit Alkoholabhängigkeit und 14 gesunde Kontrollpersonen an der Studie teil. Während der funktionellen MRT-Aufnahmen wurden sowohl neutrale als auch alkohol-assoziierte Bilder präsentiert. Dabei wurde die neuronale Aktivität der Patienten während des Betrachtens der Bilder analysiert und anschließend individuell die Region (Region of interest; ROI) im frontalen Cortex ausgewählt, in welcher der Proband die stärkste sucht-assoziierte Reaktion zeigte. Es wurden hierfür Regionen verwendet, deren erhöhte Aktivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und die Assoziation ihrer Aktivität zum Craving in der Literatur bereits mehrfach beschrieben wurden: der anteriore cinguläre Cortex, der dorsolaterale präfrontale Cortex oder die Inselregion. In vier Neurofeedback-Durchgängen wurden die Teilnehmer instruiert während der Präsentation alkohol-assoziiertes Bilder die neuronale Aktivität in der spezifischen ROI herunter zu regulieren. Die Aktivität wurde den Probanden in Form eines Balkendiagramms gezeigt. Zusätzlich erhielten 2 Patienten mit Alkoholabhängigkeit und 5 gesunde Kontrollprobanden ein Sham-Feedback, also ein Feedback über eine Region, die keine Relevanz für die vorliegende Fragestellung besitzt. Die Probanden haben außerdem jeweils vor und nach der Messung anhand der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) eine Einschätzung über ihr derzeitiges Craving abgegeben.

Bei den Patienten konnte in verschiedenen Hirnarealen eine deutlich reduzierte neuronale Aktivität im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zur ersten funktionellen

Aufnahme beobachtet werden v.a. im Bereich des anterioren cingulären Cortex, der Inselregion, dem Gyrus temporalis inferior, dem Gyrus frontalis medialis und im Cuneus.

Es zeigte sich außerdem eine signifikante Reduktion der neuronalen Aktivität über die Zeit in der vorher definierten ROI.

Die Kontrollpersonen erreichten dagegen ebenso wie die Probanden, die ein Sham-Feedback erhalten hatten keine signifikante Reduktion. Allerdings war die Variabilität innerhalb der Gruppe der Patienten groß. Einige Patienten konnten die Aktivität in der ROI deutlich reduzieren, während bei anderen Patienten keine Reduktion der BOLD-Reaktionen beobachtet werden konnte.

Das Craving war sowohl bei den Patienten als auch den gesunden Kontrollpersonen, die ein echtes Feedback erhalten hatten nach der Messung leicht reduziert im Vergleich zu vor der Messung; die Unterschiede erreichten Trendniveau. Bei den Probanden, welche ein Sham-Feedback erhalten hatten zeigten sich auch hier keine Veränderungen.

Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit scheint folglich eine Regulierung der neuronalen Aktivität mithilfe des rtfMRTs möglich zu sein. Durch das Neurofeedback-Verfahren konnte auch ein Einfluss auf das Verlangen nach Alkohol erreicht werden. Ob, beziehungsweise inwieweit jedoch durch die Reduktion des Cravings stabile therapeutische Effekte erreicht werden können, müssen weitere Studien zeigen. Ein erster Schritt in diese Richtung könnte in einer Wiederholung der Neurofeedback-Sitzung liegen. Dies könnte dazu führen, dass ein größerer Anteil der Patienten in der Lage ist, die neuronale Aktivität in der ROI nach unten zu regulieren. Ebenfalls könnte durch mehrere Neurofeedback-Sitzungen unter Umständen erlernt werden, eine spezifischere Reduktion der Aktivität lediglich in der ROI zu erreichen.

7 Literatur

Abel, E. L. and R. J. Sokol (1987). "Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies." Drug and Alcohol Dependence **19**(1): 51-70.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015) "S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen"."

Allebeck, P. and J. Olsen (1998). "Alcohol and Fetal Damage." Alcoholism: Clinical and Experimental Research **22**: 329s-332s.

Arcurio, L. R., et al. (2013). "Neural mechanisms of high-risk decisions-to-drink in alcohol-dependent women." Addict Biol.

Arias-Carrion, O., et al. (2010). "Dopaminergic reward system: a short integrative review." Int Arch Med **3**: 24.

Arnold, L. E., et al. (2013). "EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial." J Atten Disord **17**(5): 410-419.

Arolt, V. K., Anette (2010). Psychotherapie in der Psychiatrie welche Störung behandelt man wie? ; mit 48 Tabellen. Berlin u.a., Springer.

Bagarinao, E., et al. (2003). "Estimation of general linear model coefficients for real-time application." Neuroimage **19**(2 Pt 1): 422-429.

Beck, A. T., et al. (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-571.

Bohman, M., et al. (1987). "The genetics of alcoholisms and related disorders." J Psychiatr Res **21**(4): 447-452.

Bouza, C., et al. (2004). "Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review." Addiction **99**(7): 811-828.

Bush, K., et al. (1998). "The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test." Arch Intern Med **158**(16): 1789-1795.

Caria, A., et al. (2010). "Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry **68**(5): 425-432.

Carter, C. S., et al. (2001). "Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study." Am J Psychiatry **158**(9): 1423-1428.

Claus, E. D. and K. E. Hutchison (2012). "Neural mechanisms of risk taking and relationships with hazardous drinking." Alcohol Clin Exp Res **36**(6): 932-940.

- Cloninger, C. R., et al. (1985). "Psychopathology in adopted-out children of alcoholics. The Stockholm Adoption Study." Recent Dev Alcohol **3**: 37-51.
- Cloninger, C. R., et al. (1988). "Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults." Alcohol Clin Exp Res **12**(4): 494-505.
- Corrao, G., et al. (2004). "A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases." Prev Med **38**(5): 613-619.
- Costa, P. T. and R. R. McCrae (1992). "Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory." Psychological Assessment **4**(1): 5-13.
- Cox, R. W., et al. (1995). "Real-time functional magnetic resonance imaging." Magn Reson Med **33**(2): 230-236.
- Craig, A. D. (2009). "How do you feel--now? The anterior insula and human awareness." Nat Rev Neurosci **10**(1): 59-70.
- deCharms, R. C., et al. (2005). "Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(51): 18626-18631.
- Dekker, M. K., et al. (2014). "The time-course of alpha neurofeedback training effects in healthy participants." Biol Psychol **95**: 70-73.
- Dilling, H. M., W.; Schmidt, M.H. (Hrsg.) (2011). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern, Huber.
- Drogenbeauftragte der Bundesregierung (2014). "Drogen- und Suchtbericht 2014."
- Duric, N. S., et al. (2012). "Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports." BMC Psychiatry **12**: 107.
- Feuerlein, W., et al. (1995). "[The mortality rate of alcoholic patients 4 years after inpatient treatment]." Versicherungsmedizin **47**(1): 10-14.
- Garavan, H., et al. (2002). "Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction." Neuroimage **17**(4): 1820-1829.
- Garbutt, J. C., et al. (2005). "Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial." Jama **293**(13): 1617-1625.
- Gauffin, K., et al. (2013). "The effect of childhood socioeconomic position on alcohol-related disorders later in life: a Swedish national cohort study." J Epidemiol Community Health.
- George, M. S., et al. (2001). "Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues." Arch Gen Psychiatry **58**(4): 345-352.
- Grace, A. A. (2000). "The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving." Addiction **95 Suppl 2**: S119-128.
- Grusser, S. M., et al. (2004). "Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics." Psychopharmacology (Berl) **175**(3): 296-302.

- Guardia, J., et al. (2002). "A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial." Alcohol Clin Exp Res **26**(9): 1381-1387.
- Heatherton, T. F., et al. (1991). "The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire." Br J Addict **86**(9): 1119-1127.
- Heinz, A., et al. (2009). "Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability." Addict Biol **14**(1): 108-118.
- Herold, G. (2011). Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln, Herold.
- Herremans, S. C., et al. (2013). "Reduced Intra-individual Reaction Time Variability During a Go-NoGo Task in Detoxified Alcohol-Dependent Patients After One Right-Sided Dorsolateral Prefrontal HF-rTMS Session." Alcohol Alcohol.
- Hoge, R. D., et al. (1999). "Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex." Proceedings of the National Academy of Sciences **96**(16): 9403-9408.
- Inskip, H. M., et al. (1998). "Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia." Br J Psychiatry **172**: 35-37.
- John, U. and M. Hanke (2002). "Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany." Alcohol Alcohol **37**(6): 581-585.
- Kareken, D. A., et al. (2004). "Alcohol-related olfactory cues activate the nucleus accumbens and ventral tegmental area in high-risk drinkers: preliminary findings." Alcohol Clin Exp Res **28**(4): 550-557.
- Knutson, B., et al. (2001). "Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens." J Neurosci **21**(16): Rc159.
- Kober, S. E., et al. (2014). "Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback." Biol Psychol **95**: 21-30.
- Koller, G., et al. (2012). "Possible association between OPRM1 genetic variance at the 118 locus and alcohol dependence in a large treatment sample: relationship to alcohol dependence symptoms." Alcohol Clin Exp Res **36**(7): 1230-1236.
- Koob, G. F. and M. Le Moal (1997). "Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation." Science **278**(5335): 52-58.
- Kopera, M., et al. (2012). "Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients." Alcohol **46**(7): 665-671.
- Koush, Y., et al. (2013). "Connectivity-based neurofeedback: dynamic causal modeling for real-time fMRI." Neuroimage **81**: 422-430.
- Kwong, K. K., et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." Proceedings of the National Academy of Sciences **89**(12): 5675-5679.

- Lansbergen, M. M., et al. (2011). "ADHD and EEG-neurofeedback: a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study." J Neural Transm **118**(2): 275-284.
- Laux, L., et al. (1981). "STAI." Das State-Trait-Angstinventar. Beltz Testgesellschaft Weinheim.
- Lee, J. H., et al. (2012). "Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks." Neurosci Res **72**(4): 347-354.
- Li, X., et al. (2013). "Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study." Addict Biol **18**(4): 739-748.
- Linden, D. E., et al. (2012). "Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression." PLoS One **7**(6): e38115.
- Madhubala, V., et al. (2013). "Serum carbohydrate deficient transferrin as a sensitive marker in diagnosing alcohol abuse: a case - control study." J Clin Diagn Res **7**(2): 197-200.
- Mann, K. and K. Ackermann (2000). "Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale." SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice **46**(2): 90-100.
- Mann, K., et al. (2013). "Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene." Biol Psychiatry **73**(8): 706-713.
- Mann, K., et al. (2004). "The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis." Alcohol Clin Exp Res **28**(1): 51-63.
- Margraf, J. and S. Schneider (2009). Bd. 2 Störungen im Erwachsenenalter - spezielle Indikationen - Glossar mit 80 Tabellen. Heidelberg, Springer Medizin.
- Marlatt, G. A. (1987). Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors, Guilford Press.
- Mathiak, K. and S. Posse (2001). "Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time." Magn Reson Med **45**(1): 167-171.
- Mazoyer, B., et al. (2001). "Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man." Brain Res Bull **54**(3): 287-298.
- Meisel, V., et al. (2013). "Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: A randomized controlled trial with six-month follow-up." Biol Psychol **94**(1): 12-21.
- Menon, R. S. and S.-G. Kim (1999). "Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI." Trends in Cognitive Sciences **3**(6): 207-216.
- Miller, E. K. (2000). "The prefrontal cortex and cognitive control." Nat Rev Neurosci **1**(1): 59-65.
- Miller, E. K. and J. D. Cohen (2001). "An integrative theory of prefrontal cortex function." Annu Rev Neurosci **24**: 167-202.
- Miller, W. R. and S. Rollnick (1991). Motivational Interviewing: Preparing People to Change Addictive Behavior, Guilford Press.

- Möller, H.-J. (2009). Psychiatrie und Psychotherapie 241 Tabellen. Stuttgart, Thieme.
- Myrick, H., et al. (2004). "Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving." Neuropsychopharmacology **29**(2): 393-402.
- Naqvi, N. H. and A. Bechara (2009). "The hidden island of addiction: the insula." Trends Neurosci **32**(1): 56-67.
- Naqvi, N. H., et al. (2007). "Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking." Science **315**(5811): 531-534.
- Ninaus, M., et al. (2013). "Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training." Front Hum Neurosci **7**: 914.
- Ogawa, S., et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(24): 9868-9872.
- Palmer, R. H., et al. (2013). "Prospective effects of adolescent indicators of behavioral disinhibition on DSM-IV alcohol, tobacco, and illicit drug dependence in young adulthood." Addict Behav **38**(9): 2415-2421.
- Patton, J. H., et al. (1995). "Factor structure of the Barratt impulsiveness scale." J Clin Psychol **51**(6): 768-774.
- Pearce, J. W. (2007). "PsychoPy—Psychophysics software in Python." Journal of Neuroscience Methods **162**(1–2): 8-13.
- Penick, E. C., et al. (1994). "Co-morbidity of lifetime psychiatric disorder among male alcoholic patients." Alcohol Clin Exp Res **18**(6): 1289-1293.
- Powell, B. J., et al. (1982). "Prevalence of additional psychiatric syndromes among male alcoholics." J Clin Psychiatry **43**(10): 404-407.
- Regier, D. A., et al. (1990). "Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study." Jama **264**(19): 2511-2518.
- Reich, T., et al. (1998). "Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence." Am J Med Genet **81**(3): 207-215.
- Robert-Koch-Institut (2012). "Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010"."
- Roerecke, M. and J. Rehm (2013). "Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis." Addiction.
- Rota, G., et al. (2009). "Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing." Hum Brain Mapp **30**(5): 1605-1614.
- Ruiz, S., et al. (2013). "Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia." Hum Brain Mapp **34**(1): 200-212.
- Rumpf, H.-J., et al. (2000). "Inanspruchnahme suchtspezifischer Hilfen von Alkoholabhängigen und -mißbrauchern: Ergebnisse der TACOS-Bevölkerungsstudie."

SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice **46**(1): 9-17.

Saivin, S., et al. (1998). "Clinical pharmacokinetics of acamprosate." Clin Pharmacokinet **35**(5): 331-345.

Schmidt, K. H. M., P. (1992). "Wortschatztest (WST)."

Schneekloth, T. D., et al. (2012). "Alcohol craving as a predictor of relapse." Am J Addict **21 Suppl 1**: S20-26.

Schneider, F. (2007). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie mit 24 Tabellen. Heidelberg, Springer.

Schweinsburg, A. D., et al. (2010). "A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers." Alcohol **44**(1): 111-117.

Schwenkmezger, P. and V. Hodapp (1991). "[A questionnaire for assessing anger and expression of anger]." Z Klin Psychol Psychopathol Psychother **39**(1): 63-68.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2003). "The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care."

Shen, Y. C., et al. (1997). "Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism." Alcohol Clin Exp Res **21**(7): 1272-1277.

Sigvardsson, S., et al. (1996). "Replication of the Stockholm Adoption Study of alcoholism. Confirmatory cross-fostering analysis." Arch Gen Psychiatry **53**(8): 681-687.

Singer, M. V. and K. Agarwal-Kozlowski (2005). Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Heidelberg, Springer.

Snyder, S. M. and J. R. Hall (2006). "A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder." J Clin Neurophysiol **23**(5): 440-455.

Soyka, M., et al. (2003). "Prospektive Untersuchung zur Effizienz der ambulanten Entwöhnungstherapie bei alkoholabhängigen Patienten." Der Nervenarzt **74**(3): 226-234.

Statistisches Bundesamt. (2012). "Todesursachen in Deutschland 2011."

Statistisches Bundesamt (2013). "Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)."

Talairach, J. and P. Tournoux (1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System, Thieme Medical Pub.

Tan, G., et al. (2009). "Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy." Clin EEG Neurosci **40**(3): 173-179.

Tapert, S. F., et al. (2004). "fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women." Addict Behav **29**(1): 33-50.

Tapert, S. F., et al. (2003). "Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder." Arch Gen Psychiatry **60**(7): 727-735.

Tölle, R., et al. (2006). Psychiatrie einschließlich Psychotherapie ; mit 11 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]. Berlin ; Heidelberg ; New York, Springer.

Trepel, M. (2012). Neuroanatomie Struktur und Funktion. München, Elsevier.

United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. (2007). The Surgeon General's call to action to prevent and reduce underage drinking. Rockville, MD, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General.

van Dongen-Boomsma, M., et al. (2013). "A randomized placebo-controlled trial of electroencephalographic (EEG) neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." J Clin Psychiatry **74**(8): 821-827.

Weber, B., et al. (1999). "Katamnestische Untersuchung stationär entgifteter Alkoholiker in einer großstädtischen und einer kleinstädtisch-ländlichen Stichprobe." Wiener Zeitschrift für Suchtforschung **22**(1): 11-20.

Weiskopf, N., et al. (2005). "Single-shot compensation of image distortions and BOLD contrast optimization using multi-echo EPI for real-time fMRI." Neuroimage **24**(4): 1068-1079.

Witkiewitz, K., et al. (2012). "Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility." Ther Clin Risk Manag **8**: 45-53.

World Medical Association (2000). "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." Jama **284**(23): 3043-3045.

Wrase, J., et al. (2002). "Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics." Eur Psychiatry **17**(5): 287-291.

Wrase, J., et al. (2007). "Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics." Neuroimage **35**(2): 787-794.

Yoo, S. S. and F. A. Jolesz (2002). "Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task." Neuroreport **13**(11): 1377-1381.

Zhu, X. H., et al. (1998). "Simultaneous oxygenation and perfusion imaging study of functional activity in primary visual cortex at different visual stimulation frequency: quantitative correlation between BOLD and CBF changes." Magn Reson Med **40**(5): 703-711.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 3-1: Bilderabfolge bei der ersten funktionellen Messung	28
Abb. 3-2: Bilderabfolge bei den vier Neurofeedback-Durchgängen	28
Abb. 3-3: Simultane Präsentation alkoholassoziierter Bilder und Neurofeedback in Form eines Balkendiagramms	29
Abb. 4-1: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient A vor dem real-time Training...	35
Abb. 4-2: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	35
Abb. 4-3: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	36
Abb. 4-4: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	36
Abb. 4-5: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient A im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	36
Abb. 4-6: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient B vor dem real-time Training...	37
Abb. 4-7: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	37
Abb. 4-8: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	37
Abb. 4-9: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	38
Abb. 4-10: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient B im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	38
Abb. 4-11: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient C vor dem real-time Training	38
Abb. 4-12: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	39
Abb. 4-13: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	39
Abb. 4-14: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	39
Abb. 4-15: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient C im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	40
Abb. 4-16: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient D vor dem real-time Training	40
Abb. 4-17: Craving-assozierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	40

Abb. 4-18: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	41
Abb. 4-19: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	41
Abb. 4-20: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient D im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	41
Abb. 4-21: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E vor dem real-time Training.	42
Abb. 4-22: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im ersten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	42
Abb. 4-23: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im zweiten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	42
Abb. 4-24: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im dritten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	43
Abb. 4-25: Craving-assoziierte BOLD-Reaktionen bei Patient E im vierten Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer	43
Abb. 4-26: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten	44
Abb. 4-27: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten	45
Abb. 4-28: Vergleich viertes Neurofeedback vs. erste funktionelle Messung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder	46
Abb. 4-29: : Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden.....	47
Abb. 4-30: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden.....	48
Abb. 4-31: Vergleich viertes Neurofeedback vs. erste funktionelle Messung bei gesunden Probanden (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder	49
Abb. 4-32: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Sham-Feedback.....	51
Abb. 4-33: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Sham-Feedback.....	52
Abb. 4-34: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit Sham-Feedback	53
Abbildung 4-35: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit Sham-Feedback	54
Abb. 4-36: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit echtem Feedback und Patienten mit Sham-Feedback.....	55
Abb. 4-37: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit echtem Feedback und Patienten mit Sham-Feedback.....	56

Abb. 4-38: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit echtem Feedback und gesunden Probanden mit Sham-Feedback.....57

Abb. 4-39: Relative Anzahl der aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei gesunden Probanden mit echtem Feedback und gesunden Probanden mit Sham-Feedback.....58

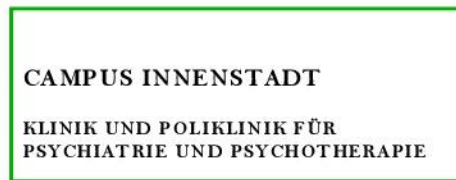
9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BOLD-Reaktion alkohol-assoziierte vs. neutral Bilder Vergleich 4. Neurofeedback-Durchgang im Vergleich zum Localizer bei Patienten.....46

Tabelle 2: BOLD-Reaktion alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder beim Vergleich des 4. Neurofeedback-Durchgangs mit dem Localizer bei gesunden Probanden.....49

10 Anhang

1. Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung



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, 13.11.2014

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: 260 914 060, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 815 536 017

° 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 abubrechen.

Ablauf der Untersuchung:

- 1 *Strukturelle MRT Aufnahme:* Dabei handelt es sich um eine genaue Aufnahme von ihrem Gehirn (ca. 10 min). In dieser Zeit sollten Sie sich möglichst wenig bewegen; ansonsten haben Sie keine Aufgabe.
- 2 Es werden Ihnen neutrale und 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 beigegefügte 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

11 Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Oliver Pogarell für die Möglichkeit unter seiner Leitung meine Doktorarbeit zu schreiben und einen Beitrag zur Forschung auf einem hochinteressanten Feld leisten zu können.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Betreuerin PD Dr. Susanne Karch. Ihre zahlreichen Ratschläge, Hilfestellungen und schnellen Korrekturen waren zu jeder Zeit ein unentbehrlicher Baustein zur Entstehung dieser Arbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Michael Kupka und Boris Rauchmann, die mich an vielen und langen Sonntagnachmittagen bei den MRT-Messungen unterstützt haben.

Dr. Marco Paolini und Dr. Daniel Keeser gilt ein Dank für viele Ratschläge vor allem was die technische Durchführung der Studie betraf.

Bei allen Probanden und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken. Ihre Bereitschaft und Motivation bilden erst die Grundlage für Studien wie diese.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Sie ermöglichten mir erst das Studium und meinen kompletten bisherigen Werdegang. Auch in schwierigen Phasen weiß ich, dass ich in ihnen immer einen sicheren Rückhalt und Unterstützung finde.

12 Eidesstattliche Versicherung

Hümmer, Sebastian

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

„Neurofeedback mit Hilfe von real-time fMRT bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit“

selbständig 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

Ort, Datum

Unterschrift