

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

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Neurofeedback und psychotherapeutische Intervention
bei Tabakabhängigkeit:
Einfluss des Therapieerfolgs auf die neurobiologischen Korrelate**

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



vorgelegt von
Arne Reckenfelderbäumer

aus
Berlin

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter:	PD Dr. Franziska Dorn Prof. Dr. Michael Soyka
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	31.01.2019

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Neurofeedback und psychotherapeutische Intervention bei Tabakabhängigkeit: Einfluss des Therapieerfolgs auf die neurobiologischen Korrelate	1
1 EINLEITUNG	8
1.1 Tabakabhängigkeit	8
1.1.1 Epidemiologie des Rauchens	8
1.1.2 Tabakassoziierte Gesundheitsschäden	8
1.1.3 Volkswirtschaftliche Bedeutung	9
1.1.4 Definition der Abhängigkeit	9
1.1.5 Entstehung der Tabakabhängigkeit	10
1.1.6 Etablierte Therapieverfahren zur Raucherentwöhnung	11
1.2 Funktionelle Bildgebung bei Tabakabhängigkeit	12
1.2.1 Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)	13
1.2.2 Dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)	13
1.2.3 Insula	14
1.2.4 Orbitofrontaler Cortex (OFC)	15
1.3 Neurofeedback	16
1.3.1 Definition	16
1.3.2 Grundlage	16
1.3.3 Neurofeedback mit Hilfe von fMRT versus Elektroenzephalografie (EEG)	17
1.3.4 Neurofeedback mittels real-time fMRT	17
1.3.4.1 Klinische Anwendungsmöglichkeiten	18
1.3.4.2 Neurofeedback bei Tabakabhängigkeit	20
2 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	22
I. Patienten mit Tabakabhängigkeit können das Craving durch real-time fMRT Neurofeedback-Training reduzieren.	22
II. Patienten, die nach 6 Monaten weiterhin rauchfrei waren bzw. den Zigarettenkonsum reduziert haben, konnten die neuronale Aktivität in den suchtassoziierten Hirnregionen stärker reduzieren als Patienten, die nach 6 Monaten rückfällig geworden sind.	22
III. Real-time fMRT Neurofeedback-Training stellt bei der Behandlung tabakabhängiger Patienten eine effektive Ergänzung zu den etablierten Therapieoptionen dar.	22
3 MATERIAL UND METHODEN	23

3.1	Beschreibung der Stichprobe	23
3.1.1	Einschlusskriterien.....	23
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	24
3.2	Ablauf der Untersuchung	24
3.2.1	Rauchfrei Programm	24
3.2.2	Versuchsaufbau des Neurofeedback-Trainings	25
3.3	Untersuchungsmethoden	26
3.3.1	Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)	26
3.3.1.1	fMRT Datenerhebung	27
3.3.2	Neurofeedback	27
3.3.3	Präsentation der Bilder	28
3.3.4	Psychometrische Untersuchung.....	29
3.4	Auswertung.....	31
3.4.1	Analyse der MRT-Daten	31
3.4.2	Statistische Auswertung	32
4	ERGEBNISSE	33
4.1	Deskription Erfolgsgruppe und Rückfallgruppe	33
4.2	Ergebnisse des Neurofeedback-Trainings	35
4.2.1	Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten der Stopp- / Reduktion-Gruppe und der Rückfallgruppe	35
4.2.2	Funktionelle MRT – Ergebnisse der Patienten.....	36
4.2.2.1	Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am ersten Messtag bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben	36
4.2.2.2	Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am zweiten Messtag bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.....	37
4.2.2.3	Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am dritten Messtag bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben	39
4.2.2.4	Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am ersten Messtag bei Patienten, die rückfällig geworden sind.....	40
4.2.2.5	Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am zweiten Messtag bei Patienten, die rückfällig geworden sind	42
4.2.2.6	Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am dritten Messtag bei Patienten, die rückfällig geworden sind	43
4.2.2.7	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 1	45
4.2.2.8	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim zweiten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 1	47

4.2.2.9	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim dritten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 1	48
4.2.2.10	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 2	50
4.2.2.11	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim zweiten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 2	52
4.2.2.12	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim dritten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 2	54
4.2.2.13	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 3	56
4.2.2.14	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim zweiten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 3	58
4.2.2.15	Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim dritten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 3	60
4.3.	Synoptische Darstellung der Ergebnisse	61
5	DISKUSSION	64
5.1	Diskussion der Ergebnisse	64
5.1.1	Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt oder reduziert haben (Erfolgsgruppe)	64
5.1.2	Patienten, die rückfällig geworden sind (Rückfallgruppe)	66
5.1.3	Vergleich der Erfolgs- und der Rückfallgruppe	66
5.2	Craving	67
5.3	Limitationen der Studie	67
5.4	Ausblick.....	68
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	70
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	78
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	80
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	85
11	ANHANG.....	87
	• Checkliste zur Probandenrekrutierung	87

- Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung 87
- Fragebogen zu soziodemographischen Daten 87

12 CURRICULUM VITAE..... 101

13 DANKSAGUNG 102

14 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG..... 103

Neurofeedback und psychotherapeutische Intervention bei
Tabakabhängigkeit: Einfluss des Therapieerfolgs auf die neurobiologischen
Korrelate 103

1 Einleitung

Rauchen stellt einen wichtigen Risikofaktor für eine Vielzahl an Erkrankungen dar, insbesondere für Tumorerkrankungen, Atemwegserkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General., 2014). Heute gilt Rauchen damit in den Industrienationen als bedeutendstes individuelles und vermeidbares Gesundheitsrisiko und als führende Ursache vorzeitiger Sterblichkeit (Mons, 2011). Die durch das Rauchen verursachten Todes- und Krankheitsfälle führen zu einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitswesen und die Volkswirtschaft (Effertz, 2015). Diese Tatsachen unterstreichen die Bedeutung einer effizienten Behandlung der Tabakabhängigkeit.

Die Tabakabhängigkeit entsteht durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren und beinhaltet eine physische und psychische Komponente (Schaller et al., 2008). Im Rahmen eines Abhängigkeitssyndroms kommt es häufig zu einem starken Substanzverlangen, welches als „Craving“ bezeichnet wird. Dieses Craving kann nach einem Rauchstopp einen robusten Prädiktor für einen Rückfall darstellen (Killen & Fortmann, 1997).

1.1 Tabakabhängigkeit

1.1.1 Epidemiologie des Rauchens

Schätzungen zufolge rauchen weltweit mehr als 1,3 Milliarden Menschen (Jha et al., 2015). Auch wenn sich in einigen Ländern der Zigarettenkonsum verringert hat, steigt der weltweite Zigarettenkonsum stetig an. Geschätzt könnte sich der Anteil der Raucher bis zum Jahre 2050 auf bis zu 2,2 Milliarden Menschen erhöhen (Eriksen et al., 2015). In Deutschland rauchte 2013 laut Mikrozensus ca. jeder Vierte (24,5%) der Gesamtbevölkerung im Alter von über 15 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2013).

1.1.2 Tabakassoziierte Gesundheitsschäden

Tabakkonsum verursacht jährlich den Tod von ca. 5 Millionen Menschen weltweit (Jha et al., 2015). Während in Deutschland im Jahr 2007 insgesamt 106 623 Todesfälle auf das Rauchen zurückzuführen waren (Mons, 2011), stieg die Zahl der tabakbedingten Todesfälle im Jahr 2013 auf rund 121 000 Menschen an. Die im Vergleich zu 2007 deutlich höhere Zahl ist darauf zurückzuführen, dass erstmals auch Todesfälle von Darm- und Leberkrebs, Typ 2 Diabetes und Tuberkulose berücksichtigt wurden (Pötschke-Langer et al., 2015).

Krebserkrankungen sind für den größten Anteil der tabakbedingten Todesfälle verantwortlich – 52% bei den Männern und rund 41% bei den Frauen (Pötschke-Langer et al., 2015). Rauchen verursacht u.a. Krebserkrankungen von Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Pankreas, Larynx, Harnblase, Niere und Blut (Boyle, 1997) und gilt als Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs, so dass rund 80% aller Todesfälle durch Bronchialkarzinome in Deutschland auf das Rauchen zurückzuführen sind (Pötschke-Langer et al., 2015). Außerdem steht Rauchen u.a. in direktem Zusammenhang mit ischämischer Herzkrankheit, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), Schlaganfällen, Pneumonien und Aortenaneurysmata (Boyle, 1997). Das Risiko eines Rauchers an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken oder einen Schlaganfall zu erleiden ist doppelt bis vier Mal so hoch wie für Nichtraucher (United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General., 2014).

1.1.3 Volkswirtschaftliche Bedeutung

Die durch das Rauchen verursachten Todes- und Krankheitsfälle führen zu einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitswesen und die Volkswirtschaft. Rechnet man die direkten Kosten (Arzneimittel sowie medizinische Dienstleistungen wie Operationen und Rehabilitationsmaßnahmen) von 25,41 Mrd. Euro und die indirekten Kosten (Verluste, die der Volkswirtschaft durch das tabakbedingte vorzeitige Ausscheiden aus der Berufswelt entstehen) von 53,68 Mrd. Euro zusammen, ergeben sich allein in Deutschland jährlich Kosten von insgesamt 79,09 Mrd. Euro (Effertz, 2015).

1.1.4 Definition der Abhängigkeit

Durch die beiden diagnostischen Klassifikationssysteme ICD 10 (Mombour et al., 1991) und DSM-5 (Falkai & American Psychiatric Association, 2015) ist es möglich ein Abhängigkeitssyndrom anhand von differenzierten Kriterien zu diagnostizieren. Laut ICD 10 besteht eine Tabakabhängigkeit, wenn mindestens drei von sechs Kriterien gemeinsam auftreten: Ein starker Konsumwunsch bzw. –zwang (Craving); unkontrollierter Konsum; Toleranzentwicklung; Konsum trotz negativer körperlicher Folgen; Veränderung des Lebensrhythmus zwecks Beschaffung, Konsum und Erholung von Konsum; Entzugssymptome infolge eines Konsumstopps oder Reduzierung (Mombour et al., 1991; Viariso, 2015).

Um eine Aussage über den Schweregrad der Nikotinabhängigkeit zu machen hat sich der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit bewährt (Heatherton et al., 1991). Der Test erfasst unter anderem das morgendliche Craving (Rauchkonsum innerhalb von 5, 30 oder 60 Minuten nach dem Aufstehen) und die Zahl der Zigaretten/pro Tag (>10, >20, >30). Diese beiden Items gelten als stabilste Prädiktoren der Stärke der Abhängigkeit (Batra, 2000).

1.1.5 Entstehung der Tabakabhängigkeit

Die Entstehung der Tabakabhängigkeit ist multifaktoriell bedingt und beinhaltet einen physischen und einen psychischen Aspekt. Tabakrauch enthält etwa 4500 verschiedene Inhaltsstoffe, jedoch spielt das Nikotin bei der Entwicklung der Tabakabhängigkeit die entscheidende Rolle (Henningfield et al., 1985; Le Foll & Goldberg, 2006). Nikotin aktiviert u.a. nikotinerge Acetylcholinrezeptoren auf dopaminergen Neuronen im ventralen tegmental Areal und stimuliert dadurch die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens, welcher zum Belohnungssystem des Gehirns gehört. Dieser Vorgang stellt einen wichtigen Schritt bei der Entstehung der Tabakabhängigkeit dar. Zusätzlich spielen auch der präfrontale Cortex, die Amygdala und der Hippocampus eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Tabakabhängigkeit. Diese Hirnregionen modulieren u.a. über die Neurotransmitter Glutamat und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) die Motivation Drogen zu konsumieren, den Einfluss von drogenassoziierten Hinweisreizen und das Suchtgedächtnis (Le Foll & George, 2007). Ein weiteres Problem stellt die Toleranzentwicklung bei wiederholter Nikotinexposition dar. Es kommt zu einer Desensibilisierung und konsekutiv zu einer Zunahme an Nikotinrezeptoren. Man vermutet, dass Nikotinrezeptoren, welche von einem desensibilisierten Status in einen ansprechbaren Status wechseln, für das Craving und die Entzugssymptome verantwortlich sind (Benowitz, 2009). Um weiterhin eine ausreichende Wirkung von Nikotin zu erzielen und um Entzugssymptome zu vermeiden, sind in der Folge immer größere Mengen an Nikotin notwendig (Schaller et al., 2008).

Bei einem Rauchstopp treten klassische Entzugerscheinungen wie leichte Erregbarkeit und Ruhelosigkeit, Konzentrationsschwäche, Angstgefühl, Hungergefühl und Gewichtszunahme, Schlafstörungen und Schläfrigkeit sowie heftiges Verlangen nach Zigaretten (Craving) auf (Haustein & Groneberg, 2008). Die Tabakabhängigkeit wird also sowohl durch die angenehme Wirkung des Nikotins, als auch durch die Entzugssymptome, welche durch Tabakkonsum verhindert werden können, unterhalten (Prochaska & Benowitz, 2016).

Außerdem geht man davon aus, dass Konditionierungsprozesse stattfinden, bei denen Raucher bestimmte Empfindungen während des Rauchens, Gefühle, Situationen oder Umgebungsfaktoren mit dem belohnenden Effekt des Nikotins assoziieren (Benowitz, 2008). Dies trägt zur psychischen Abhängigkeit bei. Diese Empfindungen, Gefühle oder Situation können dann wiederum starke Hinweisreize (Cues) für das Rauchen darstellen und zum anhaltenden Nikotinkonsum beitragen (Prochaska & Benowitz, 2016). Anders als die Entzugssymptome, welche 48 Stunden nach dem Rauchstopp ihren Höhepunkt erreichen und spätestens 6 Monate nach dem Rauchstopp vollständig sistieren (Le Foll & George, 2007), bleibt die Konditionierung über Jahre hinweg beste-

hen und spielt dadurch eine wichtige Rolle bei einem Rückfall nach erfolgreichem Rauchstopp (Benowitz, 2009).

1.1.6 Etablierte Therapieverfahren zur Raucherentwöhnung

Bisher werden neben der medikamentösen Behandlung mehrere unterschiedliche nichtmedikamentöse Methoden zur Raucherentwöhnung genutzt, darunter u.a. die psychotherapeutische Gruppentherapie, Hypnose und Akupunktur. Die Wirksamkeit der psychotherapeutischen Gruppentherapie wird besonders von Suchtexperten und Psychiatern als positiv beurteilt und konnte durch mehrere klinische Studien bzw. Metaanalysen oder systematische Reviews belegt werden (Bakkevig et al., 2000; Haustein & Groneberg, 2008; Stead et al., 2005). Dagegen liegen zur Wirksamkeit von vielen anderen nichtmedikamentösen Behandlungen (z.B. Hypnose, Akupunktur) keine sicheren bzw. negative Studienergebnisse vor (Green et al., 2000; White et al., 2006).

Bei der medikamentösen Behandlung von Rauchern ist neben Nikotinersatzpräparaten und Bupropion vor allem Vareniclin hervorzuheben. Allen medikamentösen Verfahren konnte eine gute Wirksamkeit im Rahmen der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen werden (Garrison & Dugan, 2009; Hurt et al., 1997; Silagy et al., 1994), wobei Vareniclin von den zuvor genannten Verfahren am effektivsten in der Raucherentwöhnung zu sein scheint (Anthenelli et al., 2016). Allerdings besteht bei der medikamentösen Behandlung die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen. Bei Nikotinersatzpräparaten kann es beispielsweise zu Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen, aber auch zu kardiovaskulären Reaktionen wie Tachykardie, Angina pectoris oder Myokardinfarkt kommen (Haustein & Groneberg, 2008). Unter einer Therapie mit Bupropion oder Vareniclin kommt es sehr häufig zu Schlaflosigkeit. Außerdem können Bupropion und Vareniclin schwerwiegende Nebenwirkungen wie Depression, suizidale Gedanken bzw. suizidales Verhalten hervorrufen (Haustein & Groneberg, 2008; Rote Liste, 2017). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer Kombination von Pharmakotherapie (Nikotinersatztherapie (NRT), Bupropion oder Vareniclin) und Verhaltenstherapie die Erfolgsrate bezüglich der Raucherentwöhnung höher ist, als wenn eine der beiden Therapieformen alleine angewendet wird (Stead et al., 2016).

Das „Rauchfrei Programm“ des Instituts für Therapieforschung (IFT) ist ein Gruppenprogramm mit verhaltenstherapeutischem Konzept, welches oft in Kombination mit einer Medikation angewendet wird. Im Jahr 2014 erhielten rund 30% der Teilnehmer begleitend eine Pharmakotherapie (NRT, Bupropion). Am Kursende lag die Abstinenzquote bei 53% (Intention to Treat Analyse (ITT), nicht erreichte Personen werden als Raucher gewertet), ein Jahr nach Kursende waren noch 31% (ITT) der Teilnehmer abstinent (Ofner & Kröger, 2015).

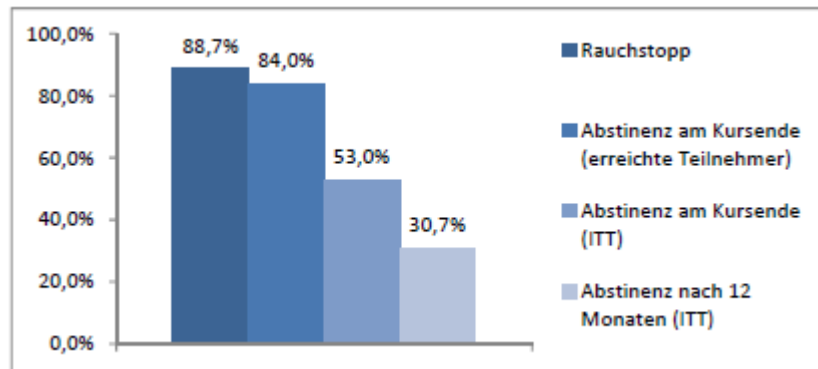


Abb. 1-1: Rauchstopp- und Abstinenzquote direkt am und 12 Monate nach Kursende

Quelle: Das Rauchfrei Programm - Jahresbericht 2015, mit freundlicher Genehmigung von (Ofner & Kröger, 2015)

1.2 Funktionelle Bildgebung bei Tabakabhängigkeit

Mehrere fMRT-Untersuchungen haben während der Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen sowohl die Aktivierung bestimmter Hirnareale, als auch die Korrelation zwischen Hirnaktivität und Craving (Cue-induced Craving) untersucht (Brody et al., 2007; Hartwell et al., 2011; Hayashi et al., 2013).

Während der Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen kommt es u.a. zu einer Aktivierung des anterioren cingulären Cortex (ACC) (Brody et al., 2004; Hartwell et al., 2011), des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) (Hayashi et al., 2013; McBride et al., 2006) und der Insula (Brody et al., 2002; Li et al., 2013). Darüber hinaus sind beim Cue-induced Craving der orbitofrontale Cortex (OFC) (Hartwell et al., 2011), die Amygdala, der Hippocampus und der Thalamus beteiligt (Due et al., 2002).

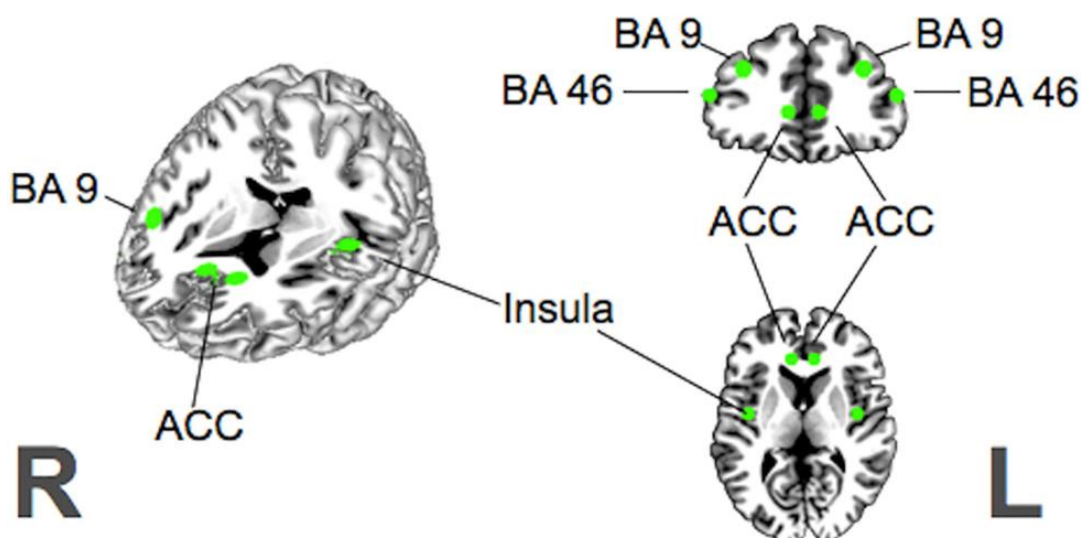


Abb. 1-2: Suchtassoziierte Hirnregionen.

Die Brodmann-Areale 9 und 46 entsprechen dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC)

Quelle: (Karch et al., 2015); mit freundlicher Genehmigung von PLoS ONE

1.2.1 Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) ist Bestandteil des präfrontalen Cortex und des limbischen Systems und umfasst die Brodmann-Areale 24 und 32. Der ACC ist sowohl bei kognitiven als auch bei emotionalen Prozessen beteiligt, welche mit zwei unterschiedlichen Bereichen - dem dorsalen kognitiven Anteil des ACC und dem rostral-ventralen affektiven Anteil des ACC - verarbeitet werden (Bush et al., 2000). Der dorsale kognitive Anteil des ACC hat Verbindungen zu dem lateralen präfrontalen Cortex (BA 9; 46), dem parietalen Cortex (BA 7) und motorischen Hirnarealen (Karch et al., 2010). Im Gegensatz dazu hat der affektive Bereich Verbindungen zur Amygdala, zum Nucleus accumbens, zum Hypothalamus, zur anterioren Insula, zum orbitofrontalen Cortex und zum Hippocampus (Devinsky et al., 1995).

Der ACC spielt eine wichtige Rolle beim Craving. In einer funktionellen MRT-Studie von Brody et al. (2007) mit 42 tabakabhängigen Rauchern wurde die Aktivierung von Hirnregionen während drei verschiedenen Versuchsbedingungen getestet: Aufgabe der Probanden war dabei (1) das Craving während der Präsentation von tabakassoziierten Bildern zuzulassen, (2) zu versuchen dem Craving zu widerstehen. Daneben wurden den Patienten (3) neutrale Bilder präsentiert. Bei dem Versuch dem Craving, während der Präsentation der tabakassoziierten Bilder zu widerstehen, kam es im Vergleich zu den anderen Versuchsbedingungen unter anderem zu einer erhöhten Aktivierung im dorsalen ACC (Brody et al., 2007).

Eine ähnliche funktionelle MRT-Studie von Hartwell et al. (2011) mit 32 nikotinabhängigen Rauchern konnte ebenfalls eine erhöhte Beteiligung des ACC bei der Präsentation von tabakassoziierten Bildern im Vergleich zur Präsentation von neutralen Bildern nachweisen. Allerdings machte es in dieser Studie keinen Unterschied, ob die Patienten versuchten dem Craving zu widerstehen oder ob sie es zuließen. Das legt die Vermutung nahe, dass der Versuch dem Craving zu widerstehen auch mit einem gewissen Grad an Craving einhergeht (Hartwell et al., 2011).

Diese und andere Studien (Due et al., 2002; McBride et al., 2006) weisen auf die besondere Bedeutung des ACC bei Craving und Tabakabhängigkeit hin.

1.2.2 Dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)

Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) ist ein funktionelles Hirnareal, welches die Brodmann-Areale 9 und 46 umfasst. Er ist u.a. bei höheren kognitiven Funktionen beteiligt, so kommt dem DLPFC bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen eine besondere Bedeutung zu (Schneider & Fink, 2013). Auch bei der kognitiven Flexibilität ist der DLPFC beteiligt (Eslinger & Grattan, 1993).

Neben anderen Studien konnten McBride und Kollegen (2006) einen Zusammenhang zwischen Craving und einer Aktivierung des DLPFC zeigen. An dieser funktionellen

MRT-Untersuchung nahmen insgesamt 20 Raucher teil. Die Teilnehmer wurden in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen bekamen neutrale und tabakassoziierte Filme präsentiert, jedoch wurde einer Gruppe das Rauchen unmittelbar nach der Präsentation der Filme in Aussicht gestellt, während die andere Gruppe erst 4 Stunden nach dem Versuch rauchen durfte. Die Versuchsteilnehmer der Gruppe, denen unmittelbar nach dem Versuch das Rauchen erlaubt wurde, zeigten u.a. signifikant höhere Aktivität im DLPFC. In dieser Gruppe bestand außerdem eine positive Korrelation zwischen Craving und der Aktivierung im DLPFC (McBride et al., 2006).

Auch Hayashi et al. (2013) konnten zeigen, dass das Craving in Zusammenhang mit tabakassoziierten Hinweisreizen deutlich ansteigt, wenn den Versuchsteilnehmern das Rauchen bereits unmittelbar nach der Untersuchung in Aussicht gestellt wurde, als wenn es ihnen erst 4 Stunden später erlaubt war. Um den kausalen Zusammenhang zwischen erhöhter Aktivität im DLPFC und Craving zu testen, wurde eine transkranielle Magnetstimulation benutzt, um den DLPFC während der Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen zu inaktivieren, wodurch ein Anstieg des Cravings verhindert werden konnte. Weiterhin konnte diese Studie zeigen, wie die Inaktivierung des DLPFC das Craving durch Modulation von anderen Hirnregionen (orbitofrontaler Cortex, ACC, Striatum) reduziert (Hayashi et al., 2013).

1.2.3 Insula

Die Insula hat u.a. Verbindungen zum ACC, DLPFC, Amygdala, Hypothalamus, Thalamus sowie zu Regionen des Temporal- und Parietallappens. Dementsprechend ist die Insula an einer Vielzahl von sensorischen und kognitiven Prozessen beteiligt, darunter z.B. Integration der Wahrnehmung, soziale Interaktion, Empathie und Schmerzverarbeitung. Die Insula spielt aber auch eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von psychiatrischen Störungsbildern wie z.B. bei Angststörungen, Schizophrenie und Zwangsstörungen (Janeš, 2015).

Die Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen Drogenabhängigkeit und Dysfunktion der Insula besteht, wurde durch eine Studie unterstützt, welche nachweisen konnte, dass kokainabhängige Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Reduktion von grauer Substanz in der Insula aufwiesen (Franklin et al., 2002).

Eine Studie von Naqvi et al. (2007), in der die Auswirkungen einer Schädigung der Insula bei abhängigen Rauchern untersucht wurde, konnte zeigen, dass die Insula eine wichtige Rolle beim Craving und der Aufrechterhaltung der Tabakabhängigkeit spielt. Es wurden zwei verschiedene Gruppen bezüglich ihres Rauchverhaltens nach einer Hirnläsion verglichen. In der einen Gruppe befanden sich Raucher mit einer Läsion der Insula, in der anderen Gruppe befanden sich Raucher mit einer Läsion einer anderen Hirnregion. Bei Patienten, die eine Läsion im Bereich der Insula aufwiesen war die

Wahrscheinlichkeit für eine Regression der Tabakabhängigkeit höher. In dieser Gruppe gab es mehr Patienten, die das Rauchen unmittelbar nach der Läsion aufgaben, denen das Aufhören leichter fiel, die rückfallsfrei blieben und die nach der Hirnverletzung keinen Drang zum Rauchen verspürten (Naqvi et al., 2007).

Auch eine Studie von Janes und Kollegen (2010) konnte die Relevanz der Insula bei Tabakabhängigkeit belegen. Nikotinabhängige Raucher, die während einer Entwöhnungstherapie rückfällig wurden, zeigten zuvor beim Lesen von tabakassoziierten Worten signifikant stärkere Aktivierung in der Insula und dem dorsalen ACC, als Raucher die während der Entwöhnungstherapie nicht rückfällig wurden (Janes et al., 2010).

1.2.4 Orbitofrontaler Cortex (OFC)

Der OFC spielt u.a. eine zentrale Rolle bei der Sinnesverarbeitung, der Modulation von autonomen Reaktionen und der Entscheidungsfindung (Kringelbach, 2005). Im OFC werden daneben Belohnungsempfindung und emotionaler Wert von primären Verstärkern wie z.B. Geschmack, Berührung oder auch Gesichtsausdrücken repräsentiert. Der OFC ermöglicht es zusätzlich diese Belohnungsempfindung und Emotionen auch mit anderen Stimuli, wie beispielsweise Drogen zu verknüpfen (Rolls & Grabenhorst, 2008). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass der OFC einen besonderen Einfluss auf Verhaltensweisen bei Abhängigkeitserkrankungen hat. Dazu zählen das Craving (Grant et al., 1996), die Belohnungsantizipation hinsichtlich des Drogenkonsums und eine mögliche Beeinträchtigung des Urteilsvermögens im Hinblick auf Entscheidungen, die mit Drogenkonsum in Verbindung stehen (Grant et al., 2000). Es wird angenommen, dass der OFC durch seine Verbindung mit dem sensorischen und limbischen System eine entscheidende Funktion in der Verarbeitung von suchtasoziierten Hinweisreizen ausübt und dadurch die Motivation Drogen zu konsumieren beeinflusst (London et al., 2000). Brody et al. (2002) konnten nachweisen, dass es bei der Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Hinweisreizen, auch zu einer Aktivierung des OFC kommt und diese Aktivierung mit der Intensität des Cravings korreliert (Brody et al., 2002).

Hirnregion	Funktion
Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)	Beteiligung u.a. bei Konflikt-, Fehler- und Belohnungsverarbeitung, Motivation, Craving (Brody et al., 2007; Bush et al., 2000; Hartwell et al., 2011)
Dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)	Beteiligung u.a. bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen, kognitiver Flexibilität, Craving (Eslinger & Grattan, 1993; Hayashi et al., 2013; McBride et al., 2006; Schneider & Fink, 2013)
Insula	Beteiligung u.a. bei Integration der Wahrnehmung, sozialer Interaktion, Empathie, Schmerzverarbei-

	tung, Craving (Franklin et al., 2002; Janes et al., 2010; Janeš, 2015; Naqvi et al., 2007)
Orbitofrontaler Cortex (OFC)	Beteiligung u.a. bei Sinnesverarbeitung, Modulation von autonomen Reaktionen, Entscheidungsfindung, Belohnungsempfindung, Craving (Brody et al., 2002; Grant et al., 2000; Grant et al., 1996; Kringelbach, 2005)

Tabelle 1-1: Übersicht über die verschiedenen Funktionen der suchtasoziierten Hirnregionen

1.3 Neurofeedback

1.3.1 Definition

Das Neurofeedback ist eine spezielle Form des Biofeedbacks. Der Begriff Biofeedback bezieht sich auf die Rückmeldung körperliche Prozesse, die permanent stattfinden und reguliert werden, aber nicht immer bewusst wahrnehmbar sind (z.B. der Herzschlag) (Haus, 2013). Beim Neurofeedback wird die Gehirnaktivität mittels Elektroenzephalogramm (EEG) oder funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) in Echtzeit analysiert und der Versuchsperson rückgemeldet. Das ermöglicht der Versuchsperson die Selbstregulation zu steigern und eine aktive Modulation der Gehirnaktivität vorzunehmen (Li et al., 2013; N. Weiskopf et al., 2003; Yoo & Jolesz, 2002).

1.3.2 Grundlage

Als Grundlage für das Neurofeedback werden mehrere verschiedene Lerntheorien angenommen, die sich zum Teil überschneiden bzw. kompatibel miteinander sind. Neben der Lerntheorie der operanten Konditionierung werden das motorische Lernen, die Dual-process-Theorie, die Selbstwahrnehmungstheorie, die Global-workspace-Theorie und die Skill-learning-Theorie diskutiert (Sitaram et al., 2017). Da allerdings noch weitere hypothesenbasierte Experimente notwendig sind, um die Validität der einzelnen Theorien zu überprüfen, wird im weiteren Verlauf nur auf die operante Konditionierung als etablierteste lerntheoretische Grundlage zum Neurofeedback eingegangen.

Bei der operanten Konditionierung wird die Auftretenswahrscheinlichkeit eines bestimmten Verhaltens durch eine Belohnung bzw. Bestrafung beeinflusst. Eine positive Verstärkung (angenehmer Reiz) erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Verhalten gezeigt wird ebenso, wie eine negative Verstärkung (Wegfall eines unangenehmen Reizes). Hingegen sinkt die Auftretenswahrscheinlichkeit eines bestimmten Verhaltens, wenn es eine positive Bestrafung (aversiver Reiz, z.B. Schmerz) oder eine negative Bestrafung (Wegfall eines appetitiven Reiz, z.B. Wegnahme von Futter) zur Folge hat (Skinner, 1938).

Bezogen auf das Neurofeedback-Training bedeutet das, dass die Kontrolle über neuronale Aktivität erlangt werden kann, wenn die erwünschte neuronale Reaktion

durch ein entsprechendes Feedback oder eine Belohnung verstärkt wird. Im Gehirn findet dabei eine Verknüpfung zwischen der Modulation der neuronalen Aktivität und der eigenen Handlung statt. Dieser Vorgang stellt die Grundlage dafür dar, eine erfolgreiche Strategie durch ein wiederholtes Neurofeedback-Training in den Alltag zu integrieren.

1.3.3 Neurofeedback mit Hilfe von fMRT versus Elektroenzephalografie (EEG)

Häufig wird Neurofeedback mittels EEG durchgeführt. Das EEG-Feedback erwies sich sowohl in der Neurowissenschaft als auch in der klinischen Anwendung als ein relevantes Instrument. Es ermöglichte die Beziehung zwischen Gehirnaktivität und Verhalten zu untersuchen und wurde beispielsweise bei Patienten mit Epilepsie (Kotchoubey et al., 1997; Strehl et al., 2006) oder als Kommunikationsmöglichkeit für Patienten mit Locked-in-Syndrom (Birbaumer et al., 1999) angewendet (N. Weiskopf, 2012). Auch in der Behandlung von ADHS konnte das EEG-Feedback erfolgreich eingesetzt werden. Eine Meta-Analyse von mehreren randomisierten kontrollierten Studien ergab, dass der Einsatz von EEG-Feedback bei ADHS-Patienten zu einer deutlichen Reduktion von Symptomen führte (Arns et al., 2009).

Die Anwendungsmöglichkeiten des EEG-Feedbacks haben aber auch Grenzen. Es ist beispielsweise nicht möglich die emotionale Verarbeitung oder affektive Störungen zu untersuchen, da subkortikal gelegene Hirnregionen, wie beispielsweise die Amygdala, für das EEG nicht direkt zugänglich sind. Des Weiteren ist die präzise Zuordnung von bestimmten Verhaltenseffekten zu einem definierten Hirnareal, aufgrund der geringen räumlichen Auflösung, nicht möglich (N. Weiskopf, 2012). In diesen und anderen Aspekten weist ein Neurofeedback-Training via real-time funktioneller Magnetresonanztomographie (rt-fMRT) einige Vorteile auf. Zum einen kann mittels fMRT das gesamte Gehirn betrachtet werden und zum anderen bietet es eine wesentlich genauere räumliche Auflösung als ein EEG-Feedback (Sulzer et al., 2013).

Allerdings konnte in aktuellen Neurofeedback-Studien das EEG-Feedback mit fMRT-Neurofeedback erfolgreich kombiniert werden. In einer Studie von Keynan und Kollegen (2016) lernten die Probanden die neuronale Aktivität der Amygdala nur mit Hilfe des EEG-Feedbacks zu reduzieren, nachdem man zuvor das EEG-Signal mit dem räumlich präziseren fMRT kalibriert hatte (Keynan et al., 2016).

1.3.4 Neurofeedback mittels real-time fMRT

Real-time funktionelle Magnetresonanztomographie (rt-fMRT) ermöglicht die simultane Messung und Darstellung von neuronaler Aktivität (Caria et al., 2012). Zunächst werden die funktionellen Bilddaten vom MRT erstellt und an einen PC weitergeleitet. Dort

erfolgt die weitere Verarbeitung und Analyse der Daten, die Aufschluss über die neuronale Aktivität bestimmter Hirnregionen geben. Diese neuronale Aktivierung wird der Versuchsperson in Echtzeit und meist in visueller Form (z.B. mit einem Thermometer) rückgemeldet (Weiskopf et al., 2004). Im Gegensatz zu konventionellen fMRT-Studien, bei denen Einfluss auf das Verhalten genommen wird, um die daraus resultierende neuronale Aktivierung zu untersuchen, wird bei real-time fMRT-Studien untersucht, wie sich Veränderungen der neuronalen Aktivität auf das Verhalten auswirken (N. Weiskopf, 2012).

Cox und Kollegen (1995) führten das erste real-time fMRT-Experiment durch (Cox et al., 1995). Durch die Weiterentwicklung der MRT-Datenakquirierung, der Prozessalgorithmen und der Computerhardware wurde die rt-fMRT in Hinblick auf Sensitivität, Geschwindigkeit und Anwendbarkeit stetig weiterentwickelt (N. Weiskopf, 2012).

Inzwischen konnten mehrere Studien zeigen, dass es durch den Einsatz von real-time fMRT möglich ist, die Kontrolle über die neuronale Aktivität einer bestimmten Hirnregion zu erlernen. Die anatomischen Zielregionen waren z.B. der ACC (deCharms et al., 2005; N. Weiskopf et al., 2003), die Insula (Caria et al., 2007; Caria et al., 2010), der somatosensorische Cortex (Yoo & Jolesz, 2002) oder die Amygdala (Posse et al., 2003). Die erlernte Beeinflussung der neuronalen Aktivität führt ihrerseits wiederum zu Verhaltenseffekten, die spezifisch für die funktionelle Rolle der entsprechenden Hirnregion sind (Sulzer et al., 2013).

So konnte beispielsweise eine kontrollierte Studie von DeCharms et al. (2005) eine Veränderung in der Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit von der ACC-Aktivierung nachweisen. An dieser Studie nahmen 16 gesunde Probanden und 12 Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen teil. In beiden Gruppen führte eine Erhöhung bzw. eine Erniedrigung der neuronalen Aktivität im rostralen ACC zu einer korrespondierenden signifikanten Veränderung der Schmerzwahrnehmung. Bei Kontrollexperimenten mit einem ähnlichen Training, die jedoch kein real-time fMRT Neurofeedback bzw. ein Neurofeedback einer anderen Hirnregion verwendeten, konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden (deCharms et al., 2005).

Diese Studie erbrachte den konzeptionellen Beweis der potentiellen Anwendbarkeit des rt-fMRT Neurofeedbacks in der Behandlung von neurologischen Funktionsstörungen (Stoeckel et al., 2014).

1.3.4.1 Klinische Anwendungsmöglichkeiten

Real-time-fMRT Neurofeedback wurde bereits in mehreren Studien bei Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Störungen eingesetzt. Die Studien umfassten Patienten mit chronischen Schmerzen (deCharms et al., 2005), chronischem Tinnitus (Haller et al., 2010), Parkinson (Subramanian et al., 2011), Depression (Linden et al.,

2012), Schlaganfall (Sitaram et al., 2012), Schizophrenie (Ruiz et al., 2013) oder Abhängigkeitserkrankungen (Karch et al., 2015; Li et al., 2013).

In der bereits zuvor angesprochenen Studie von DeCharms et al. (2005) konnten die Probanden durch den Einsatz von rt-fMRT lernen die Aktivität im rostralen Anteil des ACC (rACC), eine Hirnregion, die im Zusammenhang mit Schmerzwahrnehmung und –regulation steht, zu kontrollieren. Der willentlichen Erhöhung bzw. Reduktion der Aktivität im rACC folgte eine korrespondierende Veränderung der Wahrnehmung des Schmerzes, welcher durch einen thermalen Stimulus provoziert wurde. Dieses Ergebnis konnte durch Kontrollexperimente ohne die Anwendung von rt-fMRT bzw. mit rt-fMRT Neurofeedback aus anderen Hirnregionen nicht erzielt werden. Daneben nahmen auch chronische Schmerzpatienten an der Studie teil und berichteten über eine Verminderung der chronischen Schmerzen nach dem Training (deCharms et al., 2005).

In der von Haller und Kollegen (2010) durchgeführten fMRT-Studie konnten 6 Probanden mit chronischem Tinnitus lernen die auditorische Aktivität willkürlich zu reduzieren, was bei zwei von sechs Probanden zu einer Besserung des Tinnitus führte (Haller et al., 2010).

Der Einsatz von rt-fMRT führte auch bei Parkinson-Patienten zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik. Die Patienten lernten die Aktivität in der supplementär-motorischen Rinde zu erhöhen, außerdem kam es zu einer erhöhten Aktivität in den Basalganglien (Nucleus subthalamicus, Globus pallidus), welche eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit spielen. Bei einer gematchten Kontrollgruppe (Schweregrad, Medikation), die die gleiche Prozedur absolvierte, jedoch ohne dabei ein Feedback über die Aktivität in der supplementär-motorischen Rinde zu erhalten, kam es weder zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik, noch war es dieser Gruppe möglich die Aktivität in der supplementär-motorischen Rinde zu kontrollieren (Subramanian et al., 2011).

In einer kontrollierten rt-fMRT-Studie von Linden et al. (2012) lernten 8 Patienten mit Depression die neuronale Aktivität in Hirnregionen, die in die Generierung von positiven Gefühlen involviert sind (wie z.B. ventrolateraler präfrontaler Cortex, Insula), zu erhöhen. Die klinischen Symptome der Depression, welche mit einer aus 17 Fragen bestehenden Fremdbeurteilungsskala (Hamilton-Skala) gemessen wurden, verbesserten sich signifikant (Linden et al., 2012).

Auch bei an Schizophrenie erkrankten Patienten konnte rt-fMRT erfolgreich eingesetzt werden. In einer Studie von Ruiz und Kollegen (2013) lernten 9 Patienten die hämodynamische Reaktion in der anterioren Insula bewusst zu regulieren, was im Er-

gebnis zu einer Veränderung der Wahrnehmung von Emotionen und zu einer Modulation der neuronalen Konnektivität führte (Ruiz et al., 2013).

Die erste real-time fMRT Neurofeedback-Studie bei Abhängigkeitserkrankungen wurde von Li und Kollegen (2013) durchgeführt. In dieser Studie war es den Rauchern möglich mit Hilfe von real-time fMRT Neurofeedback die neuronale Aktivierung im ACC zu reduzieren und dadurch zeitweise eine subjektive Reduktion des Cravings zu erreichen (siehe unten) (Li et al., 2013).

Die kontrollierte real-time fMRT-Studie von Karch et al. (2015) konnte zeigen, dass alkoholabhängige Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden die neuronale Aktivität in suchtasoziierten Arealen (ACC, DLPFC, Insula) signifikant reduzieren konnten. Zusätzlich erbrachte diese Studie Hinweise darauf, dass dadurch das Craving beeinflusst werden kann (Karch et al., 2015).

In allen genannten Studien war es den Patienten möglich erfolgreich Denk- und Verhaltensprozesse zu modulieren, die im Zusammenhang mit der jeweiligen Störung standen. Real-time-fMRT Neurofeedback könnte sich somit als neue erfolgversprechende Therapieoption erweisen, vor allem bei Erkrankungen mit einem spezifischen neuronalen Aktivitätsmuster. Darüber hinaus stellt real-time-fMRT Neurofeedback einen nicht-invasiven, und im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie, nebenwirkungsärmeren und spezifischeren Ansatz dar (N. Weiskopf, 2012).

1.3.4.2 Neurofeedback bei Tabakabhängigkeit

Verschiedene Studien konnten eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Verlangen zu Rauchen und der neuronalen Aktivität in suchtasoziierten Arealen wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) sowie der Insula nachweisen (Brody et al., 2002; Brody et al., 2007; Hartwell et al., 2011; Hayashi et al., 2013; McBride et al., 2006). Diese Studien stellen die Grundlage für die Anwendung von real-time fMRT Neurofeedback bei Tabakabhängigkeit dar.

Die erste veröffentlichte Studie, die eine Anwendung von real-time fMRT Neurofeedback bei Tabakabhängigkeit untersuchte, wurde von Li und Kollegen (2013) durchgeführt. Zehn tabakabhängigen Rauchern wurden während einer fMRT-Untersuchung tabakassoziierte Hinweisreize präsentiert, um ein Craving zu induzieren. Die Patienten erhielten die Anweisung ihr Craving auf zwei verschiedene Arten zu modifizieren. Das erste Versuchsparadigma (Craving-Reduktion) sah vor, dass die Patienten das Craving über eine Reduktion der neuronalen Aktivierung im ACC verminderten. In einem separaten zweiten Versuchsparadigma (Craving-Resistenz) sollten die Patienten versuchen

die Craving-Resistenz über eine Erhöhung der neuronalen Aktivität im mittleren präfrontalen Cortex (mPFC) zu erhöhen.

Während des Craving-Reduktions-Paradigmas waren die Patienten in der Lage, die neuronale Aktivität im ACC signifikant zu reduzieren. Darüber hinaus fand man eine signifikante Korrelation zwischen reduzierter ACC-Aktivierung und Reduktion des Cravings. Allerdings konnte die neuronale Aktivität im mPFC während des Craving-Resistenz-Paradigmas nicht moduliert werden. Die Studie von Li et al. bestätigt damit Ergebnisse anderer Studien, die dem ACC eine besondere Bedeutung bei Tabakabhängigkeit einräumen (Brody et al., 2002; Hartwell et al., 2011; McClernon et al., 2005) und deutet auf eine Möglichkeit der Anwendung des real-time fMRT Neurofeedbacks in der Behandlung der Tabakabhängigkeit hin (Li et al., 2013).

In einer Studie von Hartwell et al. (2016) wurden die Daten von 33 nikotinabhängigen Rauchern berücksichtigt, die randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Die Teilnehmer der einen Gruppe erhielten ein Neurofeedback, während die Teilnehmer der Kontrollgruppe kein Neurofeedback bekamen. Alle Teilnehmer absolvierten insgesamt 3 Neurofeedback-Trainings innerhalb von 3 Wochen. Bei der Neurofeedbackgruppe wurde zu Beginn eines jeden Neurofeedback-Trainings ein Craving durch die Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen provoziert und anschließend eine Zielregion (Präfrontaler Cortex, ACC) für das Neurofeedback ausgewählt. Beide Gruppen hatten die Aufgabe das Craving während der Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen zu reduzieren, wobei nur eine Gruppe ein neuronales Feedback erhielt. Nach einer Woche wurde ein follow-up durchgeführt. Das subjektiv empfundene Craving sowie die durch die Hinweisreize induzierten neuronalen Aktivierungen in suchtasoziierten Hirnregionen waren in der Neurofeedbackgruppe geringer als in der Kontrollgruppe (Hartwell et al., 2016).

In den bisherigen rt-fMRT-Studien zur Tabakabhängigkeit wurde das Neurofeedback nicht als therapeutische Option angewendet und die Teilnehmer vollzogen keinen definierten Rauchstopp. Da sich das follow-up auf maximal eine Woche erstreckte und zudem in keiner Studie ein Langzeit-follow-up erfolgte, bietet die vorliegende Studie eine Möglichkeit die Langzeitergebnisse sowie eine objektivierbare Rückfallquote zu messen.

2 Fragestellung und Hypothesen

Die Zielsetzung der vorliegenden Studie war, dass tabakabhängige Patienten durch Neurofeedback-Training mittels rt-fMRT lernen sollten die neuronale Aktivität in suchtassoziierten Hirnregionen zu reduzieren und dadurch das Craving zu vermindern.

Hierfür führten wir eine experimentelle fMRT-Studie bei tabakabhängigen Patienten durch. Die Patienten sollten zusätzlich zu einem Rauchfrei Programm durch ein real-time fMRT Neurofeedback-Training lernen die BOLD-Reaktion in den oben beschriebenen suchtrelevanten Hirnregionen zu reduzieren.

Fragestellung:

- I. Kann durch Neurofeedback-Training mittels rt-fMRT das Craving bei tabakabhängigen Patienten beeinflusst werden?
- II. Gibt es einen Unterschied in den neuronalen Reaktionen zwischen Patienten, die nach 6 Monaten rauchfrei waren bzw. den Zigarettenkonsum reduziert haben und Patienten, die nach 6 Monaten wieder rückfällig geworden sind?
- III. Können die etablierten Behandlungsmethoden von Patienten mit Tabakabhängigkeit durch den Einsatz von rt-fMRT Neurofeedback erweitert werden?

Hypothesen:

- I. Patienten mit Tabakabhängigkeit können das Craving durch real-time fMRT Neurofeedback-Training reduzieren.
- II. Patienten, die nach 6 Monaten weiterhin rauchfrei waren bzw. den Zigarettenkonsum reduziert haben, konnten die neuronale Aktivität in den suchtassoziierten Hirnregionen stärker reduzieren als Patienten, die nach 6 Monaten rückfällig geworden sind.
- III. Real-time fMRT Neurofeedback-Training stellt bei der Behandlung tabakabhängiger Patienten eine effektive Ergänzung zu den etablierten Therapieoptionen dar.

3 Material und Methoden

Im Rahmen der Studie wurden bei Patienten mit Tabakabhängigkeit und gesunden Probanden neben strukturellen und funktionellen MRT-Daten auch soziodemographische und psychometrische Daten erhoben. Als Kontrollbedingungen wurden 16 gesunde Kontrollpersonen, sowie 16 Placebo-Kontrollpatienten in die Studie eingeschlossen. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Auswertung von Patienten, welche ein echtes neuronales Feedback erhielten.

Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigte die Studie, welche entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Vor Beginn der Untersuchung wurde jeder Teilnehmer mündlich und schriftlich über die Freiwilligkeit sowie über den Ablauf der Studie und entsprechende Kontraindikationen aufgeklärt. Jeder Teilnehmer unterschrieb eine Einverständniserklärung, welche jederzeit ohne die Angabe von Gründen widerrufen werden konnte.

Die Teilnahme an der Studie wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 50 € pro Patient bzw. Proband und Messtag vergütet.

3.1 Beschreibung der Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 54 Patienten, davon 22 Frauen und 32 Männer teil. 13 Patienten (8 Frauen, 5 Männer) mussten aus folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen werden: Messfehler und fehlende Messtermine (2 Patienten), Permanent Make-up (1 Patientin), Nichteinhaltung des Rauchstopps und Kursabbruch (6 Patienten), strukturelle anatomische Normabweichungen des Gehirns (2 Patienten), klinisch diagnostizierte Depression mit medikamentöser Behandlung (1 Patient) und sozial auffälliges Verhalten (1 Patient). Drei weitere Patienten waren für das follow-up nicht erreichbar. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über ein Zeitungsinserat im Münchner Regionalteil einer Tageszeitung. Anschließend wurde die Eignung der Patienten telefonisch anhand eines Fragebogens ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 23 Patienten berücksichtigt, die echtes Neurofeedback erhielten, davon 7 Frauen und 16 Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 65 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 41,96 Jahre (SD 11,66). Bei allen Probanden handelte es sich um Zigarettenraucher mit einer Anzahl von 3 bis 51 pack-years, wobei der Durchschnitt der pack-years bei 24,20 (SD 14,21) lag.

3.1.1 Einschlusskriterien

Um an der Studie teilzunehmen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Raucher im Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Unterschriebene Einverständniserklärung

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Alter zum Zeitpunkt der Studie <18 oder >65 Jahre
- Neurologische Erkrankungen
- Psychiatrische Erkrankungen
- Herzschrittmacher oder magnetisierbare Metallteile im Körper
- Schwerhörigkeit / Tinnitus
- Klaustrophobie
- Schwangerschaft bzw. Stillzeit

3.2 Ablauf der Untersuchung

Jeder Patient nahm begleitend zum Neurofeedback-Training an der Basisversion des „Rauchfrei Programms“ der IFT-Gesundheitsförderung teil (siehe Abb. 3-1).

Das Neurofeedback-Training bestand aus insgesamt drei Terminen im Abstand von einer bzw. zwei Wochen. Vor jedem Messtag wurden die Patienten über den genauen Ablauf der Untersuchung in Kenntnis gesetzt und über die folgende fMRT-Untersuchung aufgeklärt. Die Patienten füllten an jedem Messtag diverse Fragebögen aus. Die deutsche Version des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU-G), welcher sowohl vor als auch nach jedem Messtag von den Patienten ausgefüllt wurde, ermöglichte eine Bewertung des aktuellen Cravings. Des Weiteren wurde von den Patienten an jedem Messtag der Kohlenstoffmonoxid-Gehalt der Ausatemluft mittels UBLOW CO-Atemtestgerät (Neomed Medizintechnik) gemessen. Nach 3 und 6 Monaten wurde ein telefonisches follow-up durchgeführt, um die Patienten anhand des Rauchverhaltens entweder in die Erfolg- (Stopp /Reduktion) oder Rückfallgruppe einzuteilen.

3.2.1 Rauchfrei Programm

Das „Rauchfrei Programm“ der IFT-Gesundheitsförderung ist ein Gruppenprogramm, welches von Psychiatern, Psychologen sowie ausgebildeten Therapeuten der Tabakambulanz geleitet wurde. Die Basisversion des „Rauchfrei Programms“ beinhaltet eine Einführungsveranstaltung, 6 Seminare von je 90-minütiger Dauer und 2 Telefontermine. Der Rauchstopp fand im dritten Seminar statt, so dass die ersten Termine der Vorbereitung des Rauchstopps dienten. Im Anschluss an den Rauchstopp steht die Rückfallprophylaxe im Vordergrund, während in den Telefonterminen eine individuelle Beratung der Patienten erfolgte (Ofner & Kröger, 2015). An jedem Seminartermin wurde mittels UBLOW CO-Atemtestgerät (Neomed Medizintechnik) der Kohlenmonoxid-Gehalt der Ausatemluft gemessen. Die CO-Messung diente zum einen als Motivationshilfe für die Patienten, um die Veränderungen durch den Rauchstopp zu veranschaulichen, aber auch als Kontrolle für die Einhaltung des Rauchstopps. Nach dem

Rauchstopp begannen die Patienten parallel zum „Rauchfrei Programm“ das Neurofeedback-Training.

Basisprogramm	Themen
Infoveranstaltung	Informationen zum Rauchen
1. Gruppentreffen	Ambivalenz des Rauchers
2. Gruppentreffen	Denkfehler und Alternativen
3. Gruppentreffen	Rauchstopp
1. Neurofeedbacktraining	
1. Telefontermin	Individuelle Beratung
4. Gruppentreffen	Umgang mit Risiken
2. Neurofeedbacktraining	
5. Gruppentreffen	Identität als rauchfreie Person
3. Neurofeedbacktraining	
6. Gruppentreffen	Zukunftsplanung
2. Telefontermin	Individuelle Beratung

Abb. 3-1: Übersicht über den Ablauf des Rauchfrei Programms und des Neurofeedbacktrainings

Quelle: Das Rauchfrei Programm - Jahresbericht 2015 - Berichtszeitraum 01.01.2014 - 31.12.2014 (modifiziert), mit freundlicher Genehmigung von (Ofner & Kröger, 2015)

3.2.2 Versuchsaufbau des Neurofeedback-Trainings

Das Neurofeedback-Training fand im Institut für klinische Radiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München statt. Es wurde ein 3 Tesla Magnetresonanztomograph (Philips, Ingenia) mit Kopfspule und Spiegel verwendet. Der Spiegel ermöglichte den Blick auf einen am Kopfende des MRT positionierten Bildschirm. Auf diesem Bildschirm wurden den Patienten Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Landschaftsbilder oder Bilder von Alltagsgegenständen) und Bilder, welche mit Tabakkonsum assoziiert sind (Zigaretten, Tabakschachteln) präsentiert. Zusätzlich wurde ein Feedback-Thermometer dargestellt, welches die neuronale Aktivität in einem zuvor ausgewählten suchtasoziierten Gehirnareal repräsentierte.



Abb. 3-2: 3 Tesla Magnetresonanztomograph (Philips, Ingenia)

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Frank Lübke

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine weitverbreitete nicht-invasive Methode, die es erlaubt ohne Kontrastmittel die Durchblutung im Gehirn zu messen und somit Aussagen bezüglich der neuronalen Aktivität zu machen. Hierbei macht man sich den von Ogawa erstmals beschriebenen BOLD – Kontrast („Blood Oxygen Level-Dependent“ – Kontrast) zu Nutze. Der BOLD Effekt basiert zum einen auf der unterschiedlichen Magnetisierung und damit Signaleigenschaft von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin und zum anderen auf einer Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) (Ogawa et al., 1990). Paramagnetisches Desoxyhämoglobin stört die Magnetfeldhomogenität in der Umgebung der Blutgefäße und führt zu einer Signalabnahme der T2*-gewichteten Sequenz. Eine neuronale Stimulation erhöht den lokalen zerebralen Glukose- und Sauerstoffverbrauch und führt damit zunächst zu einer Abnahme des Oxyhämoglobins und einer Zunahme des Desoxyhämoglobin. Daraufhin kommt es kompensatorisch zu einer erhöhten Perfusion und einem Überschuss von oxygeniertem Hämoglobin in diesen Gehirnarealen (Stippich, 2015). Die damit verbundene relative Abnahme der Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin führt zu einer Verringerung der lokalen Inhomogenität des Magnetfeldes, was sich bei

einer T2-gewichteten MR-Sequenz in einem stärkeren Signal niederschlägt (Walter & Barth, 2005).

3.3.1.1 fMRT Datenerhebung

Zur Akquirierung der anatomischen und funktionellen Bilddaten wurde ein 3 Tesla Magnetresonanztomograph (Philips, Ingenia) verwendet.

Die anatomischen Bilddaten jedes Patienten wurden in einer T1-gewichteten Sequenz mit 220 Schichten aufgenommen.

Die aus dem BOLD-Effekt resultierenden funktionellen Bilddaten wurden mit einer T2*-gewichteten Echo Planar Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) und folgenden Parametern erhoben:

TR: 2000ms, TE: 35ms, Schichtanzahl: 25, Schichtdicke: 4mm, Voxelgröße: 3x3x4mm, Anzahl der Aufnahmen 185, Anzahl der nicht verwendeten Aufnahmen zu Beginn: 5.

Die akquirierten Daten wurden vom Scanner im DICOM-Format gespeichert. Die erzeugten real-time fMRT-Daten wurden mit Hilfe des Programms Turbo-Brain-Voyager (TBV) Version 3.0 (Maastricht, Niederlande) verarbeitet und analysiert.

3.3.2 Neurofeedback

Die Präsentation des Neurofeedbacks erfolgte ebenfalls über das Programm Turbo-Brain-Voyager (TBV) Version 3.0 (Maastricht, Niederlande). Das Thermometer ermöglichte ein kontinuierliches Feedback und selektierte 33% der im T-Test signifikantesten Voxel. Des Weiteren wurden folgende Einstellungen verwendet: dynamic ROI enabled, average feedback values 2, feedback type: activation level bar.

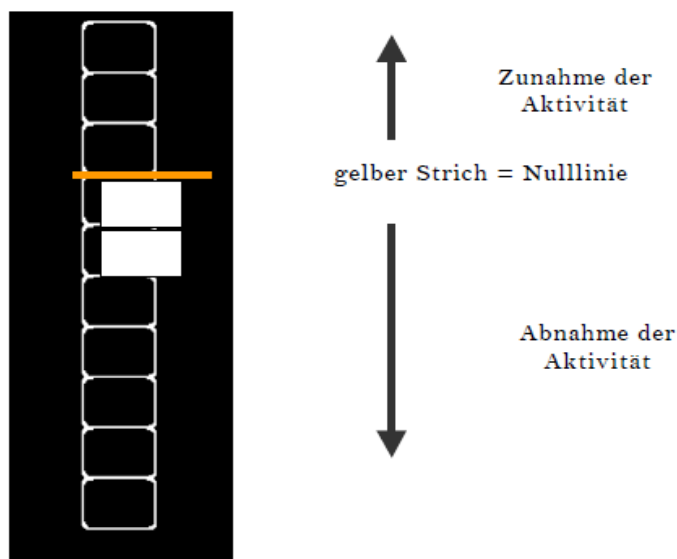


Abb. 3-3: Feedback-Thermometer

3.3.3 Präsentation der Bilder

Die Präsentation der Bilder erfolgte durch das Programm Psychopy v1.78.00 (Peirce, 2008). Zunächst wurden den Patienten neutrale sowie tabakassoziierte Bilder in pseudo-randomisierter Reihenfolge präsentiert. In diesem Teil der Untersuchung sollten die Patienten die Bilder betrachten und auf sich wirken lassen. Auf Grundlage der resultierenden BOLD-Reaktion, welche durch die Betrachtung der tabakassoziierten Bilder hervorgerufen wurde, konnte für jeden Patienten eine individuelle Region of Interest (ROI) ausgewählt werden. Diese war entweder im anterioren cingulären Cortex (ACC), der Insula oder dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) lokalisiert.

Anschließend folgte das eigentliche Neurofeedback-Training, in dem der Patient mittels des Feedback-Thermometers eine Rückmeldung über die neuronale Aktivierung in der zuvor definierten ROI erhielt.

Bei der Präsentation eines neutralen Blocks wurden die Patienten instruiert sich die Bilder anzusehen. Während der Präsentation der tabakassoziierten Bilder hatten die Patienten die Aufgabe, den Anstieg des Thermometers zu verringern.

Jeder Patient absolvierte pro Messtag drei Neurofeedback-Durchgänge hintereinander. Es wurden 40 neutrale und 40 tabakassoziierte Bilder (jeweils 20 verschiedene Bilder) in alternierenden Blöcken gezeigt. Ein Neurofeedback-Durchgang bestand aus 9 Blöcken (5 neutrale und 4 tabakassoziierte Blöcke). Jedes Bild wurde für die Dauer von einer Sekunde gezeigt, so dass jeder Block 40 Sekunden und ein Neurofeedback-Durchgang insgesamt 360 Sekunden dauerte.

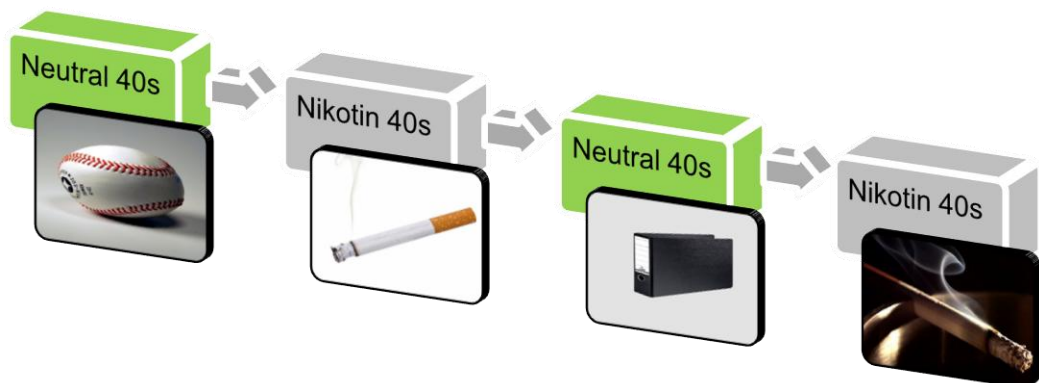


Abb. 3-4: Abfolge der neutralen und suchtasoziierten Blöcke.

Insgesamt wurden in jedem Neurofeedback-Durchgang 9 Blöcke gezeigt. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit erfolgt hier nur die Darstellung von 4 Blöcken.

3.3.4 Psychometrische Untersuchung

Am Tag der Untersuchung füllten die Patienten verschiedene Fragebögen aus. Diese dienten zur Datenerfassung bezüglich Demografie, medizinischer Vorgeschichte, Persönlichkeit, Rauchverhalten, Impulsivität und depressiven Symptomen. Die Fragebögen wurden z.T. unmittelbar vor, wie auch nach der Versuchsdurchführung ausgefüllt.

Soziodemografischer Fragebogen

Dieser Fragebogen erfasst neben soziodemografischen Daten (Alter, Geschlecht, Muttersprache, Schul-/ Studien-/ Ausbildungs-/ Berufsjahre, Berufsbildung, Schul- und Ausbildungsstand der Eltern) auch medizinische Daten (Hörminderung, neurologische Erkrankungen, sonstige schwere/chronische Erkrankungen, Erkrankungen erstgradig Verwandter) und den Substanzgebrauch (Medikamente, Zigaretten, Alkohol und sonstige Drogen).

Allgemeiner Fragebogen zur Erfassung des Rauchverhaltens

Die Probanden gaben in diesem Fragebogen Auskunft über ihr Rauchverhalten, Entzugssymptomatik und Anzahl der pack-years. Des Weiteren sollten Fragen bezüglich der Absicht und der Zuversicht mit dem Rauchen aufzuhören beantwortet werden. Außerdem wurden orientierende Informationen zum derzeitigen Gesundheitszustand erhoben.

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

Das NEO-FFI ist ein multidimensionales Persönlichkeitsinventar, das mittels fünf Skalen und insgesamt 60 Items die Dimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit erfasst. Diese 5 Merkmale (Big Five) gelten als wichtige Hauptdimensionen der Persönlichkeit.

Händigkeitsfragebogen

Die Probanden sollten bei jeweils zehn Tätigkeiten angeben, ob sie diese bevorzugt mit der linken oder der rechten Hand verrichten oder sowohl die rechte als auch die linke Hand mit gleicher Präferenz benutzen.

Wortschatztest (WST) (Schmidt & Metzler, 1992)

Der Wortschatztest dient zur Schätzung des verbalen Intelligenzniveaus und der Beurteilung des Sprachverständnisses. Er besteht aus 42 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Jede Aufgabe besteht aus einer Zeile mit 5 Distraktoren und einem tatsächlich existierenden Wort, welches markiert werden soll. Die Aufgaben sind nach

steigendem Schwierigkeitsgrad geordnet. Die Probanden erhielten für jedes richtig erkannte Wort einen Punkt.

Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTNA) (Fagerstrom & Schneider, 1989)

Anhand von 6 Fragen zum Rauchverhalten ermöglicht dieser Test eine Einschätzung des Schweregrades der Nikotinabhängigkeit. Es können 0 bis maximal 10 Punkte erreicht werden (0-2 keine bzw. geringe, 3-4 mittlere, 5-6 starke und 7-10 sehr starke körperlich Abhängigkeit). Der Fagerström-Test gilt als wichtiger Prädiktor zur Vorhersage von kurz- oder langfristiger Abstinenz.

Questionnaire on Smoking Urges – German (QSU-G) (Tiffany & Drobes, 1991)

Der 1991 von Tiffany und Drobes entwickelte QSU ermöglicht eine Einschätzung des Rauchverlangens. Der QSU wurde ins Deutsche übersetzt (QSU-G), da vergleichbare deutschsprachige Fragebögen fehlen. Er basiert auf einem Zwei-Faktoren-Modell, wobei Skala 1 den Wunsch und die Absicht zu rauchen sowie die Erwartung positiver Auswirkungen des Rauchens beschreibt und Skala 2 die Erwartung einer Erleichterung von Nikotinentzugserscheinungen bzw. negativen Affekten und einen überwältigenden Drang zu rauchen (Craving). Die Probanden wurden dazu angehalten den QSU-G an jedem Versuchstag zweimal, sowohl vor der Versuchsdurchführung, als auch danach auszufüllen.

Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton et al., 1995)

Der BIS-11 erfasst mittels 34 Items das Persönlichkeitsmerkmal Impulsivität. Diese wird weiterhin in die drei Faktoren aufmerksamkeitsbasierte, motorische und nicht-planende Impulsivität unterteilt.

The Aggression Questionnaire (AQ) (Buss & Perry, 1992)

Die Probanden schätzen ihre Neigung zu Ärger und Aggression anhand von insgesamt 29 Items, die in 4 Teilskalen unterteilt sind, ein. Aus den vier Teilskalen Ärger, Feindseligkeit, physische und verbale Aggression lässt sich ein Aggressions-Gesamtwert berechnen.

Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck et al., 1961)

Der Test ist aus insgesamt 21 Items mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten aufgebaut. Die Probanden sollten die für sie zutreffendste Antwort markieren. Der erreichte Sum-

menwert erlaubt eine Aussage über das Vorhandensein bzw. die Schwere einer Depression. Eine Punktzahl von 14 oder mehr Punkten weist auf eine Depression hin.

State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) (Schwenkmezger & Hodapp, 1991)

Das STAXI ist ein Verfahren zur Messung der Intensität von situationsbezogenem Ärger (Zustandsärger) und vier dispositionellen Ärgerdimensionen (Eigenschaftsärger, nach innen gerichteter Ärger, nach außen gerichteter Ärger, Ärgerkontrolle).

State-Trait-Angstinventar (STAI) (Laux, 1981)

Die zwei Skalen des STAI mit jeweils 20 Items ermöglichen die Erfassung und Unterscheidung von Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft.

3.4 Auswertung

3.4.1 Analyse der MRT-Daten

Zunächst wurden die DICOM-Dateien mit dem Programm MRI Convert Version 2.0.7 (Lewis Center for Neuroimaging 2013) in das Nifti-Format konvertiert. Die weitere Datenverarbeitung der funktionellen und anatomischen Daten erfolgte mit dem Programm Brain Voyager QX Version 2.8.0.2430 (Brain Innovations, Maastricht, Niederlande).

Bei der Bearbeitung der funktionellen Daten wurde die Anzahl der Bilder zu Beginn jeder Sequenz, die nicht ausgewertet werden, auf zwei festgelegt, so dass 185 Bilder in der Auswertung berücksichtigt wurden. Um Unterschiede in den Akquisitionszeiten zu korrigieren wurde eine Cubic Interpolation durchgeführt. Eine 3D Bewegungskorrektur erfolgte bei reduziertem Datensatz durch trilineare Interpolation.

Nachfolgend wurden die anatomischen Daten bearbeitet. Um die Lokalisation von Hirnregionen trotz individueller Unterschiede zu standardisieren, wurden die anatomischen Daten talairachisiert. Dazu wurde zunächst die anteriore und posteriore Kommissur markiert und anschließend die Kopfachse rotiert, bis sich beide Kommissuren auf einer geraden horizontalen Achse (AC-PC-Linie) befanden. Im Anschluss wurden die Hirngrenzen definiert, indem man die äußersten Punkte des Gehirns (anterior, posterior, superior, inferior und lateral) als Referenzpunkte für den Talairach-Raum markierte. Anschließend wurden die anatomischen und funktionellen Bilder übereinander gelagert und mit einem Gaussfilter von 8mm geglättet.

Dieser so erzeugte Datensatz wurde zur Erstellung eines allgemeinen linearen Modells (GLM) mit dem Stimulationsprotokoll, in welchem die Dauer und Reihenfolge der tabakassoziierten und neutralen Blöcke dargestellt wurde, verbunden.

Anhand des allgemeinen linearen Modells konnte die Gruppenanalyse mit einer Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $p < 0.05$; Konfidenzintervall $T = 4,8 - 8$) berechnet werden.

Im Rahmen der Region of Interest Analyse (ROI-Analyse) wurden die aktivierten Voxel in den individuellen ROIs für jeden Patienten analysiert. Für die Betrachtung der signifikanten Voxel wurde ein Konfidenzintervall von $1,654 - 8,0$ gewählt.

3.4.2 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS Version 23 berechnet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ festgelegt.

Es wurde ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, um Unterschiede in der Anzahl der aktivierten Voxel an den einzelnen Messtagen und den einzelnen Neurofeedback-Durchgängen zu testen.

Die Fragebögen wurden in SPSS mittels T-Test für unabhängige und verbundene Stichproben ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription Erfolgsgruppe und Rückfallgruppe

Definition Erfolgsgruppe:

- Patienten, die zum Zeitpunkt des 6 Monats-follow-ups nicht mehr rauchten
- Patienten, die zum Zeitpunkt des 6 Monats-follow-ups eine Reduktion des Zigarettenkonsums um mindestens 25% angaben

Defintion Rückfallgruppe:

- Patienten, die zum Zeitpunkt des 6 Monats-follow-ups rauchten und den Zigarettenkonsum nicht um mindestens 25% reduziert hatten

Von den 23 eingeschlossenen Patienten wurden 16 als erfolgreich gewertet und 7 zur Rückfallgruppe gerechnet. In der Erfolgsgruppe haben 8 Patienten einen kompletten Rauchstopp vollzogen und 8 Patienten den Zigarettenkonsum reduziert. Die maximale Reduktion lag bei 80%, die minimale Reduktion betrug 25%. Durchschnittlich reduzierten die Patienten ihren Zigarettenkonsum um 49% (SD 22%). Das Durchschnittsalter der Patienten der Erfolgsgruppe war 46,38 Jahre (SD 9,47), das der Rückfallgruppe 31,86 Jahre (SD 10,16) ($p < 0,008$). Bezüglich der pack years fand sich ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; die Erfolgsgruppe gab 29,03 pack years (SD 13,71), die Rückfallgruppe 13,14 pack years (SD 8,09) ($p < 0,010$) an. Die Messung der CO-Werte ergab am 2. Messtag einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen:

CO-Wert (ppm)	Erfolgsgruppe	Rückfallgruppe	p-Wert
Messtag 1	3,75 (SD 6,05)	1,71 (SD 0,49)	0,39
Messtag 2	5,87 (SD 5,96)	1,57 (SD 0,79)	0,015
Messtag 3	7,78 (SD 9,28)	4,43 (SD 6,11)	0,42

Tabelle 4-1: Vergleich der CO-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe an den Messtagen 1-3

Die Messung des Faktor 1 des QSU-G (Absicht zu rauchen; siehe oben) zeigte sowohl am ersten Messtag nach dem Neurofeedback-Training ($p < 0,005$; Erfolgsgruppe 19,31 (SD 6,23) und Rückfallgruppe 31,29 (SD 12,47)), als auch am zweiten Messtag vor dem Neurofeedback-Training einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,029$; Erfolgsgruppe 20,80 (SD 8,16) und Rückfallgruppe 30,57 (SD 11,00)).

QSU-Faktor 1 (Absicht zu rauchen)	Erfolgsgruppe	Rückfallgruppe	p-Wert
d1 postMRT	19,31 (SD 6,23)	31,29 (SD12,47)	0,005
d2 preMRT	20,80 (SD 8,16)	30,57 (SD 11,00)	0,029

Tabelle 4-2: Vergleich der QSU-Faktor 1-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe nach dem ersten Messtag und vor dem zweiten Messtag

Auch die Messung des Cravings (Faktor 2) mittels des QSU-G ergab nach dem ersten Tag des Neurofeedback-Trainings einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,0001$; Erfolgsgruppe 13,94 (SD 4,77) und Rückfallgruppe 24,00 (SD 6,46)). Darüber hinaus zeigte auch der Vergleich des Cravings am ersten Messtag vor der Untersuchung mit dem Craving am dritten Messtag nach der Untersuchung einen signifikanten Unterschied ($p < 0,007$) bei den Patienten der Erfolgsgruppe. Bei den Patienten der Rückfallgruppe zeigte sich bei diesem Vergleich (Craving am ersten Messtag vor dem Neurofeedback-Training mit dem Craving am dritten Messtag nach dem Neurofeedback-Training) dagegen kein signifikanter Unterschied ($p < 0,40$).

QSU-Faktor 2 (Craving)	d1 preMRT	d3 postMRT	p-Wert
Erfolgsgruppe	16,00 (SD 4,63)	11,73 (SD 2,37)	0,007
Rückfallgruppe	19,00 (SD 4,41)	15,13 (SD 9,36)	0,40

Tabelle 4-3: Vergleich der QSU-Faktor 2-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe vor dem ersten Messtag und nach dem dritten Messtag

Bezüglich des Fagerström-Wertes unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht signifikant ($p < 0,658$; Stopp-/Reduktion: 5,19 (SD 2,14) und Rückfall: 4,71 (SD 2,36)).

Auch hinsichtlich des Wertes des Beck Depressions Inventars (BDI) fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen und alle Patienten zeigten unauffällige Werte (< 14 Punkte):

BDI	Erfolgsgruppe	Rückfallgruppe	p-Wert
Messtag 1	5,00 (SD 6,31)	7,43 (SD 7,68)	0,44
Messtag 2	3,80 (SD 7,13)	5,33 (SD 4,59)	0,63
Messtag 3	3,64 (SD 8,26)	3,33 (SD 3,39)	0,93

Tabelle 4-4: Vergleich der BDI-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe an den Messtagen 1-3

4.2 Ergebnisse des Neurofeedback-Trainings

4.2.1 Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen Patienten der Erfolgsgruppe und der Rückfallgruppe

Es fand sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der aktivierten Voxel zwischen den Gruppen.

Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues > neutral		Stopp/Red			Rück			
Neurofeedback	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert	
Messtag 1								
	nf1	15	319	411	8	608	902	0,413
	nf2	16	341	641	6	929	1814	0,470
	nf3	13	257	369	4	903	1427	0,434
Messtag 2								
	nf1	14	191	574	8	415	768	0,445
	nf2	12	409	647	8	389	561	0,944
	nf3	8	1	1	6	787	1663	0,299
Messtag 3								
	nf1	10	157	329	8	601	851	0,198
	nf2	9	858	1721	7	395	747	0,519
	nf3	8	764	1375	7	336	816	0,485

Tabelle 4-5: Vergleich der ROI-Aktivierungen Rauch-Cues > neutral

Stopp/Red: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren bzw. den Zigarettenkonsum reduziert haben; Rück: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp rückfällig geworden sind

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

Anzahl der aktivierten Voxel: Rauch-Cues < neutral		Stopp/Red			Rück			
Neurofeedback	N	MW	SD	N	MW	SD	p-Wert	
Messtag 1								
	nf1	15	60	131	8	,00	,00	0,099
	nf2	16	20	41	6	,00	,00	0,071
	nf3	13	167	321	4	15	21	0,370
Messtag 2								
	nf1	14	49	164	8	104	232	0,520
	nf2	12	102	348	8	111	210	0,953
	nf3	8	202	360	6	80	141	0,454

Messtag 3								
nf1	10	233	638	8	94	262	0,573	
nf2	9	,00	,00	7	29	59	0,250	
nf3	8	2	4	7	9	20	0,318	

Tabelle 4-6: Vergleich der ROI-Aktivierungen Rauch-Cues <neutral

Stopp/Red: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp weiterhin rauchfrei waren bzw. den Zigarettenkonsum reduziert haben; Rück: Patienten, welche 6 Monate nach Rauchstopp rückfällig geworden sind

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

4.2.2 Funktionelle MRT – Ergebnisse der Patienten

4.2.2.1 Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am ersten Messtag bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben

Bei Patienten der Erfolgsgruppe zeigte sich am ersten Tag im Neurofeedback-Training v.a. in den frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis superior (BA 8), Gyrus frontalis medialis (BA 6) und Gyrus frontalis inferior (BA 45)) und im Nucleus lentiformis eine Abnahme der neuronalen Aktivität.

Hingegen zeigte sich u.a. im Gyrus frontalis medius und inferior (BA 46, 9; dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC)) eine Zunahme der BOLD-Reaktion.

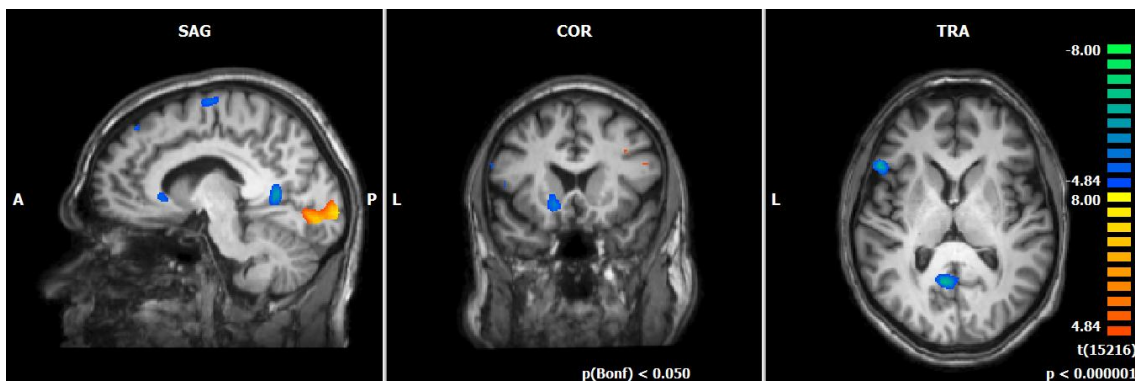


Abb. 4-1: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.

Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. $p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.84; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: -9 y: 14 z: 6

NF < neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø

Lobus frontalis								
Gyrus frontalis superior	R	8	3	36	47	908	-6.977	-5.373
Gyrus frontalis medialis	L	6	-1	-8	66	2159	-7.931	-5.677
Gyrus frontalis inferior	L	45	-51	21	11	1078	-7.285	-5.603
Cerebellum								
Culmen	L		-6	-55	4	1040	-7.120	-5.579
Nucleus lentiformis (Putamen)	L		-14	13	-3	1546	-7.845	-5.573

Tabelle 4-7: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

NF > neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medius	R	46	46	21	24	1050	7.446	5.723
Gyrus frontalis inferior	R	9	40	8	28	1587	7.414	5.639
Lobus parietalis								
Lobulus parietalis inferior	R	40	32	-49	35	5252	7.080	5.512
Lobus occipitalis								
Gyrus lingualis	L	18	-12	-84	-10	5186	8.192	5.966
Gyrus fusiformis	R	19	20	-85	-13	1063	7.418	5.616

Tabelle 4-8: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.2 Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am zweiten Messtag bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben

Am zweiten Tag fand sich bei denselben Patienten, insbesondere in der Insula (BA 13) und im Gyrus frontalis inferior (BA 44) eine Reduktion der neuronalen Aktivität.

Im Gyrus lingualis (BA 17) war eine Steigerung der hämodynamischen Reaktion ersichtlich.

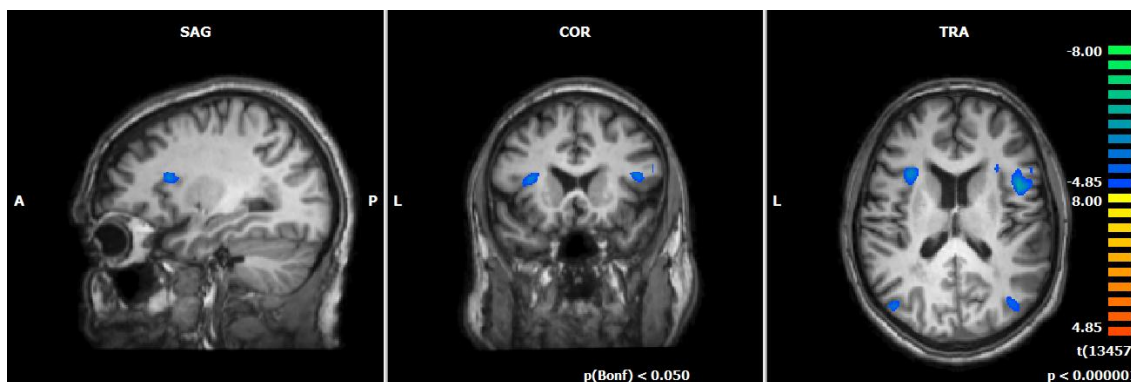


Abb. 4-2: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.

Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. $p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: $-8.00 - 4.85$; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten $x: -28$ $y: 16$ $z: 15$

NF < neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis inferior	R	44	47	11	20	2810	-6.879	-5.465
Insula								
Insula	L	13	-30	18	15	574	-6.331	-5.314
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	L	37	-43	-70	2	2302	-7.078	-5.692
Gyrus temporalis inferior	R		42	-64	1	8551	-9.327	-6.071
Cerebellum								
Culmen	R		38	-50	-22	841	-6.962	-5.669

Tabelle 4-9: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

NF > neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus occipitalis								
Gyrus lingualis	R	17	19	-95	-11	751	6.459	5.496

Tabelle 4-10: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; $\bar{\emptyset}$ T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.3 Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am dritten Messtag bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben

Am dritten Tag zeigte sich v.a. in den okzipitalen Hirnregionen (Gyrus occipitalis inferior (BA 17) und Gyrus lingualis (BA 18)) eine Verringerung der neuronalen Aktivität.

Eine Verstärkung der BOLD-Reaktion fand sich hingegen u.a. im Gyrus frontalis medius (BA 9; DLPFC), im anterioren cingulären Cortex (BA 32; ACC) sowie im Nucleus caudatus.

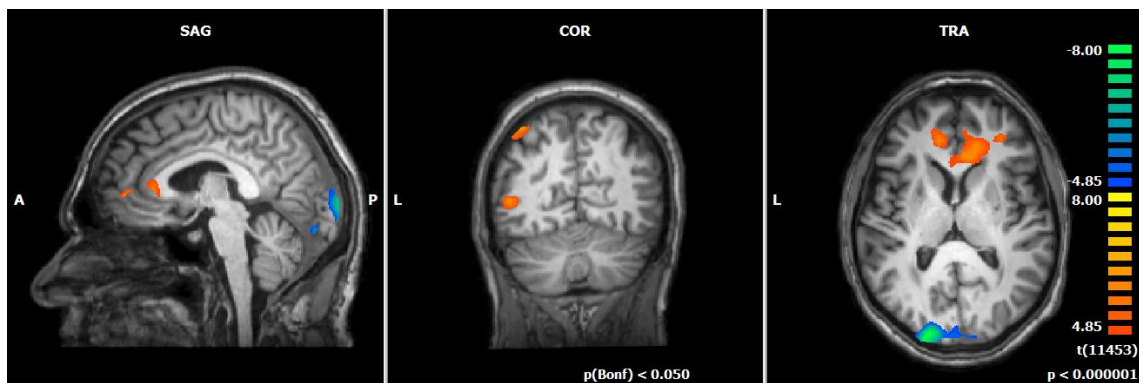


Abb. 4-3: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.

Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. $p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.84; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 4y: -61 z: 7

NF < neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	$\bar{\emptyset}$
Lobus occipitalis								
Gyrus lingualis	L	18	-16	-86	-7	15042	-10.922	-6.908
Gyrus occipitalis inferior	R	17	15	-90	-9	6009	-10.663	-6.966

Tabelle 4-11: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; $\bar{\emptyset}$ T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

NF > neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis superior	R	8	21	17	40	1167	6.716	5.411
Gyrus frontalis medius	R	8	14	30	39	216	6.074	5.226
	R	9	25	35	21	1428	6.660	5.460
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	L	37	-44	-62	-1	576	6.388	5.352
	R	21	60	-9	-11	594	7.427	5.909
Limbisches System								
ACC	L	32	-13	42	4	1142	7.853	5.837
Caput Ncl. caudati								
Caput Ncl. caudati	L		-4	22	4	643	6.029	5.262

Tabelle 4-12: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.4 Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am ersten Messtag bei Patienten, die rückfällig geworden sind

Bei Patienten der Rückfallgruppe kam es in frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis medius und inferior (BA 10,45)), in temporalen Hirnregionen (Gyrus temporalis superior (BA 41)) sowie in limbischen Arealen (z.B. im Gyrus cinguli (BA 31)) zu einer Abnahme der BOLD-Reaktion. Darüber hinaus fand sich auch im posterioren cingulären Kortex (PCC; BA 30), im rechten Gyrus parahippocampalis (BA 28) und im Claustrum eine Reduktion der neuronalen Aktivität.

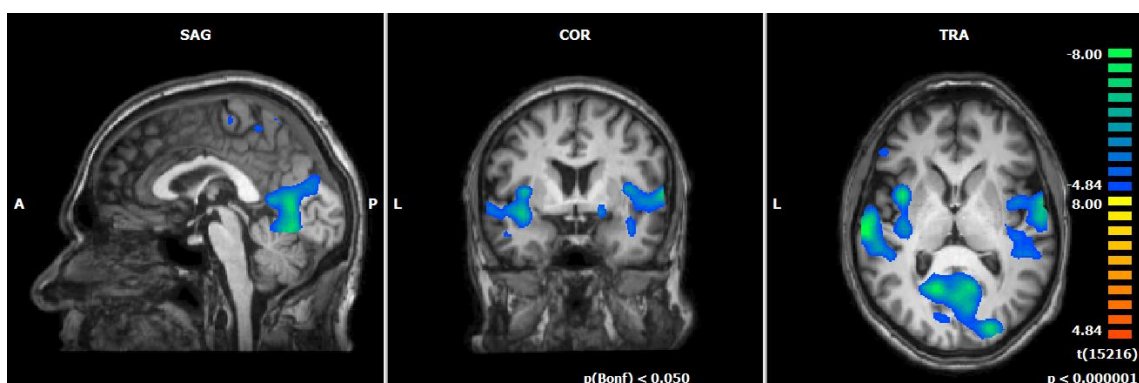


Abb. 4-4: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind.

Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. $p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: $-8.00 - 4.84$, $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten $x: 0$ $y: 0$ $z: 5$

NF < neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medius	L	10	-22	52	22	513	-6.936	-5.487
Gyrus frontalis inferior	L	45	-46	35	-1	941	-7.390	-5.696
Gyrus praecentralis	R	4	42	-21	35	1282	-6.355	-5.373
	L	4	-28	-29	57	2382	-6.836	-5.548
	L	4	-45	-19	40	1811	-6.387	-5.317
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis superior	L	41	-55	-21	8	11208	-9.065	-6.222
Gyrus fusiformis	L	37	-27	-43	-11	617	-6.428	-5.397
Lobus parietalis								
Precuneus	L	7	-14	-59	36	684	-6.678	-5.435
Lobus occipitalis								
Cuneus	R	17	19	-84	8	2830	-7.673	-5.850
Subkortikale / limbische Areale								
Gyrus cinguli	L	31	-16	-36	37	591	-5.769	-5.154
PCC	L	30	-10	-66	9	9226	-8.098	-5.809
	R	30	7	-59	8	1239	-7.833	-6.270
Gyrus parahippocampalis	R	28	23	-18	-12	1037	-6.571	-5.365
Clastrum	L		-37	-6	-3	9143	-7.881	-5.830

Tabelle 4-13: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

NF > neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Cerebellum								
Declive	L		-10	-84	-12	630	7.838	5.899

Tabelle 4-14: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.5 Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am zweiten Messtag bei Patienten, die rückfällig geworden sind

Am zweiten Tag des Neurofeedback-Trainings kam es vor allem im Gyrus praecentralis (BA 44), im Gyrus temporalis superior (BA 41) und im Gyrus lingualis (BA 18) zu einer Abnahme der BOLD-Reaktion.

In den frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis medius (BA 6) und im Gyrus frontalis inferior (BA 46; entsprechend dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC)) zeigte sich dagegen eine Zunahme der neuronalen Aktivität.

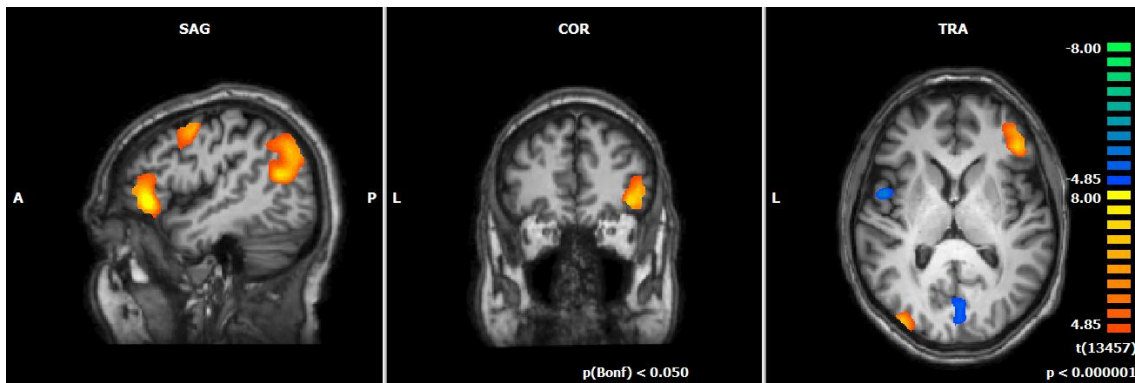


Abb. 4-5: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind.

Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. $p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.85; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 45 y: 39 z: 6

NF < neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus praecentralis	L	44	-47	2	8	576	-6.223	-5.322
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis superior	L	41	-52	-28	9	3741	-8.980	-6.221
Lobus occipitalis								
Gyrus lingualis	R	18	2	-76	5	1301	-5.471	-5.062

Tabelle 4-15: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

NF > neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medius	R	6	38	6	44	4626	7.896	5.955
	L	6	-35	4	45	1512	6.231	5.235
Gyrus frontalis inferior	R	46	42	36	2	5188	9.280	6.258
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	R	39	45	-61	25	8875	7.972	5.927
Lobus parietalis								
Gyrus angularis	L	39	-42	-61	36	1697	5.876	5.191
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	L	18	-25	-88	-1	1584	6.683	5.613
Gyrus lingualis	L	18	-16	-88	-15	1492	8.098	5.911
Cerebellum								
Culmen	R		28	-48	-15	1690	7.436	5.767
	L		-28	-49	-16	973	7.188	5.771

Tabelle 4-16: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.6 Neurofeedback-assoziierte Veränderungen am dritten Messtag bei Patienten, die rückfällig geworden sind

Am dritten Tag kam es im Verlauf des Neurofeedback-Trainings ausschließlich zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität, diese zeigte sich in frontalen Hirnregionen (u.a. im Gyrus frontalis inferior (BA 46; entsprechend DLPFC)), in temporalen und okzipitalen Hirnregionen sowie im limbischen System (posteriorer cingulärer Kortex (PCC; BA 30)) und im Claustrum.

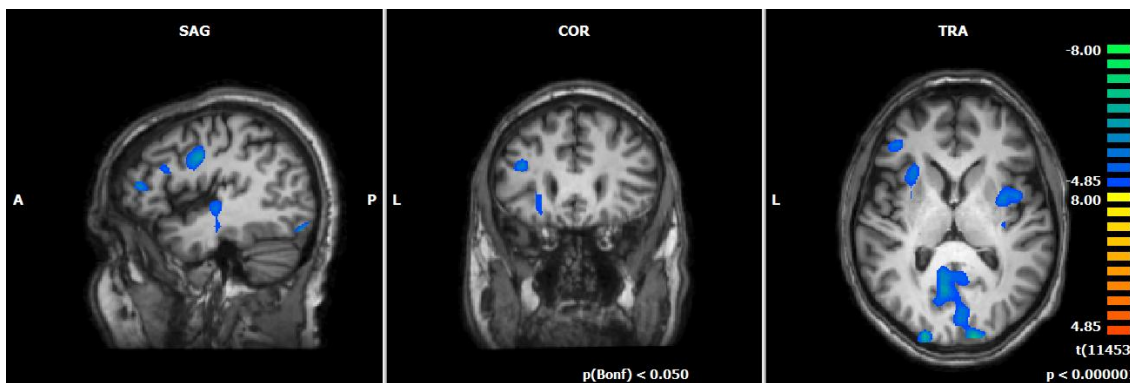


Abb. 4-6: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind.

Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. $p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.84; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: -42 y: 25 z: 6

NF < neutral			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus cinguli	L	32	1	13	37	635	-6.138	-5.257
Gyrus praecentralis	L	6	-41	-1	29	1259	-6.568	-5.455
Gyrus frontalis inferior	L	46	-38	37	10	736	-6.804	-5.484
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	L	39	-30	-63	26	1096	-6.984	-5.562
Sub-Gyral	L	21	-45	-12	-11	1291	-6.504	-5.200
Lobus occipitalis								
Gyrus lingualis	R	18	19	-82	-11	17942	-13.374	-8.511
	L	18	-19	-83	-9	15707	-12.598	-7.771
Cuneus	R	17	3	-81	9	1411	-6.103	-5.371
Subkortikale / limbische Areale								
PCC	L	30	-2	-62	9	6967	-7.312	-5.543
Clastrum	R		36	1	2	1405	-6.186	-5.212
	L		-27	19	6	1284	-6.118	-5.221

Tabelle 4-17: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.7 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 1

Am ersten Tag zeigte sich beim Vergleich der Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang eine reduzierte hämodynamische Reaktion in frontalen Hirnregionen (u.a. im Gyrus frontalis medius (BA 9; DLPFC)) und in limbischen Arealen, z.B. dem anterioren cingulären Cortex (ACC; BA 32), der Insula (BA 13) und dem Putamen.

Eine erhöhte BOLD-Reaktion zeigte sich u.a. in temporalen (Gyrus temporalis medius (BA 37)), parietalen (Lobulus parietalis inferior (BA 40)), sowie okzipitalen Hirnregionen (Gyrus fusiformis (BA 19)).

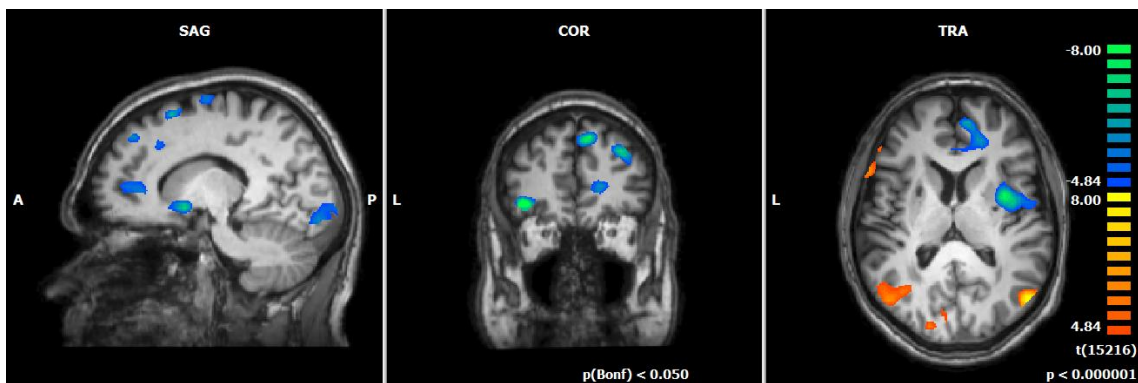


Abb.4-7: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: $-8.00 - 4.84$; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 14 y: 40 z: 9

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis superior	R	6	19	-5	65	1121	-6.603	-5.494
	R	8	22	21	48	1909	-7.788	-5.463
Gyrus frontalis medius	R	9	45	16	27	5669	-9.409	-6.025
	R	9	33	39	30	1242	-7.595	-5.693
	R	8	8	42	40	1306	-9.169	-6.411
	L	6	-16	14	58	828	-6.612	-5.450
	L	8	-26	29	43	1155	-7.249	-5.486
Gyrus frontalis inferior	L	47	-29	34	-4	2260	-9.640	-6.351
Lobus parietalis								

Gyrus postcentralis	L	3	-47	-19	50	834	-7.171	-5.549
Lobus occipitalis								
Gyrus lingualis	R	18	10	-84	-11	1974	-6.431	-5.399
Subkortikale / limbische Areale								
Insula	R	13	39	0	10	2427	-8.598	-5.929
ACC	R	32	13	42	9	1383	-6.657	-5.387
Nucleus lentiformis (Putamen)	R		18	11	-6	2387	-7.584	-5.851
Cerebellum								
Culmen	R		27	-52	-16	1477	-7.496	-5.675

Tabelle 4-18: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	R	37	48	-66	10	985	9.175	6.174
Lobus parietalis								
Lobulus parietalis inferior	L	40	-33	-40	40	7376	7.900	5.612
Precuneus	R	7	26	-50	46	933	7.177	5.652
Lobus occipitalis								
Gyrus fusiformis	R	19	43	-65	-9	7098	12.315	7.306
	L	19	-35	-65	-5	16217	11.461	7.015
Cuneus	L	18	-14	-81	20	2873	7.870	5.566

Tabelle 4-19: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.8 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim zweiten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 1

Beim Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des zweiten Neurofeedback-Durchgangs am ersten Tag zeigte sich, wie bereits beim ersten Neurofeedback-Durchgang, im Gyrus frontalis inferior (BA 9; DLPFC), im anterioren cingulären Cortex (ACC; BA 32) und in der Insula (BA 13) eine verminderte neuronale Aktivität.

Eine erhöhte BOLD-Reaktion fand sich beispielsweise im Gyrus frontalis inferior (BA 47), im Gyrus lingualis (BA 18), sowie im Gyrus cingularis (BA 31) und im Nucleus caudatus.

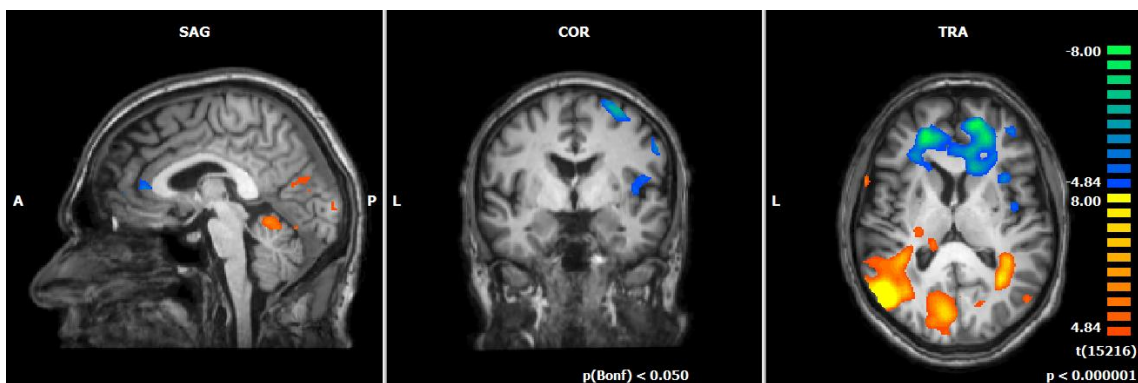


Abb. 4-8: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: $-8,00 - 4,84$; $p < 0,000001$, Talairach-Koordinaten x: 3 y: -5 z: 8

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus praecentralis	R	4	37	-13	55	3025	-7.619	-5.726
Gyrus frontalis inferior	R	9	52	3	24	3071	-9.187	-5.887
Gyrus frontalis medius	R	8	27	21	47	5253	-7.950	-5.775
Lobus temporalis								
Gyrus fusiformis	R	20	28	-39	-17	900	-7.250	-5.727
Lobus parietalis								
Gyrus angularis	R	39	41	-59	40	4031	-8.410	-5.804
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	R	19	35	-78	19	793	-8.253	-5.997
Subkortikale / limbische Areale								
Insula	R	13	44	-3	13	623	-5.589	-5.111

	R	13	34	16	9	327	-6.345	-5.328
ACC	R	32	20	33	7	12622	-10.182	-6.282
	L	32	-19	37	4	6718	-10.527	-6.774

Tabelle 4-20: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis inferior	L	47	-46	19	-6	3068	7.474	5.726
Lobus parietalis								
Praecuneus	R	7	25	-44	49	2168	7.268	5.518
Gyrus postcentralis	L	2	-46	-24	28	2475	6.898	5.490
Lobus occipitalis								
Cuneus	L	18	-14	-76	28	532	6.895	5.392
Gyrus lingualis	L	18	-12	-73	0	17641	12.144	6.638
Subkortikale / limbische Areale								
Ncl. caudati	R		25	-38	23	1260	6.784	5.457
Gyrus cingularis	L	31	-20	-45	38	11441	8.727	5.905

Tabelle 4-21: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben vs. Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.9 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim dritten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 1

Bezüglich des dritten Neurofeedback-Durchgangs am ersten Tag zeigte sich beim Vergleich der beiden Gruppen erneut eine reduzierte neuronale Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC; BA 24,32), außerdem im posterioren cingulären Cortex (PCC; BA 30) und im Nucleus caudatus.

Zu einer erhöhten BOLD-Reaktion kam es beispielsweise im Gyrus frontalis superior und –medius (BA 9, 46; DLPFC), im Gyrus cingularis (BA 24) und im Gyrus parahippocampalis (BA 28).

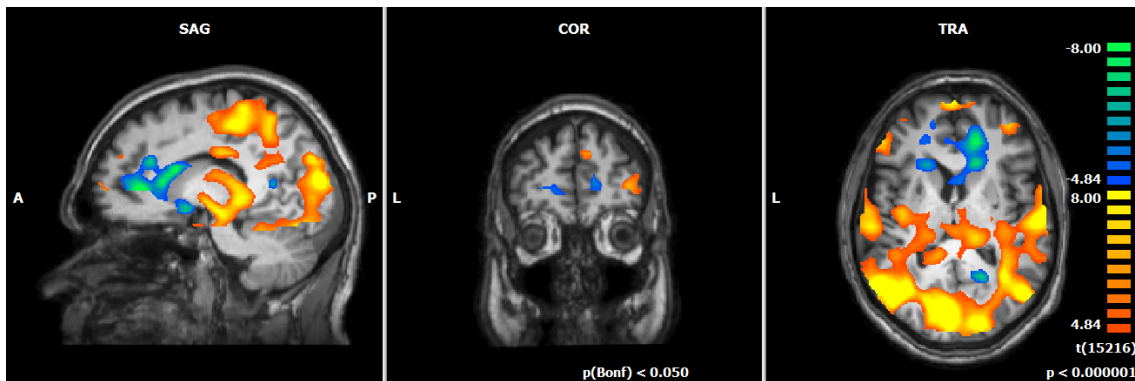


Abb. 4-9: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.84; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 13 y: 47 z: 8

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Subkortikale / limbische Areale								
ACC	R	32	13	31	22	647	-7.577	-5.526
	R	32	16	38	8	2463	-8.622	-6.098
	L	32	-23	38	1	3188	-9.978	-6.259
	L	24	-4	38	7	114	-5.350	-5.071
PCC	R	30	18	-54	10	725	-8.168	-6.139
Caput Ncl. caudati	R		16	23	4	2971	-8.080	-5.782
	L		-16	17	-2	2334	-7.842	-5.771
Corpus Ncl. caudati	R		13	16	16	2536	-8.467	-6.403
	L		-16	17	15	3275	-9.193	-6.157
Sub-lobär	R		13	8	-6	1180	-7.280	-5.635
Cerebellum								
Kleinhirn (Culmen)	R		26	-42	-14	542	-8.396	-5.977

Tabelle 4-22: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Lobulus paracentralis	R	5	16	-36	53	23987	11.627	6.809
Gyrus frontalis medius	R	46	40	45	7	1104	7.575	5.712
	R	10	1	61	7	576	9.758	6.688
Gyrus frontalis superior	R	9	6	51	30	653	8.239	5.862
	L	10	-27	53.	15	618	7.342	5.697
Gyrus frontalis inferior	L	46	-46	32	11	1712	7.668	5.799
Lobus temporalis								
Sub-gyral	L	21	-39	-10	-8	24212	14.098	6.650
Lobus parietalis								
Gyrus postcentralis	R	2	44	-27	34	18060	12.532	7.724
	R	40	53	-25	17	14669	11.762	7.020
	L	43	-50	-19	18	21239	11.635	7.059
Lobus occipitalis								
Cuneus	L	23	-13	-75	14	16707	12.270	7.663
Gyrus temporalis inferior	R		39	-64	-6	23897	19.891	9.975
Subkortikale / limbische Areale								
Gyrus cingularis	R	24	27	-13	36	4450	10.593	6.399
	R	24	-1	-5	33	6880	8.769	6.180
Gyrus parahippocampalis	R	28	22	-18	-5	22904	9.377	6.203

Tabelle 4-23: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben vs. Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.10 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 2

Auch am zweiten Tag zeigte sich beim Vergleich der Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert hatten mit den Patienten, die rückfällig geworden sind, im ersten Neurofeedback-Durchgang eine reduzierte BOLD-Reaktion im Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC), sowie im anterioren cingulären Cortex (ACC; BA 32).

Eine erhöhte neuronale Aktivität fand sich beispielsweise in den temporalen (Gyrus temporalis medius (BA 37)) und in den okzipitalen Hirnregionen (Gyrus temporalis inferior (BA 37)).

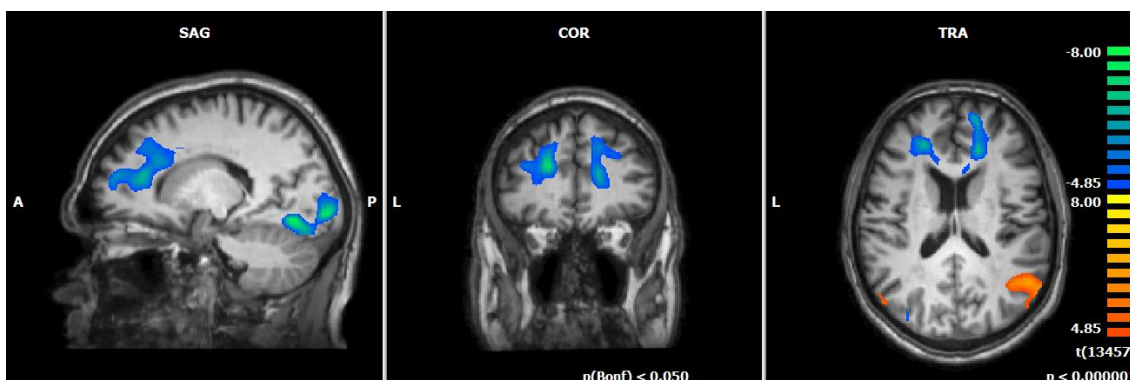


Abb. 4-10: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben mit Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.85; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 17 y: 33 z: 17

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medialis	L	9	-20	30	27	9683	-8.038	-5.535
Lobus temporalis								
Gyrus fusiformis	L	20	-33	-39	-18	669	-7.090	-5.506
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	L	19	-32	-76	23	572	-6.949	-5.519
Gyrus lingualis	R	18	13	-81	-9	7681	-10.093	-6.332
Subkortikale / limbische Areale								
ACC	R	32	17	35	22	7682	-7.172	-5.470

Tabelle 4-24: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	R	37	44	-60	-1	21547	10.501	6.521
Sub-gyral	R	20	50	-16	-17	2370	8.031	5.525

Gyrus temporalis medius	L	21	-51	-16	-14.68	1058	7.445	5.659
Lobus parietalis								
Precuneus	L	31	-2	-52	34	1272	6.463	5.263
Lobulus parietalis inferior	R	40	45	-45	27	1004	6.402	5.293
Lobus occipitalis								
Gyrus temporalis inferior	L	37	-44	-66	-2	7587	13.885	7.408

Tabelle 4-25: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.11 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim zweiten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 2

Beim zweiten Neurofeedback-Durchgang des zweiten Tages zeigte sich eine reduzierte Aktivität im Gyrus frontalis medialis (BA 10) und im Nucleus caudatus.

Im Gyrus frontalis inferior (BA 9,46; DLPFC) und den limbischen Arealen (z.B. dem Thalamus, dem Gyrus cinguli (BA 23,24) und dem Gyrus parahippocampalis) kam es zu einer erhöhten BOLD-Reaktion.

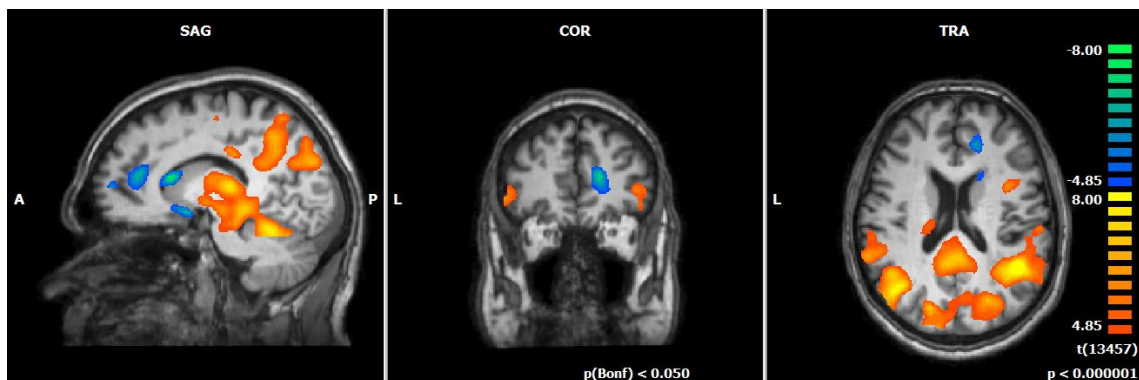


Abb. 4-11: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.85; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 13 y: 39 z: 20

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								

Gyrus praecentralis	R	4	28	-22	67	334	-6.805	-5.563
Gyrus frontalis medialis	R	10	18	42	12	3061	-7.581	-5.917
	R	10	18	54	11	771	-8.752	-6.425
Lobus parietalis								
Gyrus postcentralis	R	3	44	-22	57	588	-6.439	-5.326
Subkortikale / limbische Areale								
Corpus Ncl. caudatus	R		14	17	14	2103	-7.985	-5.927
	L		-10	17	13	1467	-7.079	-5.587
Sub-lobär								
	R		12	10	-8	777	-7.052	-5.494
	L		-12	7	-9	1620	-9.467	-6.341

Tabelle 4-26: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medius	R	6	33	-8	44	4779	7.757	5.590
	L	6	-26	-15	44	5255	7.469	5.673
Gyrus frontalis inferior	R	9	36	7	23	882	7.514	5.562
	R	46	42	42	6	879	6.747	5.551
	L	47	-42	16	-8	5621	8.736	6.042
Gyrus praecentralis	L	9	-36	15	38	2388	7.387	5.450
Lobus temporalis								
Sub-gyral	R	20	45	-18	-15	4531	9.314	6.243
Gyrus temporalis superior	L	39	-40	-50	30	22996	10.649	6.693
Gyrus temporalis medius	L	37	-52	-53	4	3748	9.995	6.380
Lobus parietalis								
Precuneus	R	7	29	-50	50	7334	8.879	6.351
Lobulus parietalis inferior	R	40	49	-37	33	11371	10.918	6.372
Lobulus parietalis superior	L	7	-28	-52	47	8575	9.631	6.513

Gyrus postcentralis	L	3	-25	-35	45	339	5.537	5.068
Subkortikale / limbische Areale								
Gyrus cinguli	R	24	2	5	41	190	5.435	5.020
	R	23	7	-23	30	1424	8.380	5.739
		24	1	-1	31	1209	7.262	5.668
Thalamus	R		15	-20	5	8546	8.518	5.773
Gyrus parahippocampalis (Hippocampus)	L		-31	-11	-20	4384	10.748	5.928
Nucleus lentiformis (Glo- bus pallidus)	L		-20	-16	1	3436	7.755	5.723

Tabelle 4-27: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.12 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim dritten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 2

Beim dritten Neurofeedback-Durchgang des zweiten Messtages zeigte sich erneut eine verminderte Aktivität im Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC), sowie in limbischen Arealen (posteriorer cingulärer Cortex (PCC; BA 30) und rechter Nucleus lentiformis).

Eine erhöhte BOLD-Reaktion zeigte sich im rechten Thalamus.

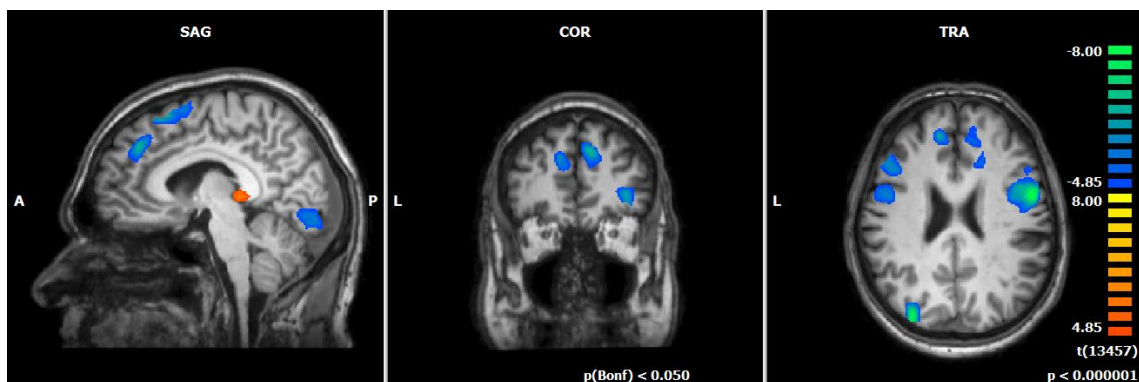


Abb. 4-12: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben vs. Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.85; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 7 y: 41 z: 26

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medialis	R	6	3	-4	64	495	-6.071	-5.219
	R	9	12	35	35	3566	-7.315	-5.519
Gyrus frontalis superior	R	8	9	17	54	2237	-6.917	-5.533
Gyrus frontalis medius	R	6	34	-10	48	617	-6.046	-5.287
Gyrus praecentralis	R	6	41	4	32	1599	-7.682	-6.075
Gyrus frontalis inferior	R	45	45	21	12	12584	-9.993	-6.840
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	R	20	56	-40	-12	691	-5.986	-5.271
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	R	19	41	-68	10	1694	-7.052	-5.510
Gyrus lingualis	R	18	34	-74	-6	1918	-8.071	-5.627
Subkortikale / limbische Areale								
Nucleus lentiformis (Putamen)	R		24	17	8	13648	-9.034	-6.323
PCC	R	30	25	-66	13	1456	-7.849	-5.865
Cerebellum								
Kleinhirn (Clivus)	R		15	-77	-15	4006	-7.331	-5.610
	R		29	-62	-17	1655	-6.722	-5.345

Tabelle 4-28: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Subkortikale / limbische Areale								
Thalamus	R		8	-31	3	564	6.261	5.263

Tabelle 4-29: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.13 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim ersten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 3

Am dritten Messtag zeigte der Vergleich der Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert hatten, mit den Patienten, die rückfällig geworden sind, beim ersten Neurofeedback-Durchgang eine reduzierte BOLD-Reaktion im Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC). Außerdem kam es zu einer verringerten Aktivierung im anterioren cingulären Cortex (ACC; BA 32), sowie im Nucleus caudatus und im Nucleus lentiformis.

Eine erhöhte neuronale Aktivität fand sich u.a. im Gyrus frontalis medius (BA 6) und im Hippocampus, sowie im Thalamus und im Gyrus parahippocampalis (BA19).

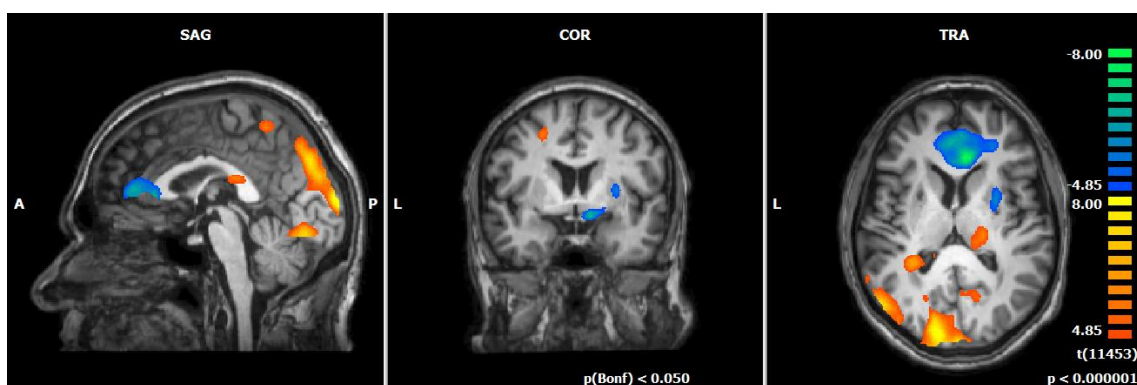


Abb. 4-13: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.84; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 0 y: 0 z: 8

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medialis	R	9	22	39	22	860	-6.045	-5.256
	L	9	-11	38	29	521	-5.665	-5.079
Subkortikale / limbische Areale								
ACC	R	32	10	35	9	3727	-8.399	-5.976
	L	32	-8	39	10	2769	-6.879	-5.590
Caput Ncl. caudati	R		18	23	-3	1481	-7.520	-5.669
	R		-19	23	-4	1299	-7.066	-5.695
Nucleus lentiformis (Putamen)	R		27	3	9	852	-6.386	-5.298
	L		-16	15	-6	2662	-7.366	-5.809

Nucleus lentiformis (Globus pallidus)	R		11	2	-7	817	-7.536	-5.610
---------------------------------------	---	--	----	---	----	-----	--------	--------

Tabelle 4-30: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medius	L	6	-22	-3	48	572	6.006	5.191
Lobus temporalis								
Hippocampus	L		-30	-42	5	3494	7.888	5.636
Gyrus temporalis medius	R	21	56	-20	-9	882	6.959	5.527
Lobus parietalis								
Precuneus	R	7	5	-53	53	524	5.930	5.093
	L	7	-10	-46	54	563	5.790	5.164
Lobus occipitalis								
Gyrus temporalis medius	L		-46	-64	2	5918	8.274	5.793
Gyrus lingualis	R	17	18	-93	-11	1447	8.237	5.958
	R	19	14	-64	4	804	6.012	5.201
Cuneus	L	17	-10	-83	6	12929	10.391	6.328
	L	18	0	-78	30	7038	8.852	6.301
Subkortikale / limbische Areale								
Thalamus (Pulvinar)	R		15	-25	10	1316	6.059	5.281
	L		-6	-30	15	982	5.972	5.282
Gyrus parahippocampalis	R	19	25	-51	-2	2362	7.381	5.554
Cerebellum								
Clivus	L		-7	-70	-18	2571	7.590	5.781

Tabelle 4-31: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.14 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim zweiten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 3

Beim zweiten Neurofeedback-Durchgang des dritten Tages zeigte sich beim Vergleich der beiden Gruppen im linken Gyrus fusiformis (BA 37) des Temporallappens eine verminderte Aktivität.

In frontalen (z.B. im Gyrus frontalis superior und – medius (BA 6)) und in temporalen Hirnregionen sowie in limbischen Arealen (z.B. im Hippocampus und im Gyrus cinguli (BA 31)) fand sich eine erhöhte hämodynamische Reaktion.

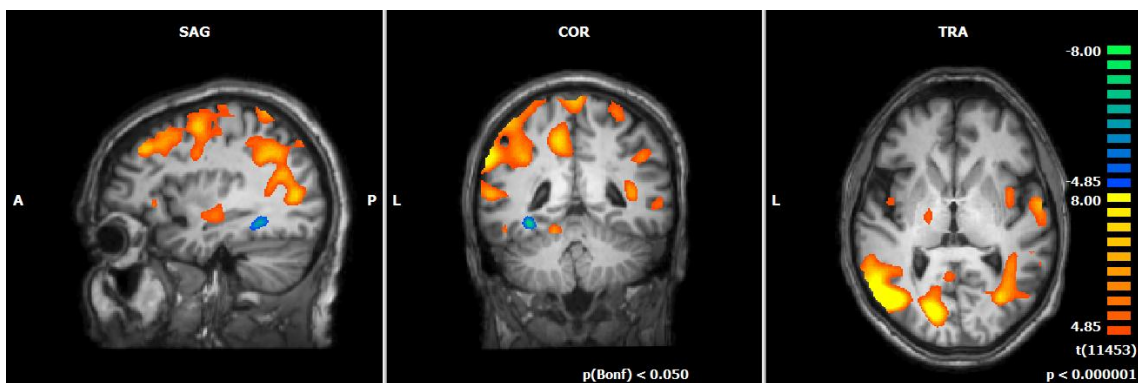


Abb. 4-14: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: $-8.00 - 4.84$; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten $x: -33$ $y: -43$ $z: 2$

Stopp/Reduktion < Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus temporalis								
Gyrus fusiformis	L	37	-31	-43	-16	576	-7.930	-5.840

Tabelle 4-32: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis superior	R	6	10	-17	63	5114	8.348	5.878
Gyrus praecentralis	R	4	33	-27	57	5024	7.884	5.391

Gyrus frontalis medialis	R	6	17	-11	52	3233	7.875	5.716
	L	6	-4	13	45	1316	6.806	5.370
Gyrus frontalis medius	L	6	-23	-15	60	5466	7.502	5.536
	L	6	-37	2	40	7567	7.853	5.876
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis transversus	R	41	55	-22	15	1464	6.289	5.281
Gyrus temporalis superior	R	22	51	-5	-4	4470	7.842	5.691
Sub-gyral	L	21	-48	-7	-11	6922	8.485	5.967
Gyrus temporalis medius	L	37	-44	-61	4	13369	13.119	7.201
Lobus parietalis								
Precuneus	L	7	-1	-48	60	4447	7.675	5.661
Lobulus parietalis inferior	R	40	51	-36	30	2988	6.567	5.402
Lobulus parietalis superior	L	7	-30	-47	58	1250	6.787	5.460
Lobus occipitalis								
Cuneus	L	23	-11	-74	8	11518	10.260	6.802
Subkortikale / limbische Areale								
Gyrus hippocampalis (Hippocampus)	R		26	-17	-11	665	6.760	5.372
Gyrus cinguli	L	31	-10	-45	41	4107	8.059	5.762
Cerebellum								
Clivus	R		35	-75	-14	4009	9.533	6.494
	R		7	-62	-19	2418	7.397	5.778

Tabelle 4-33: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.2.2.15 Vergleich der neuronalen Veränderungen von Patienten der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe beim dritten Neurofeedback-Durchgang an Messtag 3

Beim Vergleich der Gruppen fand sich beim dritten Neurofeedback-Durchgang des dritten Tages u.a. im Gyrus frontalis medius (BA 6, 46; DLPFC) und im Gyrus cingularis (BA 24,31) eine erhöhte neuronale Aktivität.

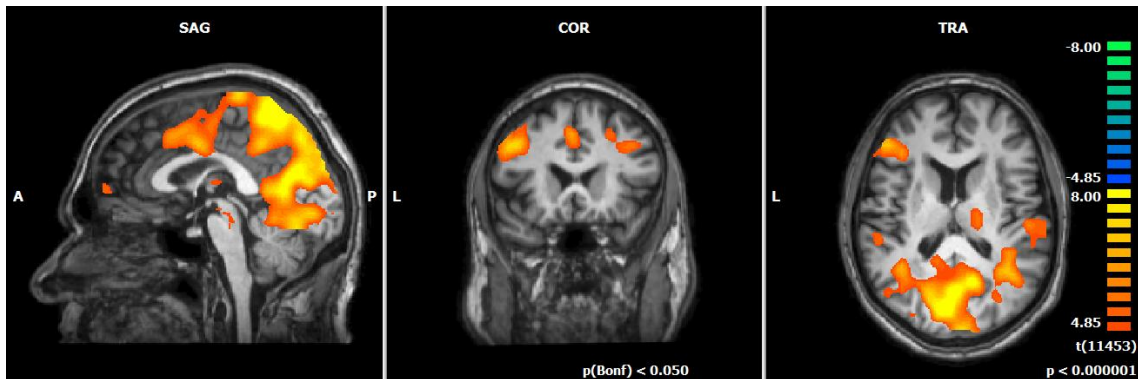


Abb. 4-15: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.84; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 0 y: 18 z: 13

Stopp/Reduktion > Rückfall			Talairach Koordinaten			Cluster Größe	T-Werte	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Max	Ø
Lobus frontalis								
Gyrus frontalis medialis	R	6	18	-13	53	11444	8.713	5.777
Gyrus praecentralis	R	9	33	21	34	1934	7.061	5.485
Lobulus paracentralis	R	5	23	-45	52	12006	7.703	5.530
	L	6	-3	-29	65	3781	7.867	5.901
Gyrus frontalis medius	L	6	-25	-6	49	16322	10.673	6.638
	L	46	-42	31	13	2964	8.121	5.689
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis superior	R	41	56	-23	7	4828	9.535	5.636
	L	39	-33	-55	27	14618	8.551	6.029
	L	22	-48	-9	-10	8028	7.545	5.667
Gyrus temporalis medius	R	21	55	-11	-12	3441	10.845	7.028
Lobus parietalis								
Precuneus	L	7	-15	-51	52	23994	10.158	6.984
Lobus occipitalis								

Gyrus temporalis inferior	L	37	-40	-64	-4	12426	10.870	6.370
Subkortikale / limbische Areale								
Gyrus cingularis	L	31	-8	-45	37	5156	10.158	6.714
	L	24	-4	0	41	7194	9.404	5.752
Cerebellum								
Culmen	R		11	-51	3	6486	9.616	6.851
	R		16	-49	-15	6250	9.796	7.095
	L		-16	-48	-14	7706	11.264	6.646

Tabelle 4-34: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; NF = Neurofeedback

4.3. Synoptische Darstellung der Ergebnisse

Erfolgsgruppe (Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback)	Abnahme der neuronalen Aktivität	Zunahme der neuronalen Aktivität
Messtag 1	Gyrus frontalis superior (BA 8), Gyrus frontalis medialis (BA 6), Gyrus frontalis inferior (BA 45), Nucleus lentiformis	Gyrus frontalis medius und inferior (BA 46, 9; DLPFC)
Messtag 2	Insula (BA 13), Gyrus frontalis inferior (BA 44)	Gyrus lingualis (BA 17)
Messtag 3	Gyrus occipitalis inferior (BA 17), Gyrus lingualis (BA 18)	Gyrus frontalis medius (BA 9; DLPFC), Anteriorer cingulärer Cortex (BA 32; ACC), Nucleus caudatus

Tabelle 4-35: Erfolgsgruppe (Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback)

Rückfallgruppe (Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback)	Abnahme der neuronalen Aktivität	Zunahme der neuronalen Aktivität
Messtag 1	Gyrus frontalis medius und inferior (BA 10,45), Gyrus temporalis superior (BA 41), limbische Areale (z.B. Gyrus cinguli (BA 31), posteriorer cingulärer Kortex (PCC; BA 30), rechter Gyrus parahippocampalis (BA 28), Claustrum	Declive (Cerebellum)
Messtag 2	Gyrus praecentralis (BA 44), Gyrus temporalis superior (BA 41), Gyrus lingualis (BA 18)	Gyrus frontalis medius (BA 6), Gyrus frontalis inferior (BA 46; DLPFC)
Messtag 3	Gyrus frontalis inferior (BA 46; DLPFC), Gyrus cinguli (BA 32), Gyrus temporalis medius (BA 39), posteriorer cingulärer Kortex (PCC; BA 30), Claustrum	

Tabelle 4-36: Rückfallgruppe (Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback)

Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 1	Reduzierte BOLD-Reaktion	Erhöhte BOLD-Reaktion
1. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus frontalis medius (BA 9; DLPFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC; BA 32), Insula (BA 13), Putamen	Gyrus temporalis medius (BA 37), Lobulus parietalis inferior (BA 40), okzipitale Hirnregionen (Gyrus fusiformis (BA 19)
2. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus frontalis inferior (BA 9; DLPFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC; BA 32), Insula (BA 13)	Gyrus frontalis inferior (BA 47), Gyrus lingualis (BA 18), Gyrus cingularis (BA 31), Nucleus caudatus
3. Neurofeedback-Durchgang	anteriorer cingulärer Cortex (ACC; BA 24,32), posteriorer cingulärer Cortex (PCC; BA 30), Nucleus caudatus	Gyrus frontalis superior und – medius (BA 9, 46; DLPFC), Gyrus frontalis inferior (BA 46), Gyrus temporalis inferior, Gyrus cingularis (BA 24), Gyrus parahippocampalis (BA 28)

Tabelle 4-37: Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 1

Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 2	Reduzierte BOLD-Reaktion	Erhöhte BOLD-Reaktion
1. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC; BA 32)	Gyrus temporalis medius (BA 37), Gyrus temporalis inferior (BA 37)
2. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus frontalis medialis (BA 10), Nucleus caudatus	Gyrus frontalis inferior (BA 9,46; DLPFC), Thalamus, Gyrus cinguli (BA 23,24), Gyrus parahippocampalis
3. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC), posteriorer cingulärer Cortex (PCC; BA 30), Nucleus lentiformis	Thalamus

Tabelle 4-38: Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 2

Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 3	Reduzierte BOLD-Reaktion	Erhöhte BOLD-Reaktion
1. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus frontalis medialis (BA 9; DLPFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC; BA 32), Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis	Gyrus frontalis medius (BA 6), Hippocampus, Thalamus, Gyrus parahippocampalis (BA19).
2. Neurofeedback-Durchgang	Gyrus fusiformis (BA 37)	Gyrus frontalis superior und – medius (BA 6), Gyrus temporalis transversus (BA 41), Gyrus temporalis superior (BA 22), Hippocampus, Gyrus cinguli (BA 31)
3. Neurofeedback-Durchgang		Gyrus frontalis medius (BA 6, 46; DLPFC) und im Gyrus cingularis (BA 24,31)

Tabelle 4-39: Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 3

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war, dass tabakabhängige Patienten lernen sollten die neuronale Aktivität in suchtasoziierten Hirnregionen durch Neurofeedback-Training mittels rt-fMRT zu reduzieren und dadurch das Verlangen zu Rauchen (Craving) zu vermindern. Jeder Patient nahm begleitend zum Neurofeedback-Training am „Rauchfrei Programm“ der IFT-Gesundheitsförderung teil.

Beim Neurofeedback-Training mittels rt-fMRT bekamen die Patienten neutrale bzw. tabakassoziierte Bilder präsentiert und erhielten simultan eine Rückmeldung über die neuronale Aktivität in einem zuvor ausgewählten suchtasoziierten Gehirnareal (ACC, DLPFC oder Insula). Eine Bewertung des Cravings der Patienten erfolgte sowohl vor, als auch nach jedem Messtag anhand der deutschen Version des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU-G).

Für die Studie wurden insgesamt 54 Patienten rekrutiert, von denen die Daten von 23 Patienten in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurden. Damit weist diese Studie im Vergleich zu anderen Neurofeedback-Studien eine höhere statistische Power auf.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt oder reduziert haben (Erfolgsgruppe)

Bei Patienten der Erfolgsgruppe zeigte sich beim Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang am ersten Messtag v.a. in den frontalen Hirnregionen sowie im Putamen eine Abnahme der neuronalen Aktivität.

Eine Zunahme der neuronalen Aktivität fand sich hingegen wider Erwarten im DLPFC.

Am zweiten Messtag konnte in der Insula (BA 13) eine Abnahme der hämodynamischen Reaktion nachgewiesen werden. Da Ergebnisse anderer Studien (Brody et al., 2002; Brody et al., 2007) eine positive Korrelation zwischen Craving und erhöhter neuronaler Aktivität in der Insula nachweisen konnten, ist anzunehmen, dass die Patienten ihre Strategie zur Reduktion der neuronalen Aktivität am zweiten Trainings-Tag erfolgreicher anwenden konnten.

Die Ergebnisse des dritten Messtags zeigten unter anderem eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC, DLPFC und Nucleus caudatus. Allerdings ist in der separaten Be-

trachtung des ersten Neurofeedback-Durchgangs an Tag 3 ersichtlich (Abb.5-1), dass die Patienten hier bereits in der Lage waren die neuronale Aktivität im ACC stark zu reduzieren. Das könnte dazu geführt haben, dass es ihnen in den folgenden zwei Neurofeedback-Durchgängen nicht mehr möglich war eine noch stärkere Reduktion zu erreichen. Beim Vergleich (Neurofeedback 3 vs Neurofeedback 1) resultiert somit eine Zunahme der Aktivität, obwohl die Patienten die neuronale Aktivität im ACC erfolgreich reduzieren konnten.

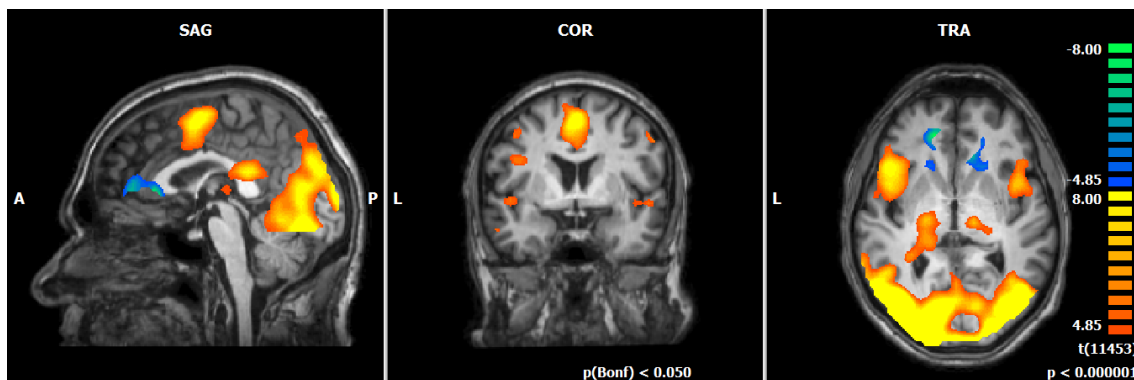


Abb. 5-1: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach sechs Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben; erster Neurofeedback-Durchgang

$p(\text{Bonf}) < 0,05$, Grenzwert der Clustergröße: 20 voxel, T-Wert: -8.00 – 4.85; $p < 0.000001$, Talairach-Koordinaten x: 0 y: 0 z: 0

Eine Besonderheit weisen die Ergebnisse der Erfolgsgruppe bezüglich der BOLD-Reaktionen im DLPFC im Verlauf des ersten sowie des dritten Messtags auf. Die Zunahme der neuronalen Aktivität im DLPFC könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten v.a. am ersten Messtag noch nicht in der Lage waren ihre gewählte Strategie zur Reduktion der neuronalen Aktivität in sucht-assoziierten Hirnregionen umzusetzen. Eine Studie von Kober und Kollegen (2010) bietet eine andere Interpretationsmöglichkeit. In dieser fMRT-Studie mit tabakabhängigen Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen Craving-Reduktion und neuronaler Aktivitätserhöhung im DLPFC gezeigt werden (Kober et al., 2010).

Die Veränderung der neuronalen Aktivität im DLPFC im Zusammenhang mit Craving kann auch mit Hilfe einer Schlussfolgerung von Hartwell et al. (2011) erklärt werden - der Versuch dem Verlangen zu rauchen zu widerstehen beinhaltet auch immer eine Komponente des Cravings (Hartwell et al., 2011).

5.1.2 Patienten, die rückfällig geworden sind (Rückfallgruppe)

In der Rückfallgruppe zeigte sich am ersten Messtag vor allem in folgenden Hirnregionen eine Abnahme der neuronalen Aktivität: OFC (BA 10), VLPFC (BA 45), Precuneus, Cuneus, Gyrus cinguli, PCC und Claustrum.

Am zweiten Messtag fand sich v.a. eine Zunahme der neuronalen Aktivität im DLPFC sowie im Gyrus temporalis medius.

Am dritten Messtag kam es im Gyrus cinguli, DLPFC, Cuneus, PCC und Claustrum zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Rückfall-, anders als die Erfolgsgruppe, die neuronale Aktivität nur unspezifisch modulieren konnte. Zwar fand sich in mehreren Regionen eine Abnahme der neuronalen Aktivität, allerdings stand diese nicht in Zusammenhang mit der Aufgabenstellung. Auch bei den Patienten der Rückfalls-Gruppe kann die volatile neuronale Aktivität im DLPFC unterschiedlich interpretiert werden. Die Zunahme der neuronalen Aktivität im DLPFC am zweiten Messtag könnte wie bereits erwähnt auf eine Komponente des Cravings zurückzuführen sein. Die Reduktion der neuronalen Aktivität im DLPFC am dritten Messtag könnte dafür sprechen, dass sich auch bei den Patienten der Rückfallgruppe ein Lerneffekt eingestellt hat.

5.1.3 Vergleich der Erfolgs- und der Rückfallgruppe

Am ersten Messtag findet sich bei den Patienten der Erfolgsgruppe in allen drei Neurofeedback-Durchgängen in den betrachteten suchtasoziierten Hirnregionen (ACC, DLPFC, Insula) eine verminderte BOLD-Reaktion. Eine Ausnahme bildet die erhöhte neuronale Aktivität des DLPFC im dritten Neurofeedback-Durchgang.

Auch am zweiten Messtag zeigte sich in der Erfolgsgruppe eine verminderte hämodynamische Reaktion in suchtasoziierten Arealen. Allerdings stellt auch hier die erhöhte neuronale Aktivität des DLPFC im zweiten Neurofeedback-Durchgang eine Abweichung von den restlichen Neurofeedback-Durchgängen dar.

Am dritten Messtag zeigte der erste Neurofeedback-Durchgang beim Vergleich beider Gruppen erwartungsgemäß eine verminderte Aktivität im DLPFC und ACC, jedoch fanden sich im zweiten sowie im dritten Neurofeedback-Durchgang fast ausschließlich stärker ausgeprägte BOLD-Reaktionen. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass im zweiten Neurofeedback-Durchgang nur 9 und im dritten Neurofeedback-Durchgang nur 8 von ursprünglich 16 Patienten der Erfolgsgruppe gemessen werden konnten. Die Vermutung liegt nahe, dass die nicht gemessenen Patienten einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse des ersten Neurofeedback-Durchgangs hatten.

Eine rt-fMRT-Studie mit tabakabhängigen Rauchern von Hanlon et al. (2013) unterstützt diese Theorie. Die Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem vorzeitigen Abbruch der Teilnahme an der Studie und der erfolgreichen Craving-Reduktion belegen. Patienten, die vorzeitig die Studie abbrachen waren erfolgreicher darin, die Aktivität in den neuronalen Korrelaten des Cravings zu reduzieren. Hingegen brauchten Patienten, welche die Studie komplett abschlossen vermutlich mehr Unterstützung, um das Craving erfolgreich mittels Neurofeedback-Training zu reduzieren (Hanlon et al., 2013).

5.2 Craving

Die Messung des Cravings mittels des QSU-G (Faktor 2) ergab nach dem ersten Tag des Neurofeedback-Trainings einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,0001$; Stopp-/Reduktions-Gruppe 13,94 (SD 4,77) und Rückfallgruppe 24,00 (SD 6,46)). Auch der Vergleich des Cravings am ersten Messtag vor der Untersuchung mit dem Craving am dritten Messtag nach der Untersuchung (größtmögliche Differenz im Craving) zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,007$) bei den Patienten der Erfolgsgruppe (Stopp-/Reduktion-Gruppe). Bei den Patienten der Rückfallgruppe zeigte sich bei diesem Vergleich dagegen kein signifikanter Unterschied ($p < 0,40$) (siehe Tabelle 4-3, Seite 35).

Dieses Ergebnis belegt, dass die Patienten der Erfolgsgruppe (Stopp-/Reduktion-Gruppe) im Gegensatz zu den Patienten der Rückfallgruppe das Craving im Verlauf des Neurofeedback-Trainings reduzieren konnten.

Bezüglich des Fagerström-Wertes unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht signifikant ($p < 0,658$; Stopp-/Reduktion: 5,19 (SD 2,14) und Rückfall: 4,71 (SD 2,36)).

5.3 Limitationen der Studie

Eine mögliche Limitation der Studie stellt die Rekrutierung der Patienten dar. Alle rekrutierten Patienten waren motiviert mit dem Rauchen aufzuhören, jedoch könnte bei einigen Patienten, zusätzlich zur intrinsischen Motivation, die gezahlte Aufwandsentschädigung von 50€ pro Messtag ein Anreiz für die Teilnahme an der Studie gewesen sein. Da die Eigenmotivation der Patienten eine wichtige Rolle für den Erfolg des Neurofeedbacks spielt, ist es fraglich, ob im Vorfeld eine strengere Selektion der Probanden durchgeführt werden sollte. Zudem könnte zum Beispiel ein vorher durchgeführtes und weniger aufwendiges EEG-Neurofeedback-Training Aufschluss über das Potential eines Patienten,

die neuronalen Aktivität zu modulieren, geben. Andererseits ist aber gerade die unselektierte Patientenstichprobe für die externe Validität der Studie relevant.

Eine wichtige Problematik bei rt-fMRT-Studien zur Reduktion des Cravings stellt die Auswahl der Region of Interest (ROI) dar. Diese kann entweder anhand der Anatomie oder anhand der individuellen neuronalen Aktivität bei der Präsentation von tabakassoziierten Hinweisreizen erfolgen. Wie auch schon in einer rt-fMRT-Studie von Hartwell und Kollegen (2013) wurde in der vorliegenden Studie ein Hybridansatz verfolgt, d.h. die ROI-Auswahl erfolgte zwar in vorher definierten anatomischen Hirnregionen (ACC, Insula, DLPFC), jedoch spezifisch anhand der individuellen neuronalen Aktivität eines jeden Patienten am jeweiligen Messtag (Hartwell et al., 2013).

Auch die Dauer des Neurofeedback-Trainings sollte unter Umständen angepasst werden. Einige Patienten berichteten u.a. über Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Konzentrationsschwierigkeiten, was wiederum ein Grund dafür sein könnte, dass am dritten Messtag nur noch 50% der Patienten der Erfolgsgruppe den dritten Neurofeedback-Durchgang absolvierten.

Eine weitere Frage ist, ob sich die Leistung der Patienten durch vorheriges Training und genaue Instruktionen zur Modulation der neuronalen Aktivität verbessern lässt. In der Literatur finden sich diesbezüglich unterschiedliche Erkenntnisse. Während eine Studie von Weiskopf et al. (2004) Hinweise darauf gibt, dass die Anwendung von Training und Instruktionen einen positiven Einfluss hinsichtlich der Leistung im Neurofeedback-Training haben (Weiskopf, 2004), zeigte eine rt-fMRT Neurofeedbackstudie von Sepulveda und Kollegen (2016), dass ein effektiveres Lernen ermöglicht wird, wenn auf explizite Instruktionen verzichtet wird (Sepulveda et al., 2016). Auch eine EEG-Neurofeedback-Studie von Kober et al. (2013), bei der die Probanden die Aufgabe hatten den sensomotorischen Rhythmus (SMR) zu verstärken, ergab, dass Probanden, die keine spezifische Strategie anwendeten, eine bessere Kontrolle über den SMR ausüben konnten, als Probanden, die eine spezifische Strategie anwendeten (Kober et al., 2013).

5.4 Ausblick

Nachfolgende Studien könnten zum Ziel haben potentielle Prädiktoren für die Fähigkeit die neuronale Aktivität zu modulieren ausfindig zu machen. Beispielsweise könnten Patienten vor dem eigentlichen rt-fMRT-Neurofeedback-Training ein EEG-Neurofeedback- bzw. Biofeedback-Training absolvieren. Hartwell et al. (2013) ließen Patienten in einer ähnlichen rt-fMRT-Neurofeedback-Studie zur Reduktion des Cravings bei Tabakabhängigkeit vor dem eigentlichen Neurofeedback an einem Biofeedback-Experiment teilnehmen. Die Aufgabe während des Biofeedback-Trainings bestand darin, die Hauttemperatur

durch eine Vasodilatation willentlich zu erhöhen. Zwar konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Leistung beim rt-fMRT-Neurofeedback-Training und der Fähigkeit die Temperatur in den Fingern zu erhöhen nachgewiesen werden, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um festzustellen, ob sich diese Form des Biofeedback-Trainings als prognostisches Instrument für die Identifikation von „talentierten“ Patienten eignet (Hartwell et al., 2013).

In einer Folgestudie könnte man zudem die Effizienz eines EEG-Neurofeedback-Trainings mit der eines fMRT-Neurofeedback-Trainings vergleichen. Auch die Frage nach der Anzahl der Neurofeedback-Sitzungen und dem günstigsten zeitlichen Abstand zwischen diesen sollte noch geklärt werden. Die wichtigsten Fragen sind jedoch, ob sich die Erfolge des Neurofeedback-Trainings im fMRT auf den (Therapie-)Alltag und eine natürliche Umgebung übertragen lassen und wie beständig diese sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es Patienten mit Tabakabhängigkeit möglich ist die neuronale Aktivität in suchtasoziierten Hirnregionen durch den Einsatz von rt-fMRT-Neurofeedback zu modulieren. Außerdem gibt diese Studie Hinweise darauf, dass dadurch auch das subjektive Craving beeinflusst werden kann, was wiederum mit einem verminderten Rückfallrisiko einhergeht.

Damit bietet rt-fMRT-Neurofeedback ein großes Potential bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen.

6 Zusammenfassung

Rauchen gilt heute in den Industrienationen als bedeutendstes individuelles und vermeidbares Gesundheitsrisiko und als führende Ursache vorzeitiger Sterblichkeit (Mons, 2011). Weltweit fordert der Tabakkonsum das Leben von ca. 5 Millionen Menschen jährlich (Jha et al., 2015). Die Zahl der tabakbedingten Todesfälle im Jahr 2013 wird allein in Deutschland auf rund 121 000 Menschen geschätzt (Pötschke-Langer et al., 2015; Statistisches Bundesamt, 2013). Zusätzlich führen die durch das Rauchen verursachten Todes- und Krankheitsfälle zu einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitswesen und die Volkswirtschaft (Effertz, 2015).

Im Rahmen der Tabakabhängigkeit kommt es häufig zu einem starken Substanzverlangen, welches als „Craving“ bezeichnet wird. Dieses Craving kann nach einem Rauchstopp einen robusten Prädiktor für einen Rückfall darstellen (Killen & Fortmann, 1997). Verschiedene Studien konnten eine signifikante positive Korrelation zwischen Craving und einer erhöhten neuronalen Aktivität in suchtassoziierten Arealen wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) sowie der Insula nachweisen (Brody et al., 2002) (Brody et al., 2007) (Hartwell et al., 2011).

Das Ziel der vorliegenden Studie war, dass tabakabhängige Patienten erlernen sollten die neuronale Aktivität in suchtassoziierten Hirnregionen durch Neurofeedback-Training mittels real-time fMRT zu reduzieren und dadurch das Verlangen zu Rauchen (Craving) zu vermindern.

Für die Studie wurden insgesamt 54 Patienten über ein Zeitungsinserat rekrutiert. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 23 Patienten berücksichtigt. Jeder Patient nahm begleitend zum Neurofeedback-Training an dem „Rauchfrei Programm“ des Instituts für Therapieforschung (IFT) teil. Dabei handelt es sich um ein edukatives verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm, welches von ausgebildeten Therapeuten der Tabakambulanz der LMU München geleitet wurde.

Das Neurofeedback-Training fand im Institut für klinische Radiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München an insgesamt drei Terminen im Abstand von einer bzw. zwei Wochen statt. Es wurde ein 3 Tesla Magnetresonanztomograph (Philips, Ingenia) mit Kopfspule und einem Spiegel verwendet, welcher den Blick auf einen am Kopfende des MRT positionierten Bildschirm ermöglichte. Auf diesem Bildschirm wurden den Patienten Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Landschaftsbilder oder Bilder von Alltagsgegenständen) und Bilder, welche mit Tabakkonsum assoziiert sind (u.a. Zigaretten, Ta-

bakschachteln) in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert. Bei der Präsentation eines neutralen Blocks wurden die Patienten instruiert sich die Bilder anzusehen. Während der Präsentation der tabakassoziierten Bilder hatten die Patienten die Aufgabe, die mittels Feedback-Thermometer visualisierte neuronale Aktivität in einem zuvor individuell ausgewählten suchtasoziierten Gehirnareal (ACC, DLPFC oder Insula) zu verringern. Jeder Patient absolvierte pro Messtag drei aufeinanderfolgende Neurofeedback-Durchgänge.

Die deutsche Version des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU-G), welcher sowohl vor als auch nach jedem Messtag von den Patienten ausgefüllt wurde, ermöglichte eine Bewertung des aktuellen Cravings. Nach 3 und 6 Monaten wurde ein follow-up durchgeführt, um die Patienten anhand des aktuellen Rauchverhaltens entweder in die Erfolgs- (Stopp / Reduktion) oder Rückfallgruppe einzuteilen.

Bei Patienten der Erfolgsgruppe zeigte sich beim Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang am ersten Messtag v.a. in den frontalen Hirnregionen sowie im Putamen eine Abnahme der neuronalen Aktivität. Eine Zunahme der neuronalen Aktivität fand sich hingegen wider Erwarten im DLPFC. Am zweiten Messtag kam es bei selbigem Vergleich in der Erfolgsgruppe zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität in der Insula. Hingegen zeigte sich am dritten Messtag wiederum eine Zunahme der neuronalen Aktivität im ACC und DLPFC. Allerdings war bei der separaten Betrachtung des ersten Neurofeedback-Durchgangs des dritten Tages ersichtlich, dass die Patienten hier bereits in der Lage waren die neuronale Aktivität im ACC so stark zu reduzieren, dass es ihnen wahrscheinlich in den folgenden zwei Neurofeedback-Durchgängen nicht mehr möglich war eine noch stärkere Reduktion herbeizuführen. Die Zunahme der neuronalen Aktivität im DLPFC am ersten und am dritten Messtag könnte durch eine Komponente des Cravings bei dem Versuch dem Verlangen zu rauchen zu widerstehen erklärt werden (Hartwell et al., 2011).

Bei den Patienten der Rückfallgruppe fand sich beim Vergleich des dritten mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang am ersten Tag in mehreren Regionen eine Abnahme der neuronalen Aktivität (u.a. im Orbitofrontalcortex, Precuneus, Cuneus, Gyrus cinguli, PCC und Claustrum), allerdings standen diese nicht in Zusammenhang mit der Aufgabenstellung. Bei der Betrachtung des DLPFC zeigte sich am zweiten Messtag eine Zunahme der neuronalen Aktivität und am dritten Messtag eine Reduktion. Vermutlich konnten die Patienten dieser Gruppe am dritten Messtag, wie auch die erfolgreichen Patienten, ihre Strategie für die Reduktion der neuronalen Aktivität erfolgreicher anwenden.

Beim direkten Vergleich der Erfolgs- und Rückfallgruppe fand sich am ersten Messtag bei den Patienten der Erfolgsgruppe in allen drei Neurofeedback-Durchgängen in den betrachteten suchtassoziierten Hirnregionen (ACC, DLPFC, Insula) eine verminderte BOLD-Reaktion. Eine Ausnahme bildet die erhöhte neuronale Aktivität des DLPFC im dritten Neurofeedback-Durchgang. Auch am zweiten Messtag zeigte sich in der Erfolgsgruppe eine verminderte hämodynamische Reaktion in suchtassoziierten Arealen. Allerdings stellt die erhöhte neuronale Aktivität des DLPFC im zweiten Neurofeedback-Durchgang erneut eine Abweichung von den restlichen Neurofeedback-Durchgängen dar. Am dritten Messtag zeigte der erste Neurofeedback-Durchgang beim Vergleich beider Gruppen erwartungsgemäß eine verminderte Aktivität im DLPFC und ACC, jedoch fanden sich im zweiten sowie im dritten Neurofeedback-Durchgang fast ausschließlich stärker ausgeprägte BOLD-Reaktionen. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass im zweiten Neurofeedback-Durchgang nur 9 und im dritten Neurofeedback-Durchgang nur 8 von ursprünglich 16 Patienten der Erfolgsgruppe gemessen werden konnten. Die Vermutung liegt nahe, dass die nicht gemessenen Patienten einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse des ersten Neurofeedback-Durchgangs hatten.

Bezüglich des Cravings fand sich bei den Patienten der Erfolgsgruppe (Stopp-/Reduktion-Gruppe) beim Vergleich des ersten Messtags vor der Untersuchung (16,00 (SD 4,63)) mit dem dritten Messtag nach der Untersuchung (11,73 (SD 2,37)) ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,007$). Bei den Patienten der Rückfallgruppe zeigte sich dagegen bei diesem Vergleich (Messtag 1, pre: 19,00 (SD 4,41); Messtag 3, post: 15,13 (SD 9,36)) kein signifikanter Unterschied ($p < 0,40$) im Craving.

Patienten mit Tabakabhängigkeit war es also möglich die neuronale Aktivität in suchtassoziierten Hirnregionen durch den Einsatz von rt-fMRT-Neurofeedback zu reduzieren. Außerdem gibt diese Studie Hinweise darauf, dass dadurch auch das subjektive Craving verringert werden kann, was wiederum mit einem verminderten Rückfallrisiko einhergeht. Damit bietet rt-fMRT-Neurofeedback ein großes Potential bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen.

Nachfolgende Studien könnten zum Ziel haben potentielle Prädiktoren für die Fähigkeit die neuronale Aktivität zu modulieren ausfindig zu machen. Eine weitere Frage ist, ob sich die Leistung der Patienten durch vorheriges Training und genaue Instruktionen zur Modulation der neuronalen Aktivität verbessern lässt. Auch die Frage nach der erfolgversprechendsten Kombination von Anzahl und zeitlichen Abstand der Neurofeedback-Sitzungen sollte noch geklärt werden.

Die wichtigsten ausstehenden Fragen sind jedoch, ob sich die Erfolge des Neurofeedback-Trainings im fMRT auf den (Therapie-)Alltag und eine natürliche Umgebung übertragen lassen und wie beständig diese sind.

7 Literaturverzeichnis

- Anthenelli, R.M., et al. (2016). Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 387(10037), 2507-2520. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0
- Arns, M., et al. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci*, 40(3), 180-189. doi:10.1177/155005940904000311
- Bakkevig, O., et al. (2000). Smoking cessation. A comparative, randomised study between management in general practice and the behavioural programme SmokEnders. *Scand J Prim Health Care*, 18(4), 247-251.
- Batra, A. (2000). *Tabakabhängigkeit biologische und psychosoziale Entstehungsbedingungen und Therapiemöglichkeiten*. Darmstadt: Steinkopff.
- Beck, A.T., et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Benowitz, N.L. (2008). Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med*, 121(4 Suppl 1), S3-10. doi:10.1016/j.amjmed.2008.01.015
- Benowitz, N.L. (2009). Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49, 57-71. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742
- Birbaumer, N., et al. (1999). A spelling device for the paralysed. *Nature*, 398(6725), 297-298. doi:10.1038/18581
- Boyle, P. (1997). Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer*, 17(1), 1-60.
- Brody, A.L., et al. (2004). Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Res*, 130(3), 269-281. doi:10.1016/j.psychres.2003.12.006
- Brody, A.L., et al. (2002). Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry*, 59(12), 1162-1172.
- Brody, A.L., et al. (2007). Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry*, 62(6), 642-651. doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.026
- Bush et al. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215-222.
- Buss, A.H., & Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol*, 63(3), 452-459.
- Caria, A., et al. (2007). Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage*, 35(3), 1238-1246. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.018
- Caria et al. (2010). Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 68(5), 425-432. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.020
- Caria et al. (2012). Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. *Neuroscientist*, 18(5), 487-501. doi:10.1177/1073858411407205
- Costa, P.T., & McCrae, R.R. (1992). Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory. *Psychological Assessment Vol. 4 No. 1*, 5-13, *Vol. 4 No. 1*, 5-13.
- Cox et al. (1995). Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 33(2), 230-236.
- deCharms, R.C., et al. (2005). Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(51), 18626-18631. doi:10.1073/pnas.0505210102
- Devinsky et al. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.
- Due et al. (2002). Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*, 159(6), 954-960. doi:10.1176/appi.ajp.159.6.954
- Effertz, V.V. (2015). *Deutsches Krebsforschungszentrum. Die Kosten des Rauchens in Deutschland*. *Aus der Wissenschaft – für die Politik, Heidelberg, 2015*. Retrieved from Heidelberg:

- Eriksen et al. (2015). *The Tobacco Atlas* (Fifth edition ed.). Atlanta, Georgia, 30303, USA: Published by the American Cancer Society.
- Eslinger, P.J., & Grattan, L.M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, *31*(1), 17-28.
- Fagerstrom, K.O., & Schneider, N.G. (1989). Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*, *12*(2), 159-182.
- Falkai, P., & American Psychiatric Association. (2015). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®* ([5. Rev.] ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Franklin, T.R., et al. (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry*, *51*(2), 134-142.
- Garrison, G.D., & Dugan, S.E. (2009). Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther*, *31*(3), 463-491. doi:10.1016/j.clinthera.2009.03.021
- Grant et al. (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia*, *38*(8), 1180-1187.
- Grant, S., et al. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(21), 12040-12045.
- Green et al. (2000). Hypnosis and suggestion-based approaches to smoking cessation: an examination of the evidence. *Int J Clin Exp Hypn*, *48*(2), 195-224. doi:10.1080/00207140008410048
- Haller, S., et al. (2010). Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur Radiol*, *20*(3), 696-703. doi:10.1007/s00330-009-1595-z
- Hanlon, C.A., et al. (2013). Reduction of cue-induced craving through realtime neurofeedback in nicotine users: the role of region of interest selection and multiple visits. *Psychiatry Res*, *213*(1), 79-81. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.003
- Hartwell, K.J., et al. (2016). Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. *J Psychiatry Neurosci*, *41*(1), 48-55.
- Hartwell, K.J., et al. (2011). Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers. *Addict Biol*, *16*(4), 654-666. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00340.x
- Hartwell, K.J., et al. (2013). Real-time fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies. *Psychol Addict Behav*, *27*(2), 501-509. doi:10.1037/a0028215
- Haus. (2013). *Praxisbuch Biofeedback und Neurofeedback*. Berlin: Springer.
- Haustein, K.-O., & Groneberg, D. (2008). *Tabakabhängigkeit gesundheitliche Schäden durch das Rauchen Ursachen - Folgen - Behandlungsmöglichkeiten - Konsequenzen für Politik und Gesellschaft* (2., neubearb. und erw. Aufl. ed.). Berlin: Springer.
- Hayashi et al. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(11), 4422-4427. doi:10.1073/pnas.1212185110
- Heatherton et al. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, *86*(9), 1119-1127.
- Henningfield et al. (1985). Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*, *234*(1), 1-12.
- Hurt, R.D., et al. (1997). A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*, *337*(17), 1195-1202. doi:10.1056/NEJM199710233371703
- Janes, A.C., et al. (2010). Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence. *Biol Psychiatry*, *67*(8), 722-729. doi:10.1016/j.biopsych.2009.12.034
- Janeš, I. (2015). Insular Cortex - Review. *Gyrus*, *3*(2), 108-114. doi:10.17486/gyr.3.1023
- Jha et al. (2015). Global Hazards of Tobacco and the Benefits of Smoking Cessation and Tobacco Taxes. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. doi:doi: 10.1596/978-1-4648-0349-9_ch10
- Karch, S., et al. (2015). Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. *PLoS One*, *10*(7), e0133034. doi:10.1371/journal.pone.0133034
- Karch, S., et al. (2010). Neural correlates (ERP/fMRI) of voluntary selection in adult ADHD patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *260*(5), 427-440. doi:10.1007/s00406-009-0089-y
- Keynan, J.N., et al. (2016). Limbic Activity Modulation Guided by Functional Magnetic Resonance Imaging-Inspired Electroencephalography Improves Implicit Emotion Regulation. *Biol Psychiatry*, *80*(6), 490-496. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.024

- Killen, J.D., & Fortmann, S.P. (1997). Craving is associated with smoking relapse: findings from three prospective studies. *Exp Clin Psychopharmacol*, 5(2), 137-142.
- Kober, et al. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(33), 14811-14816. doi:10.1073/pnas.1007779107
- Kober, et al. (2013). Learning to modulate one's own brain activity: the effect of spontaneous mental strategies. *Front Hum Neurosci*, 7, 695. doi:10.3389/fnhum.2013.00695
- Kotchoubey et al. (1997). Stability of cortical self-regulation in epilepsy patients. *Neuroreport*, 8(8), 1867-1870.
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 6(9), 691-702. doi:10.1038/nrn1747
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981). Das State-Trait-Angstinventar. *Weinheim: Beltz Test GmbH*.
- Le Foll, B., & George, T.P. (2007). Treatment of tobacco dependence: integrating recent progress into practice. *CMAJ*, 177(11), 1373-1380. doi:10.1503/cmaj.070627
- Le Foll, B., & Goldberg, S.R. (2006). Nicotine as a typical drug of abuse in experimental animals and humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 184(3-4), 367-381. doi:10.1007/s00213-005-0155-8
- Li, X., et al. (2013). Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol*, 18(4), 739-748. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x
- Linden, D.E., et al. (2012). Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 7(6), e38115. doi:10.1371/journal.pone.0038115
- London, E.D., et al. (2000). Orbitofrontal cortex and human drug abuse: functional imaging. *Cereb Cortex*, 10(3), 334-342.
- McBride et al. (2006). Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2728-2738. doi:10.1038/sj.npp.1301075
- McCleron et al. (2005). Abstinence-induced changes in self-report craving correlate with event-related fMRI responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1940-1947. doi:10.1038/sj.npp.1300780
- Mombour et al. (1991). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern etc.: Huber.
- Mons, U. (2011). [Tobacco-attributable mortality in Germany and in the German Federal States - calculations with data from a microcensus and mortality statistics]. *Gesundheitswesen*, 73(4), 238-246. doi:10.1055/s-0030-1252039
- Naqvi et al. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315(5811), 531-534. doi:10.1126/science.1135926
- Ofner, S., & Kröger, C. (2015). *Das Rauchfrei Programm - Jahresbericht 2015 - Berichtszeitraum 01.01.2014 - 31.12.2014*. Retrieved from München:
- 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.
- Patton, J.H., et al. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
- Peirce, J.W. (2008). Generating Stimuli for Neuroscience Using PsychoPy. *Front Neuroinform*, 2, 10. doi:10.3389/neuro.11.010.2008
- Posse, S., et al. (2003). Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage*, 18(3), 760-768.
- Pötschke-Langer et al. (2015). *Tabakatlas Deutschland 2015*. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum.
- Prochaska, J.J., & Benowitz, N.L. (2016). The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy. *Annu Rev Med*, 67, 467-486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712
- Rolls, E.T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Prog Neurobiol*, 86(3), 216-244. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.001
- Rote Liste. (2017). *Rote Liste*. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH.
- 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. doi:10.1002/hbm.21427
- Schaller et al. (2008). *Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.): Nikotin. Pharmakologische Wirkung und Entstehung der Abhängigkeit Heidelberg, 2008*. Retrieved from Heidelberg:
- Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). Wortschatztest (WST). *Weinheim: Beltz Test GmbH*.

- Schneider, F., & Fink, G.R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013 ed.). Berlin: Springer.
- Schwenkmezger, P., & Hodapp, V. (1991). [A questionnaire for assessing anger and expression of anger]. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother*, 39(1), 63-68.
- Sepulveda, P., et al. (2016). How feedback, motor imagery, and reward influence brain self-regulation using real-time fMRI. *Hum Brain Mapp*, 37(9), 3153-3171. doi:10.1002/hbm.23228
- Silagy et al. (1994). Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet*, 343(8890), 139-142.
- Sitaram, R., et al. (2017). Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci*, 18(2), 86-100. doi:10.1038/nrn.2016.164
- Sitaram, R., et al. (2012). Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time FMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(3), 256-265. doi:10.1177/1545968311418345
- Skinner, B.F. (1938). *The behavior of organisms; an experimental analysis*. New York, London,: D. Appleton-Century Company.
- Statistisches Bundesamt. (2013). Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht.
- Stead et al. (2005). Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001007. doi:10.1002/14651858.CD001007.pub2
- Stead et al. (2016). Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3
- Stippich, C. (2015). *Clinical Functional MRI Presurgical Functional Neuroimaging* (2nd ed.). Berlin: Springer.
- Stoeckel, L.E., et al. (2014). Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. *Neuroimage Clin*, 5, 245-255. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.002
- Strehl, U., et al. (2006). Deactivation of brain areas during self-regulation of slow cortical potentials in seizure patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 31(1), 85-94. doi:10.1007/s10484-006-9006-6
- Subramanian, L., et al. (2011). Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 31(45), 16309-16317. doi:10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011
- Sulzer, J., et al. (2013). Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *Neuroimage*, 76, 386-399. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.033
- Tiffany, S.T., & Drobles, D.J. (1991). The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict*, 86(11), 1467-1476.
- United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. (2014). *The health consequences of smoking--50 years of progress : a report of the surgeon general*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General.
- Viarisio, V. (2015). *Gesundheitsrisiko Nikotin. Fakten zum Rauchen, Heidelberg*. Retrieved from Heidelberg:
- Walter, H., & Barth, M. (2005). *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. Stuttgart: Schattauer.
- Weiskopf. (2004). Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(6), 966-970. doi:10.1109/TBME.2004.827063
- Weiskopf et al. (2004). Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J Physiol Paris*, 98(4-6), 357-373. doi:10.1016/j.jphysparis.2005.09.019
- Weiskopf, N. (2012). Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage*, 62(2), 682-692. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.009
- Weiskopf, N., et al. (2003). Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*, 19(3), 577-586.
- White et al. (2006). Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD000009. doi:10.1002/14651858.CD000009.pub2
- Yoo, S.S., & Jolesz, F.A. (2002). Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport*, 13(11), 1377-1381.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Rauchstopp- und Abstinenzquote direkt am und 12 Monate nach Kursende	12
Abb. 1-2: Suchtassoziierte Hirnregionen.....	12
Abb. 3-1: Übersicht über den Ablauf des Rauchfrei Programms und des Neurofeedbacktrainings	25
Abb. 3-2: 3 Tesla Magnetresonanztomograph (Philips, Ingenia).....	26
Abb. 3-3: Feedback-Thermometer	27
Abb. 3-4: Abfolge der neutralen und suchtassoziierten Blöcke.	28
Abb. 4-1: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.	36
Abb. 4-2: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.	38
Abb. 4-3: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben.	39
Abb. 4-4: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind.	41
Abb. 4-5: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind.	42
Abb. 4-6: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind.	44
Abb.4-7: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.	45
Abb. 4-8: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.	47
Abb. 4-9: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.	49
Abb. 4-10: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben mit Patienten, die rückfällig geworden sind.	51
Abb. 4-11: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.	52
Abb. 4-12: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben vs. Patienten, die rückfällig geworden sind.....	54
Abb. 4-13: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind.	56

Abb. 4-14: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. 58

Abb. 4-15: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. 60

Abb. 5-1: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach sechs Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben; erster Neurofeedback-Durchgang..... 65

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Übersicht über die verschiedenen Funktionen der suchtasoziierten Hirnregionen....	16
Tabelle 4-1: Vergleich der CO-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe an den Messtagen 1-3	33
Tabelle 4-2: Vergleich der QSU-Faktor 1-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe nach dem ersten Messtag und vor dem zweiten Messtag.....	34
Tabelle 4-3: Vergleich der QSU-Faktor 2-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe vor dem ersten Messtag und nach dem dritten Messtag	34
Tabelle 4-4: Vergleich der BDI-Werte zwischen der Erfolgs- und Rückfallgruppe an den Messtagen 1-3	34
Tabelle 4-5: Vergleich der ROI-Aktivierungen Rauch-Cues > neutral	35
Tabelle 4-6: Vergleich der ROI-Aktivierungen Rauch-Cues <neutral	36
Tabelle 4-7: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.	37
Tabelle 4-8: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.	37
Tabelle 4-9: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.	38
Tabelle 4-10: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.	39
Tabelle 4-11: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral.	39
Tabelle 4-12: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die nach 6 Monaten den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral.	40

Tabelle 4-13: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral. 41

Tabelle 4-14: Erster Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral. 41

Tabelle 4-15: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral. 42

Tabelle 4-16: Zweiter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF stärker aktiviert waren als bei neutral. 43

Tabelle 4-17: Dritter Tag Neurofeedback-Training bei Patienten, die rückfällig geworden sind. Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback. Hirnregionen, die bei NF weniger stark aktiviert waren als bei neutral. 44

Tabelle 4-18: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe. 46

Tabelle 4-19: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe. 46

Tabelle 4-20: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe. 48

Tabelle 4-21: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben vs. Patienten, die rückfällig geworden sind.

Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	48
Tabelle 4-22: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	49
Tabelle 4-23: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 1 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben vs. Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	50
Tabelle 4-24: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	51
Tabelle 4-25: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	52
Tabelle 4-26: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	53
Tabelle 4-27: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	54
Tabelle 4-28: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe.....	55

Tabelle 4-29: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 2 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe..... 55

Tabelle 4-30: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe..... 57

Tabelle 4-31: Vergleich erstes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe..... 57

Tabelle 4-32: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine geringere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe..... 58

Tabelle 4-33: Vergleich zweites Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe..... 59

Tabelle 4-34: Vergleich drittes Neurofeedback-Training an Tag 3 von Patienten, die den Tabakkonsum gestoppt bzw. reduziert haben gegen Patienten, die rückfällig geworden sind. Hirnregionen, bei denen die Erfolgsgruppe eine höhere neuronale Aktivität aufwies als die Rückfallgruppe..... 61

Tabelle 4-35: Erfolgsgruppe (Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback) 61

Tabelle 4-36: Rückfallgruppe (Vergleich drittes Neurofeedback minus erstes Neurofeedback) 62

Tabelle 4-37: Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 1..... 62

Tabelle 4-38: Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 2..... 63

Tabelle 4-39: Vergleich der neuronalen Veränderungen der Erfolgsgruppe mit denen der Rückfallgruppe an Messtag 3..... 63

10 Abkürzungsverzeichnis

Ø T-Wert	durchschnittlicher T-Wert
Abb.	Abbildung
AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AQ	Aggression Questionnaire
BA	Brodman Area
BDI	Beck Depressions Inventar
BIS	Barrett Impulsiveness Scale
BOLD	blood oxygen level dependency
BV	BrainVoyager
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
cue	Hinweisreiz
d1, d2, d3	Messtag 1, 2, 3
d.h.	das heißt
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	echo planar imaging
et al.	et alii/aliae/alia (= „und andere“)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	Fagerström Test for Nicotine Dependence
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLM	general linear model
Hb	Hämoglobin
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention to Treat
L	links
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
mm	Millimeter
mPFC	mittlerer präfrontaler Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
NF	Neurofeedback
NRT	Nikotinersatztherapie
OFC	orbitofrontaler Cortex
PC	posteriore Kommissur oder auch Personal Computer
p(Bonf)	Bonferroni-Adjustierung
PFC	präfrontaler Cortex
ppm	parts per million
QSU-G	Questionnaire on Smoking Urges – German
R	rechts
rCBF	regional cerebral blood flow
ROI	region of interest

RR	relatives Risiko
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SMR	sensomotorischer Rhythmus
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State-Trait Angst-Inventar
STAXI	State-Trait Ärgerausdrucks-Inventar
T-Max	maximaler T-Wert
T1	Längsrelaxation
T2	Querrelaxationszeit
TAL X, Y, Z	Talairach-Koordinaten in X-Richtung, in Y-Richtung, in Z-Richtung
TBV	TurboBrainVoyager
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
u.a.	unter anderem
VOI	Voxels of Interest
Voxel	dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

11 Anhang

- **Checkliste zur Probandenrekrutierung**
- **Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung**
- **Fragebogen zu soziodemographischen Daten**



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

PD Dr. Susanne Karch, Dipl.-Psych.
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und
Funktionelle Bildgebung
Telefon +49 (0)89 / 5160 - 5782
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 5542
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de
Telefon +49 (0)89 / 5160 – 0 (Vermittlung)
Postanschrift:
Nußbaumstraße 7
D – 80336 München

München, 21.01.2013

Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

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

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Oliver Pogarell¹

Dr. Tobias Rüter¹

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

Andrea Linhardt¹

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München Nussbaumstr. 7, 80336 München
Tel: +49/(0)89/5160-5541

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

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

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

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

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski,
Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz:
DE 813 536 017

Untersuchungsleiter:

Name, Vorname:

Funktion:

Studienteilnehmer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie „*Neurobiologie von Emotionen und Craving bei Rauchern: Einfluss der Therapie und Modulation der neurobiologischen Reaktionen mit Hilfe von real-time fMRT*“ vorstellen.

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

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

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

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

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

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

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

2.2 Neurofeedback

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

2.3 Präsentation von Bildern

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

2.4 Ruhenetzwerk

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

2.5 Kognition

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

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

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

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

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

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

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

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

Ablauf der Untersuchung:

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

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

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

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

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

5. Versicherungsschutz

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

6. Datenschutz

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

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

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

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

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

7. Einverständniserklärung

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

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

Freiwillige Teilnahme

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

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

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie

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

durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

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

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

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Probanden/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiter



CAMPUS INNENSTADT

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE**FRAGEBOGEN**

Vp-Abkürzung:

Untersuchungsdatum:

Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

Geburtsdatum: _____

Geschlecht m w

Muttersprache: _____

Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre: _____

Höchster Schulabschluß:

Abitur / Fachabitur
Realschule / Mittlere Reife
Volks- / Hauptschule

Sonderschule
kein Schulabschluß
in der Schule: _____

Berufsausbildung:

Hochschule / Fachhochschule
Meister / Fachschule Lehre /
Ausbildung

keine formale Berufsausbildung
in der Ausbildung

im Studium

Berufsbezeichnung: _____

Augenblickliche Tätigkeit: _____

Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:

Vater:

Hochschule / Fachhochschule
Meister / Fachschule
Lehre / Ausbildung
keine formale

Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter: _____

Berufsbezeichnung des Vaters: _____

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

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

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

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

Medizinische Daten

Hörbehinderungen / Hörgerät nein ja

Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

Schädel-Hirn-Traumata: nein
ja Datum: _____

offen _____

gedeckt (commotio, contusio) _____

Mit Bewusstlosigkeit Dauer [Min]: _____

Mit retrograder Gedächtnisstörung Dauer [Std]: _____

Akute cerebrale Insulte: _____

Migräne mit neurol Symp. _____

Epilepsien: _____

Intracranielle Tumore: _____

Andere: _____

Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)

Psychiatrische

Schizophrenie: _____

Affektive Störung: _____

schwere depressive Episoden: _____

schwere manische Episoden: _____

Substanzmissbrauch / abhängigkeit: _____

Andere: _____

Neurologische: _____

12 Curriculum vitae

13 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung und die Überlassung des Themas.

Außerdem gilt mein Dank in besonderem Maße Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, die diese Arbeit erst möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Gespräche, anhaltende Hilfestellung sowie zeitnahe Korrekturen begleitet und unterstützt hat.

Herrn Dr. Marco Paolini und Herrn Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser bin ich sehr dankbar für die Unterstützung und konstruktive Hilfestellung vor allem bei der technischen Umsetzung der Studie.

Meinen Kollegen Sarah Gschwendtner, Hannah Jeanty, Dinah Haller, Julia Konrad und Omar Yaseen danke ich für die freundliche und angenehme Zusammenarbeit und den Beistand an den zahlreichen MRT-Messtagen in der Radiologie.

Des Weiteren gilt mein Dank dem gesamten Team der Tabakambulanz, dort insbesondere Herrn Dr. Tobias Rüter, Frau B.Sc. Psych. Melanie Düerkop, Frau Dipl.-Psych. Alexa Kiss sowie Frau Dipl.-Psych. Maja Miros, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema bearbeiten konnte.

Ich möchte mich zudem bei allen Patienten bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben und die zum Teil anstrengenden Stunden im MRT ausgehalten haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglichten, an alle meine Freunde, die mich motiviert und unterstützt haben und an Sarah, für ihre hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

14 Eidesstattliche Versicherung

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

**Neurofeedback und psychotherapeutische Intervention
bei Tabakabhängigkeit:
Einfluss des Therapieerfolgs auf die neurobiologischen Korrelate**

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

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

München, 01.02.2019

Ort, Datum

A. Reckenfelderbäumer

Unterschrift Doktorand