

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Hinweisreize für Nikotin und ihre neurophysiologischen Korrelate in der funktionellen MRT

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jens Klemme

aus

Bielefeld

2019

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

Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Peter Graf zu Eulenburg Prof. Dr. Markus Backmund
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. hum. biol. Dipl.-Psych. Susanne Karch
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.03.2019

*„Was nützt die Freiheit des Denkens,
wenn sie nicht zur Freiheit des Handelns führt.“*

Jonathan Swift, 1667 - 1745

Abkürzungsverzeichnis

ACC	(engl.) anterior cingulate cortex – anteriorer cingulärer Kortex
AQ	Aggression Questionnaire
BA	Brodman Areal
BDI	Beck-Depressionsinventar
BIS	Barrett-Impusivitäts-Skala
BOLD	(engl.) blood-oxygenation-level-dependent
CO	Kohlenmonoxid
d	(engl.) day(s) – Tag(e)
DLPFC	(engl.) dorsolateral prefrontal cortex - dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
durchschn	durchschnittlich
EEG	Elektroenzephalografie/Elektroenzephalogramm
engl	Englisch
FDG	Fluordesoxyglukose
Fe	(lat.) Ferrum – Eisen
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	(engl.) gamma-Aminobutyric acid – gamma-Aminobuttersäure
GLM	Generalisierte Lineare Modelle
HONC	Hooked on Nicotine Checklist
ICD	International Classification of Diseases
Inf	inferior
L	links
M	Mittelwert
Max	maximal
Med	Medius/medium
mm	Millimeter
MPFC	(engl.) medial prefrontal cortex - medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Anzahl
Ncl	Nucleus
NDSS	Nicotin-Dependence-Symptom-Scale
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NOV	(engl.) number of voxel – Voxelanzahl
o. g.	oben genannt

OFC	(engl.) orbitofrontal cortex – orbitofrontaler Kortex
PCC	(engl.) posterior cingulate cortex – posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QSU	Questionnaire on Smoking Urge
R	rechts
ROI	(engl.) Region of Interest – Bereich von (besonderem) Interesse
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
Sup	superior
T1	Längsrelaxation (Spin-Gitter-Relaxation) im MRT
T2	Querrelaxationszeit (spin–spin Relaxationszeit) im MRT
TE	(engl.) time of echo - Echozeit
TR	(engl.) time of repetition - Repetitionszeit
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs	versus
VTA	(engl.) ventral tegmental area - Area tegmentalis ventralis
WISDM	Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives
WST	Wortschatztest

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zur Hinweisreizreaktion bei Rauchern und beobachtete Regionen mit Cue-induzierter Aktivitätssteigerung.....	24
Tabelle 2: Studien zur Hinweisreizreaktion bei Rauchern und beobachtete Hirnregionen deren Aktivität positiv mit einem höheren Craving korreliert.....	25
Tabelle 3: Demographische Daten der Raucher- und der Nichtraucher-Gruppe im Vergleich (n= Anzahl der Probanden pro Gruppe).....	32
Tabelle 4: Ergebnisse der Raucher und der Nichtraucher für die verschiedenen Parameter des NEO-Fünf-Faktoren-Inventars. Dargestellt sind die Mittelwerte der Selbstbewertungsbögen des NEO-FFI und der p-Wert einer Varianzgleichheit beider Gruppen.	33
Tabelle 5: Mittelwerte(M) der Barrett-Impulsivitäts-Skala für Raucher und Nichtraucher mit Standardabweichung (SD), sowie Signifikanz des Levene-Test auf Varianzgleichheit und p-Wert des Gruppenvergleichs.	34
Tabelle 6: Ergebnisse der Raucher im Questionnaire on Smoking Urge (nach Müller et al. 2001). Mittelwerte (M) mit Standardabweichung(SD) (n = Anzahl vollständig ausgefüllter und gültiger Bögen)	36
Tabelle 7: Ergebnisse der Nichtraucher im Questionnaire on Smoking Urge (nach Müller et al. 2001). Mittelwerte (M) mit Standardabweichung(SD)	37
Tabelle 8: Ergebnisse der Raucher im Aggression Questionnaire (nach Buss und Perry, 1992). Obere Tabellenhälfte: Werte vor der MRT-Untersuchung, untere Tabellenhälfte: Werte nach der MRT-Untersuchung. Jeweils Mittelwerte(M) mit Standardabweichung(SD), (n = Anzahl vollständig ausgefüllter, gültiger Bögen)	38
Tabelle 9: Ergebnisse der Nichtraucher im Aggression Questionnaire (nach Buss und Perry, 1992). Jeweils Mittelwerte(M) mit Standardabweichung(SD), (n = Anzahl vollständig ausgefüllter, gültiger Bögen)	38
Tabelle 10: Vergleich der Gesamtergebnisse im Aggression Questionnaire (nach Buss und Perry, 1992). Jeweils Mittelwerte(M) mit Standardabweichung(SD).....	39
Tabelle 11: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern nach dem Konsum unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten.....	48
Tabelle 12: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern im Entzug unter Hinweisreizexposition. Dargestellt sind nur die Areale mit einer Mindestanzahl von 50 Voxeln. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten.....	51
Tabelle 13: Darstellung der aktivierten Voxel bei Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition. Dargestellt sind nur die Areale mit einer Mindestanzahl von 50 Voxeln. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten.....	54
Tabelle 14: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern nach dem Konsum unter Hinweisreizexposition abzüglich der Aktivität bei Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten.....	56

Tabelle 15: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern im Entzug unter Hinweisreizexposition, abzüglich der Aktivität bei Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L = linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten..... 60

Tabelle 16: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern im Entzug unter Hinweisreizexposition, abzüglich der Aktivität bei Rauchern nach dem Konsum unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L = linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten 63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Untersuchungen bei Rauchern	42
Abbildung 2: Orientierende Darstellung der Lage der Regions-of-Interest ($x = 1, y = 16, z = -11$)	45
Abbildung 3: Darstellung der neuronalen Aktivität durch Hinweisreizexposition bei Rauchern nach dem Konsum, Aktivität während der Präsentation von Hinweisreizen abzüglich Aktivität bei der Präsentation von neutralen Reizen (random effects Analyse, $x = 1, y = 16, z = -11, p < 0,002, T = 3,250$ bis 8)	47
Abbildung 4: Darstellung der neuronalen Aktivität durch Hinweisreizexposition bei Rauchern im Entzug, Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen (random effects Analyse, $x = 1, y = 16, z = -11, p < 0,002, T = 3,250$ bis 8).....	49
Abbildung 5: Darstellung der neuronalen Aktivität durch Hinweisreizexposition bei Nichtrauchern, Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen (random effects Analyse, $x = 1, y = 16, z = -11, p < 0,002, T = 3,250$ bis 8).....	52
Abbildung 6: Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Rauchern nach dem Konsum und Nichtrauchern unter der Betrachtung von Hinweisreizen (Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen) (fixed effects Analyse, $x = 7, y = -1, z = -11, p < 0,005, T = 2,850$ bis 8)	55
Abbildung 7: Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Rauchern im Entzug und Nichtrauchern unter der Betrachtung von Hinweisreizen (Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen) (fixed effects Analyse, $x = 7, y = -1, z = -11, p < 0,005, T = 2,850$ bis 8)	58
Abbildung 8: Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Rauchern im Entzug und Rauchern nach dem Konsum unter der Betrachtung von Hinweisreizen (Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen) (fixed effects Analyse, $x = 7, y = -1, z = -11, p < 0,005, T = 2,850$ bis 8)	61

Inhalt

1	Einleitung.....	11
1.1	Klinik und Diagnosekriterien der Tabak-Abhängigkeit.....	11
1.2	Funktionelle Betrachtungen konsumassoziierter Hirnregionen	12
1.2.1	Limbisches System.....	12
1.2.2	Mesolimbisches System	13
1.2.3	Anteriorer cingulärer Kortex (Brodmann Area: 24, 32, 33).....	13
1.2.4	Posteriorer cingulärer Kortex (Brodmann Area: 23, 31)	14
1.2.5	Amygdala.....	14
1.2.6	Hippocampus (Brodmann Area: 27, 28, 34, 35, 36).....	14
1.2.7	Gyrus parahippocampalis.....	14
1.2.8	Insula (Brodmann Area: 13, 14)	15
1.2.9	Ventrales Striatum.....	15
1.2.10	Ventrales Tegmentum	15
1.2.11	Frontallappen	15
1.3	Effekte des Tabakkonsums auf die Neurotransmission	17
1.4	Physiologische Reaktionen in Folge des Tabakkonsums.....	18
1.5	Lerntheorien in der Entwicklung einer Tabakabhängigkeit	18
1.6	Craving.....	20
1.7	Reaktionen auf Hinweisreize für Nikotin	21
1.7.1	Hirnfunktionelle Reaktionen	21
1.7.2	Hinweisreizreaktion und Craving in der funktionellen Bildgebung.....	22
1.7.3	Einflussfaktoren des Cue-induzierten Cravings.....	25
1.7.4	Bedeutung der Cue-Reaktivität in der Abhängigkeitsbehandlung.....	26
2	Fragestellung und Hypothesen	28
3	Material und Methoden.....	30
3.1	Stichprobenbeschreibung	30
3.1.1	Einschlusskriterien.....	30
3.1.2	Demographische Daten.....	32
3.1.3	Erfassung von Persönlichkeitsmerkmalen der Probanden	32
3.1.4	Erfassung des Abhängigkeitsverhaltens der Raucher	34
3.2	Erläuterung des Paradigmas.....	40
3.3	Ablauf von Untersuchung und Datenerhebung	42
3.4	Aufnahme struktureller Messdaten	43
3.5	Aufnahme der funktionellen MRT-Bilder	43

3.6	Auswertung der MRT-Daten	44
3.6.1	Vorverarbeitung der Daten	44
3.6.2	ROI-Analyse	45
3.6.3	Statistische Auswertung.....	46
4	Ergebnisse	47
4.1	Ergebnisse der funktionellen Bildgebung.....	47
4.1.1	Separate Ergebnisse der Gruppen.....	47
4.1.2	Vergleiche zwischen den experimentellen Gruppen	55
4.2	Korrelationen von funktionellen MRT-Daten und klinischen Daten.....	64
4.2.1	Konsumverhalten und klinisches Assessment.....	64
4.2.2	Konsumverhalten und Aktivierungen in der funktionellen Bildgebung.....	64
4.2.3	Klinische Daten und konsumabhängige Aktivierungen in der funktionellen Bildgebung.....	64
5	Diskussion.....	66
5.1	Raucher nach dem Konsum.....	67
5.2	Raucher im Entzug.....	69
5.3	Weitere konsumabhängige Veränderungen	71
5.4	Einordnung der Ergebnisse	74
5.5	Klinische Korrelationen	76
5.6	Limitationen	77
5.7	Ausblick	78
6	Zusammenfassung.....	80
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Anhang	102
	Danksagung	116
	Eidesstattliche Versicherung.....	117

1 Einleitung

In Deutschland liegt der Anteil von erwachsenen Personen, die gelegentlich oder regelmäßig Nikotin konsumieren, bei 24,5% (Statistisches Bundesamt 2013). Der Gebrauch von Nikotin stellt somit eine häufige Abhängigkeitserkrankung dar. Die am weitesten verbreitete Konsumart von Nikotin ist die Inhalation von Tabakrauch, welcher bei der Verbrennung von Zigaretten entsteht.

Bei dieser Form des Konsums neigen die Konsumenten, Raucher, häufig zur Entwicklung einer Abhängigkeitssymptomatik. Die Quote von Konsumenten, die nach dem Konsum abhängig werden, ist höher als bei anderen stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen (O'Brien, Childress et al. 1998). Je nach Region werden etwa ein Viertel bis zu einem Drittel der Personen, die jemals rauchen, den einmaligen Konsum fortsetzen (Storr, Cheng et al. 2010, Posada-Villa, Cheng et al. 2011).

Diese Arbeit soll der genaueren Erforschung neurophysiologischer Korrelate dieser Abhängigkeitserkrankung dienen.

1.1 Klinik und Diagnosekriterien der Tabak-Abhängigkeit

Nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ der American Psychiatric Association (DSM-5) (2013) wird eine Tabakabhängigkeit unter anderem durch die folgenden Kriterien charakterisiert:

- Kontrollverlust über Zeitpunkt oder Menge des Konsums
- Unfähigkeit, den eigenen Konsum zu reduzieren
- Toleranzentwicklung
- Konsum in Gefahrensituationen
- der Konsum oder die Beschaffung benötigt viel Zeit
- andere Aktivitäten werden für den Konsum eingestellt oder reduziert
- der Konsum wird trotz gesundheitlicher Einschränkungen fortgesetzt
- der Konsum wird trotz entstehender negativer sozialer Folgen fortgesetzt
- Entzugssymptomatik oder Konsum, um eine Entzugssymptomatik zu vermeiden
- Verlangen nach der Substanz

Ähnliche Kriterien sieht auch das ICD-10 zur Diagnose eines Abhängigkeitssyndroms durch Tabak (F17.2) vor. Das Substanzverlangen wird jedoch nicht als eigenes Kriterium erwähnt. (Batra 2013)

Die Ingestion von Nikotin im Tabakrauch und die damit verbundene Wirkung im Organismus wird weithin als Ursache für einen anhaltenden Konsum gesehen (Larson, Haag et al. 1961, Stephens 1977, Benowitz 1999). Pro Zigarette werden, abhängig von der Inhalationstechnik, ca. 1 mg Nikotin durch den Raucher aufgenommen (Djordjevic, Stellman et al. 2000). Die inhalative Aufnahme bewirkt zudem eine raschere und stärkere Anflutung als eine vergleichbare transdermale oder orale Aufnahme (Henningfield and Keenan 1993). Eliminiert wird Nikotin hauptsächlich in der Leber und zu geringen Anteilen in Lunge und Niere (Le Houezec 2003).

1.2 Funktionelle Betrachtungen konsumassoziiertes Hirnregionen

Durch die Bindung von Nikotin an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren im zentralen Nervensystem, autonomen Nervensystem, Nebennierenmark und an den motorischen Endplatten kommt es zu einer Vielzahl von Folgeprozessen. Eine Hauptwirkung besteht dabei in der Modulation der Freisetzung von Neurotransmittern (Dajas-Bailador and Wonnacott 2004). Über die nikotinerge Acetylcholinrezeptoren wird unter anderem der Einstrom von Calciumionen in das synaptische Endknöpfchen reguliert. Durch die Modulation der Rezeptorempfindlichkeit und Ionendurchlässigkeit werden ferner nachgeschaltete Prozesse beeinflusst. Ein zentraler Wirkort des Nikotins ist dabei, wie auch bei Heroin, Morphin oder Kokain, das limbische System, in dem die Freisetzung von Dopamin gesteigert wird (Mansvelder and McGehee 2000).

1.2.1 Limbisches System

Der Begriff des limbischen Systems wurde durch Paul Broca etabliert (1878). Strukturell werden dem System der Hippocampus, cingulärer Kortex, Gyrus parahippocampalis, Amygdala und Corpora Mamillaria zugerechnet. Je nach Auslegung gehören auch Teile des Thalamus, sowie einzelne spezifische Frontalhirnbereiche und weitere Strukturen dem System an (Trepel 2008, Linn, Wiesmann et al. 2011). Als zentrales Verarbeitungsmuster wurde innerhalb des Systems der sog. „Papez Neuronenkreis“ beschrieben. Dieser verläuft „vom Hippocampus über den Fornix zu den Corpora mamillaria, über den Fasciculus mamillothalamicus zum Thalamus und

von dort über den Gyrus cinguli zum Hippocampus“ (Papez 1995). Das limbische System gilt als Funktionseinheit in der Verarbeitung von emotionalen Informationen und der Steuerung von Affekten (Maclean 1955, Linn, Wiesmann et al. 2011).

1.2.2 Mesolimbisches System

Das mesolimbische, mesencephal-limbische oder mesolimbisch-dopaminerges System, ist ein Teil des limbischen Systems mit einer hohen Anzahl dopaminergere Neurone. Als Bestandteile werden zumeist ventrales Tegmentum, Ncl. accumbens, Amygdala und Hippocampus angegeben (Alcaro, Huber et al. 2007). Gerade bei substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen zeigte sich, dass der Großteil der mit dem Konsum assoziierten Belohnung über die Dopaminausschüttung im mesolimbischen System gesteuert wird (Wise and Rompre 1989). Zudem wird eine Beteiligung bei der Steuerung von Begehren, Motivation und zielgerichteten Handlungen vermutet (Blackburn, Phillips et al. 1989, Ikemoto and Panksepp 1994, Berridge 2004, Alcaro, Huber et al. 2007). Es fördert somit die Verfolgung von „begehrten Zielen“ (Berridge 2007). Dieser Mechanismus und im Speziellen die Ausschüttung von Dopamin in den genannten Strukturen, wird durch den Konsum von Nikotin verstärkt (Pierce and Kumaresan 2006, Jocham, Klein et al. 2011). Die genaue Funktionsweise ist jedoch derzeit unklar (Catani, Dell'Acqua et al. 2013).

Funktionell relevant sind in diesem Zusammenhang folgende einzelne Areale des limbischen Systems:

1.2.3 Anteriorer cingulärer Kortex (Brodmann Area: 24, 32, 33)

Die Funktionen des anterioren cingulären Kortex (ACC) stehen in enger Verbindung mit den Funktionen des Frontalhirns (Colby 1991). Der ACC wird bei funktioneller Betrachtung zumeist in einen ventralen und einen dorsalen Anteil unterteilt. Der ventrale Anteil dient vor allem der Verarbeitung von affektiven Informationen. Der dorsale Anteil wird insbesondere im Rahmen von kognitiven Prozessen aktiviert (Bush, Luu et al. 2000, Mohanty, Engels et al. 2007). Es bestehen diverse funktionelle Verbindungen zu anderen Strukturen des limbischen Systems (Simmons, Stein et al. 2006). Der ACC scheint dabei eine Schlüsselrolle für die Aufmerksamkeitssteuerung in emotionalen und motivationalen Prozessen zu spielen (Bush, Luu et al. 2000). Im Rahmen kognitiver Prozesse wird dem ACC hauptsächlich die Rolle der Fehlererkennung im Rahmen von konkurrierenden Aktivierungen zugeschrieben (Carter and

van Veen 2007). Die Aktivität im Rahmen einer Konfliktsituation steht zumeist im Zusammenhang mit Aktivitäten im präfrontalen Kortex (Kerns 2006).

1.2.4 Posteriorer cingulärer Kortex (Brodmann Area: 23, 31)

Der kaudale Anteil des posterioren cingulären Kortex (PCC) ist beispielsweise bei der Wiedererkennung von Objekten aktiviert und wird mit dem episodischen Gedächtnis in Verbindung gebracht. Der rostrale Anteil dient unter anderem der Schmerzverarbeitung (Nielsen, Balslev et al. 2005, Sugiura, Shah et al. 2005).

1.2.5 Amygdala

Eine Beteiligung der Amygdala findet sich unter anderem bei der Interpretation von Gesichtsausdrücken (Breiter, Etcoff et al. 1996), Betrachtung von emotionalen Szenen (Taylor, Liberzon et al. 2000) beziehungsweise Wörtern (Isenberg, Silbersweig et al. 1999) oder Wahrnehmung von gustatorischen Reizen (O'Doherty, Rolls et al. 2001). Die ihr zugeschriebene zentrale Rolle, ist die Steuerung von Aufmerksamkeit in Bezug auf emotionale Stimuli (Davis and Whalen 2001). Des Weiteren besteht auch hier eine enge Verbindung zum präfrontalen Kortex (Hampton, Adolphs et al. 2007), sowie eine Beteiligung an der Steuerung von Motivation und Entscheidungen im Rahmen der klassischen Konditionierung (Talmi, Seymour et al. 2008).

1.2.6 Hippocampus (Brodmann Area: 27, 28, 34, 35, 36)

Eine erhöhte Aktivität des Hippocampus lässt sich beispielsweise im Zusammenhang mit der Verarbeitung von räumlichen, deklarativen und episodischen Gedächtnisinhalten finden (Squire, Stark et al. 2004, Moscovitch, Rosenbaum et al. 2005). Das Abrufen der Information scheint dabei nur kontextbezogen zu funktionieren (Kalisch, Korenfeld et al. 2006).

1.2.7 Gyrus parahippocampalis

Die Aktivität und Funktion des Gyrus parahippocampalis steht im direkten Bezug zum Hippocampus (Trepel 2008). Starke Aktivierungen lassen sich beispielsweise durch das Wiedererkennen von Orten und Umgebungen erzeugen (Epstein and Kanwisher 1998). Neuere Studien vermuten zudem eine Beteiligung des parahippocampalen Gyrus an der Interpretation von sozialen Kontexten in der Kommunikation (Rankin, Salazar et al. 2009).

1.2.8 Insula (Brodmann Area: 13, 14)

Die Insula erhält somatosensible und viszerosensible Afferenzen (Trepel 2008) und ist maßgeblich an der Interozeption beteiligt (Naqvi and Bechara 2009). Die Aktivität des Inselkortex korreliert positiv mit der subjektiven Bewertung der Dringlichkeit einer Angelegenheit (Naqvi and Bechara 2009). Raucher die einen strukturellen Schaden an der Insula erlitten haben, zeigen weniger Konsumverlangen in Abstinenz (Naqvi, Rudrauf et al. 2007). Ferner zeigt sich eine Aktivität der Insula bei der Wahrnehmung von Emotionen in zwischenmenschlichen Beziehungen (Calder, Lawrence et al. 2001).

1.2.9 Ventrales Striatum

Der ventrale Bereich des Striatums (mit Putamen, Pallidum, Caudatus und Ncl. accumbens) spielt eine zentrale Rolle im belohnungsassoziierten Verhalten. Emotionale und kognitive Informationen nehmen hier direkten Einfluss auf Verhaltensreaktionen (Aouizerate, Rotge et al. 2007).

1.2.10 Ventrales Tegmentum

Das ventrale Tegmentum (ventrales tegmentales Areal, VTA) ist Teil des mesolimbischen Systems und enthält eine Vielzahl an dopaminergen Neuronen und stellt einen wesentlichen Bestandteil des Belohnungssystems dar. Es finden sich Hinweise auf eine Assoziation dieser Hirnregion mit neuronalen Prozessen zur Aufmerksamkeitssteuerung, Belohnungsverhalten und Motivationssteuerung. Das VTA besitzt unter anderem Efferenzen zum ventralen Striatum, Amygdala, Hippocampus, präfrontalen und cingulären Kortex (Nestler, Hyman et al. 2009).

1.2.11 Frontallappen

Bei stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen kommt, neben dem limbischen System, den frontalen Hirnarealen eine entscheidende Rolle zu (Li and Sinha 2008). Daher werden dafür wichtige frontale Areale im Folgenden kurz erläutert:

Neben den motorischen Arealen (prämotorischer, supplementärmotorischer sowie primärer motorischer Kortex, Broca-Sprachzentrum und frontales Augenfeld) befinden sich im Frontallappen die präfrontalen Kortexareale. Diese werden beispielsweise unterteilt in den orbitofrontalen Kortex, medialen präfrontalen Kortex und lateralen präfrontalen Kortex. Auf die in Bezug zu dieser Arbeit relevanten Bereiche soll kurz eingegangen werden:

1.2.11.1 Orbitofrontaler Kortex (Brodmann Area: 10, 11, 12, 47)

Der orbitofrontale Kortex (OFC) ist im Allgemeinen assoziiert mit der motivationalen und emotionalen Bewertung und bezieht dabei frühere Erfahrungen mit ein (Aouizerate, Rotge et al. 2007). Er scheint zudem eine zentrale Rolle bei der klassischen und operanten Konditionierung zu besitzen, da bei negativem Feedback zu einer Handlung eine verstärkte Aktivität messbar ist (Wrase, Kahnt et al. 2007). Aktivierungen sind zudem mit einer späteren Verhaltensänderung in Bezug auf den jeweiligen Reiz assoziiert (O'Doherty, Critchley et al. 2003). Der mediale Anteil des orbitofrontalen Kortex dient ferner unter anderem der Bearbeitung und Erkennung von Fehlern, Systematiken und somit auch der Vorhersage (Blair 2007). Bei Rauchern korreliert die Aktivität im orbitofrontalen Kortex positiv mit einem gesteigerten Verlangen nach Nikotin (Wang, Faith et al. 2007).

1.2.11.2 Medialer präfrontaler Kortex (Brodmann Area: 10, 32)

Die Aktivität des medialen präfrontalen Kortex (MPFC) ist eng mit der Aktivität im ACC verknüpft. Derzeitige Studien legen nahe, dass die Prozesse im MPFC vor allem der Verhaltenskontrolle dienen. Dies einerseits im Rahmen einer Bewertung der sozialen Kontextualisierung (Harris, McClure et al. 2007), andererseits scheint hier eine Anpassung der Verhaltensweise vorgenommen zu werden (Ridderinkhof, Ullsperger et al. 2004). Außerdem zeigt sich eine erhöhte Aktivität des MPFC bei der Betrachtung von subjektiv ansprechenden Bildern (Sabatinelli, Bradley et al. 2007).

1.2.11.3 Lateraler präfrontaler Kortex (Brodmann Area: 9, 10)

Wichtige Aufgaben, die mit dem lateralen präfrontalen Kortex (LPFC) in Verbindung gebracht werden, sind beispielsweise Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitsprozesse und die Kontrolle des Verhaltens. Durch die Integration von kognitiven und motivationalen Einflüssen wird hier das Verhalten beeinflusst oder auch an das kontextbezogene Verhalten angepasst (Tsujiimoto, Kuwajima et al. 2007, Watanabe and Sakagami 2007).

1.2.11.4 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (Brodmann Area: 46, 47, 6)

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) ist unter anderem beteiligt an Abstraktion sowie Inhibition und bildet einen Teil des prozeduralen und des Arbeits-Gedächtnisses (Miller and Cummings 2007). Aktivierungen treten auch hier häufig zusammen mit einer Aktivität des ACC auf. Es wird angenommen, dass es dabei zur Integration und Evaluation von motorischen, sowie

auch sensorischen Informationen kommt (Nakata, Sakamoto et al. 2008) und diese ggf. mit Gegenständen längerfristig in Verbindung gebracht werden (Murray and Ranganath 2007).

1.2.11.5 Ventrolateraler präfrontaler Kortex (Brodmann Area: 45)

Aktivitäten im ventrolateralen präfrontalen Kortex werden beispielsweise der Emotionsregulation und der Integration von emotionalen Informationen zugeschrieben. Dabei bestehen enge Verbindungen zur Amygdala. Pathologien in diesen Arealen werden mit einer Vielzahl an psychiatrischen Erkrankungen assoziiert (Foland, Altshuler et al. 2008, Nakata, Sakamoto et al. 2008).

1.3 Effekte des Tabakkonsums auf die Neurotransmission

Neben einer nikotin-induzierten Freisetzung von Dopamin im Striatum (Rice and Cragg 2004), führt Nikotin im ventralen Tegmentum zu Dopamin-gesteuerten Erregungen im Nucleus accumbens und im präfrontalen Kortex (Di Chiara and Imperato 1988, Pidoplichko, DeBiasi et al. 1997). Dieser Vorgang wird zusätzlich durch die nikotininduzierte Exzitation von glutamatergen Neuronen gefördert, welche wiederum die Erregung von dopaminergen Neuronen und somit die Ausschüttung von Dopamin fördern. Ferner kommt es außerdem zu einer Stimulation der GABAergen Neuronen des ventralen tegmentalen Areals. Da diese aber unter chronischer Nikotinexposition einer vergleichsweise schnellen Desensibilisierung unterliegen, lässt ihr hemmender Einfluss auf die Erregung von dopaminergen Neuronen zunehmend nach. Unter chronischer Nikotinexposition wird somit dieser Hemmmechanismus im dopaminergen Belohnungssystem umgangen. Folglich wird die dopaminerge Erregung verstärkt und der Schwellenwert für eine Erregung des Belohnungssystems sinkt (Lavolette and van der Kooy 2004, Benowitz 2010). Zugleich kommt es durch eine Desensitivierung unter chronischer Nikotinexposition zu einer vermehrten Expression von nikotinergeren Rezeptoren. Folglich steigt der Bedarf an Nikotin um den gleichen Effekt zu erreichen - es entsteht eine physische Abhängigkeit (Buisson and Bertrand 2001, Dani, Ji et al. 2001). Wird hingegen die dopaminerge Erregung pharmakologisch blockiert, ist das Verlangen nach Nikotin in der Folge weniger ausgeprägt (Corrigall and Coen 1991).

Neben dem im Zigarettenrauch enthaltenen Nikotin kommt es durch weitere Inhaltsstoffe, wie Acetaldehyde zu einer Hemmung der Monoaminoxidasen Typ-A und Typ-B, und somit zu einer erhöhten Konzentration von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (Fowler, Logan et al. 2003,

Lewis, Miller et al. 2007, Benowitz 2010). Zudem gibt es Hinweise, dass es über nikotinerge Rezeptoren ebenfalls direkt zu einer erhöhten Freisetzung von Noradrenalin kommt (Balfour and Fagerström 1996).

1.4 Physiologische Reaktionen in Folge des Tabakkonsums

Durch die direkte Interaktion des Nikotins mit den Acetylcholinrezeptoren, durch präsynaptische Modulation und in Folge der beschriebenen erhöhten Exkretion von Neurotransmittern, kommt es im Organismus zu einer Vielzahl von physischen und psychischen Folgereaktionen (Benowitz 2008). Dazu zählen unter anderem:

- Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck (Arcavi, Jacob et al. 1994, Omvik 1996, Al-Safi 2005)
- Verringerter Appetit und erhöhte Stoffwechsellistung (Perkins 1992, Arcavi, Jacob et al. 1994, Hellerstein, Benowitz et al. 1994)
- Induktion von Zufriedenheit und Wohlgefallen (Koob and Bloom 1988, Pomerleau and Pomerleau 1992, De Biasi and Dani 2011)
- Verstärkte Reaktion auf positive Stimuli (im Tierexperiment) (Olausson, Jentsch et al. 2004)
- Verbesserung von Vigilanz, Gedächtnisleistung und psychomotorischer Leistungsfähigkeit (Le Houezec 2003, Heishman, Kleykamp et al. 2010)

Abhängig von Dosis, Wirkort und Konstitution kommt es während des Tabakkonsums ferner zu einer erhöhten Aktivität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, vermehrter Freisetzung von Adrenalin und weiterer Hormone (Benowitz 1996, Benowitz 2008, Richards, Stipelman et al. 2011, Middlekauff, Park et al. 2014).

1.5 Lerntheorien in der Entwicklung einer Tabakabhängigkeit

Neben den physiologischen Reaktionen auf den Konsum von Nikotin und Tabak, ist an der Abhängigkeitsentwicklung auch eine psychologische Komponente beteiligt:

Eine Studie von Rose und Behm (1993) gab Hinweise darauf, dass der Nikotinkonsum eher über die sensorische Wahrnehmung von Tabakrauch, als über die Menge an aufgenommenem Nikotin gesteuert wird (Rose, Behm et al. 1993, Rose, Behm et al. 2000). Als mögliche Erklärung wird angeführt, dass die zuvor genannten Reaktionen im direkten zeitlichen Zusammenhang

zum Konsum auftreten. Dadurch kommt es zu einer klassischen Konditionierung: Die psychotropen Effekte des Nikotins werden bei wiederholtem Konsum mit der sensorischen Wahrnehmung während des Rauchens assoziiert. Nach dem Prinzip der klassischen Konditionierung werden somit vormals neutrale Stimuli mit dem Konsum in Verbindung gebracht (Lazev, Herzog et al. 1999, Volkow, Wang et al. 2006). Ferner können auch vormals neutrale Stimuli in Verbindung mit erlernten, tabak-assoziierten Stimuli konditioniert werden und in der Folge eine Reaktionen im Sinne eines Konsumverlangens auslösen (higher-order conditioning) (Littel and Franken 2012).

Bei diesen Lernprozessen spielen insbesondere die neuronalen Netzwerke im mesolimbischen System, Amygdala, Hippocampus, frontalen Kortexarealen (orbitofrontaler, ventromedialer, präfrontaler Kortex) und Striatum eine Rolle (Childress, Mozley et al. 1999, Due, Huettel et al. 2002):

Als entscheidender Prozess wird dabei die Integration von sensorischer Wahrnehmung, Belohnungsgefühl, Selbstbeurteilung und Motivationssteuerung angesehen (Schoenbaum, Roesch et al. 2006, Wallis 2007, Peters, Kalivas et al. 2009). Die Interaktionen zwischen Amygdala, orbitofrontalem Kortex und ventralem Striatum unterhalten die Selbstverstärkung im Prozess zwischen Verlangen, Konsum und Belohnung (Everitt and Robbins 2005). Der Konsum wird somit sowohl aus Gründen der positiven Verstärkung, als auch zur Vermeidung negativer Effekte wie Angst, Unruhe oder Konzentrationsschwierigkeiten aufrechterhalten (Hughes, Hatsukami et al. 1984).

Eine zusätzliche pharmakologische Einflussnahme des konsumierten Nikotins auf diese Prozesse liegt zudem nahe: So wird beispielsweise die phasische Entladung von dopaminergen Neuronen des ventralen Tegmentums mit Projektionen in das ventrale Striatum als wichtiger Schritt in der Konditionierung von Verhaltensweisen angesehen (Tsai, Zhang et al. 2009). Durch eine Beeinflussung des dopaminergen Erregungsmechanismus würde somit auch eine psychologische Abhängigkeit einer pharmakologischen Beeinflussung auf neurophysiologischer Ebene durch Nikotin unterliegen.

1.6 Craving

Durch Saul M. Shiffman (1979) wurde das „Tobacco Withdrawal Syndrome“ etabliert. Seine Untersuchungen zeigten erstmals, dass sowohl Erregung bzw. Unruhe („Arousal“), als auch das „Craving“, also das Verlangen nach dem Konsumieren der Substanz, wichtige Bestandteile der Entzugssymptomatik und somit entscheidende Komponenten bei der Entstehung einer Tabak-Abhängigkeit sind. Sowohl Craving als auch Arousal verändern sich in ihrer Intensität bei anhaltender Entzugsdauer (Shiffman 1979).

Wird der regelmäßige Konsum von Nikotin unterbrochen, kommt es zur Ausbildung einer Entzugssymptomatik. Die Entzugssymptomatik setzt sich nach der Definition des „Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association (DSM-5)“ aus folgenden Symptomen zusammen: dysphorische/depressive Stimmung, Schlafstörungen, Frustration/Ärger, Angst, Unruhe, Konzentrationsschwierigkeiten oder gesteigerter Appetit/Gewichtszunahme (Association 2013, McLaughlin, Dani et al. 2015). Auffällig ist in den meisten Definitionen, dass das Craving, als starkes Verlangen nach der Substanz, kein eigenes Diagnosekriterium für die Entzugssymptomatik darstellt, jedoch zur Definition des Abhängigkeitssyndroms vermehrt erwähnt wird (Tiffany and Wray 2012, McLaughlin, Dani et al. 2015). In der fünften Ausgabe des Manuals wurde daher das Craving als Bestandteil der Kriterien des Abhängigkeitssyndroms im Vergleich zur Voraufgabe ergänzt (Saß and Association 1998, Association 2013, Hasin, O'Brien et al. 2013). Das Craving ist ein zentraler Faktor bei Abhängigkeitserkrankungen und geht beispielsweise bei Alkoholabhängigkeit mit einer höheren Rückfallwahrscheinlichkeit in einem kontrollierten Entzug einher (Anton 1999, Sinha and O'Malley 1999, Drummond 2001, Breese, Sinha et al. 2011). Im Rahmen einer Nikotinabhängigkeit zeigen sich Hinweise für einen vergleichbaren Zusammenhang (Killen and Fortmann 1997). In welcher Beziehung das Craving zu anderen Einflussfaktoren bei einer Abhängigkeitserkrankung steht, ist jedoch nicht abschließend geklärt (Tiffany and Wray 2012).

Im klinischen Alltag finden - zur besseren Beurteilung des gesamten klinischen Bildes bei Rauchern - meist spezielle Bewertungssysteme Anwendung: Dazu gehören unter anderem die Nicotin-Dependence-Symptom-Scale (Shiffman, Waters et al. 2004), Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (Piper, Piasecki et al. 2004) und die Hooked on Nicotine Checklist (Wellman, DiFranza et al. 2005). Durch die Verwendung dieser Skalen wird versucht das

Abhängigkeitspotential zu quantifizieren und die therapeutischen Ansätze zu optimieren. Das Craving ist hier ebenfalls sehr relevant (Baker, Breslau et al. 2012).

1.7 Reaktionen auf Hinweisreize für Nikotin

Eine zentrale Rolle beim Craving spielt die Wahrnehmung von Hinweisreizen (Cues), die mit dem Konsumverhalten assoziiert werden (Rickard-Figueroa and Zeichner 1985). Bei Rauchern zählen dazu neben gustatorischen auch visuelle und situative Reize (Rickard-Figueroa and Zeichner 1985). Rickard-Figueroa und Zeichner (1985) untersuchten in einer Cross-over-Studie die Exposition von Rauchern gegenüber rauchenden Personen und konsumassoziierten Gegenständen (z.B. Zigarettenschachtel, Aschenbecher, Zündhölzer). Dabei zeigte sich im Vergleich zur Kontrollbedingung, dass die Exposition einerseits das Craving steigert und dies andererseits mit einem signifikant höheren diastolischen Blutdruck korreliert (Rickard-Figueroa and Zeichner 1985). Bei weiteren Studien mit ähnlichem Design, konnte bei Rauchern unter Cue-Exposition eine gesteigerte Pulsfrequenz (Niaura, Abrams et al. 1989, Drobos and Tiffany 1997), Veränderungen der Muskelanspannung (Drobos and Tiffany 1997), sowie Verlängerungen der Reaktionszeit (Cepeda-Benito and Tiffany 1996) gezeigt werden. Auch eine weitere Abstraktion der Konditionierung ist möglich: so konnte eine Steigerung des Cravings allein durch die reine Imagination von Situationen, in denen der Nikotinkonsum gewöhnlich erhöht ist, erreicht werden (Tiffany and Drobos 1990). Somit besteht eine vergleichbare Situation wie bei einer Konditionierung höherer Ordnung.

Zusammengenommen legen diese Ergebnisse nahe, dass die Cue-Exposition kognitive Prozesse beeinflusst.

1.7.1 Hirnfunktionelle Reaktionen

Warren und Kollegen (1999) verglichen die EEG-Daten von Rauchern und Nichtrauchern bei der Betrachtung von rauchassoziierten und neutralen Bildern: Im Speziellen lag der Fokus auf der Untersuchung von ereigniskorrelierten Potentialen. Diese Potentiale lassen sich bei wiederholter Präsentation der gleichen Aufgabe im EEG ableiten. Im Rahmen der Studie wurden Rauchern und Nichtrauchern Bildern mit Hinweisreizen für Raucher abwechselnd mit neutralen Bildern gezeigt. Bei der Präsentation von Hinweisreizen zeigten sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition größere Potentiale in einem mit P300 vergleichbaren Potential (Warren and McDonough 1999). Eine höhere P300 wurde nach

Johnson (1985) und Picton (1992) mit einer erhöhten Bedeutung des Stimulus und einer verstärkten Aufmerksamkeitszuwendung erklärt (Johnson, Pfefferbaum et al. 1985, Picton 1992). Die Potentiale fanden sich vornehmlich linkshemisphärisch sowie medial und wurden als spezifisch ableitbare Potentiale unter Hinweisreizexposition bei Rauchern gewertet (Warren and McDonough 1999). Andere Expositionsstudien zeigten bei Rauchern unter anderem eine Verstärkung von β -Aktivität während der Cue-Verarbeitung (Knott, Cosgrove et al. 2008, Littel, Franken et al. 2009).

Die im Vergleich zu neutralen Cues veränderte Aktivität unter Raucher-Cues scheint auch einen Einfluss auf andere kognitive Prozesse zu haben: Im Rahmen eines Emotional-Stroop-Task wurden Raucher und Nichtraucher gebeten die Schriftfarbe von Wörtern durch Druck auf eine gleichfarbige Taste zu benennen. Raucher benötigten für diese Aufgabe signifikant länger, wenn das zu kategorisierende Wort mit dem Konsumverhalten in Verbindung stand (Janes, Pizzagalli et al. 2010).

1.7.2 Hinweisreizreaktion und Craving in der funktionellen Bildgebung

Durch den zunehmenden Einsatz von funktionellen Bildgebungsverfahren konnten die beim Cue-induzierten Craving beteiligten Hirnareale genauer lokalisiert und analysiert werden. Brody und Kollegen (2002) untersuchten mittels Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) Craving assoziierte Reaktionen mit Hilfe von Video-Exposition und materieller Exposition im Cross-over Design. Die Auswertungen zeigten, dass das Craving insbesondere mit einem erhöhten Stoffwechsel im orbitofrontalen Kortex, dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem anteriore Anteil der Inselregion korreliert. Ferner zeigte sich im anterioren Cingulum, orbitofrontalen Kortex und Temporallappen eine stärkere metabolische Aktivität unter der Präsentation von Hinweisreizen im Vergleich zu natürlichen Reizen (Brody, Mandelkern et al. 2002).

Lim und Kollegen (2005) zeigten bei einem Raucher ebenfalls eine Verstärkung der Aktivität im medialen Frontallappen und anterioren Cingulum, bei der Betrachtung von Hinweisreizen für Tabakkonsum im Vergleich zur Betrachtung von neutralen Reizen. Insbesondere Cue-induzierte Aktivierungen im Bereich des orbitofrontalen Kortex, des dorsolateralen präfrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex, sowie im Bereich der Insel, fanden sich übereinstimmend in mehreren in Tabelle 1 aufgeführten Folgestudien (s. u.).

Einige dieser Hirnareale werden mit dem mesolimbischen System in Verbindung gebracht. Durch die Aktivierung von Neuronen und Freisetzung von Dopamin im ventralen, tegmentalen Areal kommt es zu einer gesteigerten Aktivität unter anderem im Nucleus accumbens und frontalen Kortexarealen. Wie auch bei anderen stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen, scheint der Konsum von Zigaretten über diesen Mechanismus einen Kreislauf zu induzieren, der belohnend wirkt (Due, Huettel et al. 2002). Diese und weitere Untersuchungen legen zudem nahe, dass dieser Kreislauf bereits durch konsumassoziierte Hinweisreize zumindest in Teilen induziert wird (Schultz, Apicella et al. 1993, Gratton 1996). In einer Studie von Martin-Solch und Kollegen (2001) zeigte sich, dass eine Induktion des Belohnungssystems, durch das Suggestieren eines Geldgewinns bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern geringere Effekte in einigen dopaminergen Neuronengruppen induziert. Dies legt nahe, dass eine natürliche Belohnungssituation bei Personen mit einer Abhängigkeitserkrankung wie dem chronischen Nikotinkonsum einen geringeren Effekt hat.

Neben der Beeinflussung von den genannten Strukturen des Belohnungssystems zeigen sich in verschiedenen Studien auch Cue-induzierte Effekte in neuronalen Arealen, die mit der Aufmerksamkeitssteuerung in Verbindung gebracht werden. Hier ist insbesondere die Cue-induzierte Aktivität im anterioren cingulären Kortex zu nennen, deren Aktivität unter anderem mit der Aufmerksamkeitssteuerung in emotionalen Prozessen korreliert. Die Wahrnehmung und Verarbeitung von Cues steht im Zusammenhang mit Aufmerksamkeit und Motivation (Martin-Solch, Magyar et al. 2001, Goldstein and Volkow 2002, McClernon, Hiott et al. 2005). Ferner scheinen Cues zudem die Wahrnehmung bei Rauchern auch selbst zu beeinflussen, da Raucher beispielsweise im Rahmen einer Untersuchung zur Aufmerksamkeitssteuerung eine verstärkte kortikale Reaktion unter der Anwesenheit von Hinweisreizen zeigen (Luijten, Veltman et al. 2011).

Der Vergleich der einzelnen funktionell-bildgebenden Untersuchungen zeigte, wie in den Tabellen 1 und 2 dargestellt, eine durch Cues induzierte neuronale Aktivität, sowie eine neuronale Aktivität die mit einem erhöhten Craving einhergeht. Hanlon, Jones und Kollegen (2012) untersuchten dazu die Lokalisation des maximalen BOLD-Signals während eines Cue-induzierten Cravings. Hier konnte für alle nikotin-abhängigen Studienteilnehmer eine signifikante Aktivitätssteigerung im präfrontalen Kortex gezeigt werden, die Lokalisation der

Maximalwerte differierte jedoch zwischen medialem (62%), linkslateraler/linker Inselregion (15%) und anderen (23%) präfrontalen Regionen (Hanlon, Jones et al. 2012).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (Engelmann, Versace et al. 2012). Dabei wurden die Resultate von 11 Studien (n=216) verglichen. Es zeigte sich, dass neben einer erhöhten Aktivität in Bereichen der erweiterten visuellen Informationsverarbeitung am häufigsten der Gyrus cinguli, superiorer und medialer Temporallappen und der präfrontale Kortex mit der Cue-Verarbeitung assoziiert sind (Engelmann, Versace et al. 2012).

Studie	Region mit Cue-induzierter Aktivitätssteigerung
Brody, Mandelkern et al. (2002)	OFC, DLPFC und der anteriore Anteil der Inselregion (rechter sensomotorischer Kortex)
Lim, Pae et al. (2005)	medialer Frontallappen (inkl. rechter DLPFC), ACC
McCleron, Hitott et al. (2005)	frontaler Gyrus, ventraler-ACC
David, Munafò et al. (2005)	Medialer OFC, superiorer frontaler Gyrus, ACC, posteriorer fusiformer Gyrus
McBride, Barrett et al. (2006)	links-medialer OFC, linker ACC, DLPFC, PCC, linke-vordere Inselregion, rechter-superiorer temporaler Gyrus, bilateral Precuneus, linker dorsomedialer Thalamus
Franklin, Wang et al. (2007)	DLPFC, ventrales Striatum, Amygdala, Hippocampus, vorderer ventral-medialer Anteil des Thalamus, linker-ventraler Anteil der Insel, PCC

Tabelle 1: Studien zur Hinweisreizreaktion bei Rauchern und beobachtete Regionen mit Cue-induzierter Aktivitätssteigerung.

Studie	Hirnregionen deren Aktivität positiv mit einem höheren Craving korreliert
Brody, Mandelkern et al. (2002)	OFC, DLPFC, anteriore Anteile der Inselregion
Lim, Pae et al. (2005)	medialer Frontallappen (inkl. rechter DLPFC), ACC
McClernon, Hiott et al. (2005)	Bilateraler frontaler Kortex
McBride, Barrett et al. (2006)	linker DLPFC
Franklin, Wang et al. (2007)	PCC, DLPFC
McClernon, Kozink et al. (2008)	Rechter ACC, rechter OFC, linker inferiorer Okzipitaler Gyrus, linker Globus-Pallidus, rechter Caudatus

Tabelle 2: Studien zur Hinweisreizreaktion bei Rauchern und beobachtete Hirnregionen deren Aktivität positiv mit einem höheren Craving korreliert.

1.7.3 Einflussfaktoren des Cue-induzierten Cravings

Craving im Rahmen einer Abhängigkeitserkrankung ist kein konstanter Parameter. Es beschreibt „das kontinuierliche Verlangen nach einer definierten Substanz“ (Tiffany and Wray 2012). Die Ausprägung ist jedoch variabel:

So zeigen Untersuchungen, dass eine Abstinenz die Intensität des subjektiven Cravings verändert (Shiffman 1979). Auch in verschiedenen fMRT-Studien wurde die Abhängigkeit des Cravings vom Konsum untersucht. Wenn Raucher nach einem Entzug über Nacht untersucht werden, zeigten sich im Vergleich zur Untersuchung ohne eine Konsumrestriktion große individuelle Unterschiede für die einzelnen Probanden, jedoch keine signifikante Variabilität zwischen den Gesamtgruppen (McClernon, Hiott et al. 2005). Hingegen wurden in einem Entzug über 24 Stunden, im Vergleich zur Untersuchung nach unbeschränktem Konsum, signifikant ausgeprägtere, Cue-induzierte Reaktionen gemessen. Diese fanden sich beispielsweise im Bereich des linken superioren frontalen Gyrus, des linken superioren Parietallappens und rechten posterioren Cingulus. (McClernon, Kozink et al. 2009, Engelmann, Versace et al. 2012). Das erhöhte Craving korrelierte dabei mit einer stärkeren Aktivität im rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex (BA 6, 10) und anterioren cingulären Gyrus (BA 32) (McClernon, Kozink et al. 2009). Zudem korrelierte der Wert des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit und die Reaktion im rechten anterioren Cingulum und orbitofrontalen

Kortex positiv (McClernon, Kozink et al. 2008). Auch nach mehrtägigem Entzug (> 40d) zeigt sich eine, im Vergleich zur Voruntersuchung im saturierten Zustand, erhöhte Cue-Reaktivität in frontalen (BA 6, 9, 44, 46), temporalen (BA 22, 41, 42) und parietalen Bereichen (BA 1, 2, 3, 7, 40), sowie im Cingulum und dem Ncl. caudatus (Janes, Frederick et al. 2009). In diesem Zusammenhang wurde vermutet, dass die Hinweisreize neben dem Craving auch einen Einfluss auf die Gewohnheiten, wie auch die Handlungsplanung in gewissen Situationen haben (Janes, Frederick et al. 2009).

McBride und Kollegen (2006) zeigten, dass die Aussicht auf einen erneuten Konsum zu gesteigerten neuronalen Reaktionen führt. Personen, die nach der Untersuchung Zigaretten unbeschränkt konsumieren durften, zeigten stärkere kortikale Reaktionen, insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Als möglicher Erklärungsansatz wurde hier angeführt, dass dem DLPFC auch direktive Eigenschaft in der Handlungsplanung zugeschrieben wird und eine starke Aktivierung somit nur bei gegebener Handlungsfreiheit zu erwarten wäre (McBride, Barrett et al. 2006).

Einen weiteren Einflussfaktor stellt das Geschlecht dar: Frauen zeigen im Vergleich mit Männern eine erhöhte Aktivität im Cuneus, rechten Putamen, sowie mediotemporal und im Gyrus frontalis superior (BA 6 und 21). Männer hingegen zeigen eine im Vergleich zu Frauen erhöhte Cue-Reaktivität im linken Hippocampus und einem Bereich des mediofrontalen Gyrus (McClernon, Kozink et al. 2008). Auch andere fMRT-Studien (Hanlon, Jones et al. 2012) und physiologische Untersuchungen nach Cue-Expositionen zeigen hier z.T. deutliche Unterschiede (Doran 2014). Genauere Erklärungen hierfür stehen jedoch noch aus.

1.7.4 Bedeutung der Cue-Reaktivität in der Abhängigkeitsbehandlung

Es wird vermutet, dass die Intensität des Cravings bei Cue-Exposition mit der Rückfallwahrscheinlichkeit korreliert. Abrams, Monti et al. (1988) konnten zeigen, dass Raucher die einen Rückfall während einer gewünschten Entwöhnung erlitten, bei einer Cue-Exposition ein subjektiv stärkeres Craving aufwiesen als Raucher die lange Zeit abstinent waren (Abrams, Monti et al. 1988, Robinson and Berridge 1993, Killen and Fortmann 1997).

Neuere fMRT-Studien bestätigen dies (Janes, Pizzagalli et al. 2010, Janes, Gilman et al. 2017) und zeigen, dass das Risiko rückfällig zu werden mit der individuellen kortikalen Reaktion auf Raucher-Cues zusammenhängt: Ein früher Rückfall korrelierte positiv mit einer erhöhten

Aktivität auf Raucher-Cues in Insel, ACC, posterioren cingulären Kortex, inferiorer parietaler Kortex, Gyrus parahippocampalis, Thalamus, Putamen, präfrontalem Kortex, Striatum, extrastriater Kortex und in einzelnen Bereichen des Kleinhirns. Insbesondere die erhöhte funktionelle Konnektivität und eine damit verbundene Aktivierung von dorsalem ACC und der Inselregion durch Cues scheint ein möglicher Prädiktor für eine hohe Rückfallwahrscheinlichkeit zu sein (Janes, Pizzagalli et al. 2010).

Außerdem scheinen kognitive Prozesse durch konsumassoziierte Inhalte beeinflusst zu werden: In dem bereits beschriebenen Emotional-Stroop-Task von Janes et al. (2010) wurden Raucher und Nichtraucher gebeten die Schriftfarbe von Wörtern durch Druck auf eine gleichfarbige Taste zu benennen. In einer funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT), zeigt sich bei den Rauchern im Vergleich zur Kontrollgruppe eine zusätzliche Aktivität in Hippocampus, Amygdala, Insel und Gyrus parahippocampalis unter der Betrachtung von konsumassoziierten Bildern (Janes, Pizzagalli et al. 2010). Ähnliche Erkenntnisse lieferte auch eine Studie bei der Raucher zwar eine kortikale Aktivität im frontomedialen Gyrus bei der Verarbeitung von Raucher-Cues aufwiesen, bei der Verarbeitung von emotionalen Bildern die Aktivität im Vergleich zu Nichtrauchern aber geringer ausgefallen ist (Augustus Diggs, Froeliger et al. 2013).

Die Reaktion auf konsumassoziierte Hinweisreize und das einhergehende Craving als elementarer Bestandteil der Abhängigkeitserkrankung scheinen somit von hoher Relevanz für den psychopathologischen Mechanismus der Abhängigkeitserkrankung zu sein. Das Craving wird durch die Hinweisreize beeinflusst und ist dabei von weiteren Faktoren abhängig. Ein Faktor der das Craving und die Reaktion auf Hinweisreize in diesem Zusammenhang deutlich beeinflusst, ist ein Entzug des Suchtmittels (Engelmann, Versace et al. 2012). Zwar gibt es in diesem Zusammenhang Studien, bei denen Raucher im Entzug und nach dem Konsum untersucht wurden (McClernon, Hiott et al. 2005, McClernon, Kozink et al. 2009), ein direkter Vergleich eines Kollektivs von Rauchern mit einer Untersuchung nach dem Konsum und einer Untersuchung im Entzug, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, fand sich in der Literatur bisher noch nicht. Um den genannten Pathomechanismus der Tabakabhängigkeit genauer zu verstehen erscheint ein derartiger Vergleich sinnvoll.

2 Fragestellung und Hypothesen

Der Konsum von Tabak ist in unserer Gesellschaft nach wie vor für eine hohe Anzahl an Folgeerkrankungen und den damit verbundenen Kosten verantwortlich. Eine dauerhafte Entwöhnung stellt viele der betroffenen Personen vor eine große Herausforderung. Die kognitiven Mechanismen, die den chronischen Gebrauch unterhalten, sind vielfältig und unterliegen zahlreichen Einflüssen. Neben den direkten Eigenschaften des Nikotins scheint die Abhängigkeit auch maßgeblich durch Lerneffekte und einem daraus entstehenden Substanzverlangen („Craving“) zu entstehen (Robinson and Berridge 1993, Cepeda-Benito and Tiffany 1996, Chiamulera 2005). Das Craving kann durch sucht-assoziierte Stimuli, beispielsweise durch die Präsentation von Bildern, verstärkt werden und einige Studien zeigen, dass durch die Präsentation von Hinweisreizen verschiedene kortikale Regionen angesprochen werden, die mit dem Aufrechterhalten des Konsumverhaltens in Verbindung stehen (Brody, Mandelkern et al. 2002, Due, Huettel et al. 2002, Lee, Lim et al. 2005, Lim, Pae et al. 2005). Ferner gibt es Hinweise darauf, dass das Craving und die entsprechende neurale Reaktion durch den Konsum beeinflusst werden (Shiffman 1979).

In der vorliegenden Studie wurde daher die neuronale Reaktion auf Hinweisreize von Rauchern im Entzug sowie nach dem Konsum untersucht und mit einer nicht-rauchenden Kontrollgruppe verglichen. Das Substanzverlangen und die neuronale Reaktion unter Hinweisreizexposition, sollte so erstmals vollständig in Abhängigkeit vom Konsum des Suchtmittels untersucht werden.

Fragestellungen:

1. Wie unterscheiden sich die neuronalen Reaktionen der Hirnregionen, die durch die Präsentation von Hinweisreizen bei Rauchern angesprochen werden?
2. Welchen Einfluss hat der Entzug auf die Hinweisreizreaktion bei Rauchern?
3. Gibt es eine Korrelation der neuronalen Reaktion mit den erfassten Daten zur klinischen Verhaltensbeurteilung?

Hypothesen:

1. Die Hinweisreiz-assoziierte Reaktion ist bei Rauchern stärker ausgeprägt als bei Nichtrauchern.
2. Die Hinweisreiz-assoziierte Reaktionen sind nach dem Entzug stärker ausgeprägt als nach dem Konsum. Insbesondere präfrontale Hirnareale zeigen im Entzug eine verstärkte neuronale Reaktion auf Hinweisreize.
3. Eine gesteigerte neuronale Aktivität unter Hinweisreiz-Exposition korreliert positiv mit dem subjektiven Konsumverlangen.

3 Material und Methoden

Das in dieser Arbeit beschriebene Forschungsvorhaben wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und den Vorgaben der Deklaration von Helsinki entsprechend durchgeführt. Sämtliche Studienteilnehmer wurden ausführlich in schriftlicher und mündlicher Form über das Vorhaben aufgeklärt und haben freiwillig an der Studie teilgenommen. Die Teilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen, ohne daraus resultierende Nachteile, widerrufen werden.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Zur Rekrutierung von Probanden für diese Studie wurden Aushänge in Gebäuden der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München, sowie digitale Anzeigen im Intranet des Klinikums der Universität München und im Internet genutzt. Nach einer telefonischen Vorauswahl anhand der unten aufgeführten Kriterien, wurden die Teilnehmer vor der Untersuchung im Magnetresonanztomographen (MRT) über den Ablauf und Hintergrund der Studie, sowie Risiken und eventuelle Nebenwirkungen der MRT-Untersuchung aufgeklärt. Pro Messung erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 Euro.

3.1.1 Einschlusskriterien

3.1.1.1 Spezielle Einschlusskriterien

Die Probanden der Studie waren in eine „Raucher“ und eine „Nichtraucher“ Gruppe unterteilt. Für die jeweilige Gruppe galten spezielle Einschlusskriterien:

Einschlusskriterien der Nichtrauchergruppe:

- Konsum von <50 Zigaretten im gesamten bisherigen Leben
- Konsum von Zigaretten über einen Zeitraum von <10 Tage

Einschlusskriterien der Rauchergruppe:

- Zigarettenkonsum seit > 1 Jahr
- Konsum von ≥ 10 Zigaretten/Tag
- Fagerström Wert ≥ 5

3.1.1.2 Allgemeine Ausschlusskriterien

- Alter <18 Jahre oder >60 Jahre
- neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Medikamenteneinnahme >4 Wochen unmittelbar vor dem Untersuchungszeitpunkt
- Operationen am Kopf oder Herz-/Kreislaufsystem
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Faktoren, die eine MRT-Untersuchung unmöglich machen (z.B. nicht abnehmbare Metallteile im oder am Körper, Tätowierungen, Klaustrophobie, Tinnitus)

3.1.1.3 Spezielle Ausschlusskriterien

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 40 Probanden untersucht. Bei zwei Probanden konnte aus technischen Gründen kein vollständiger Messdatensatz erhoben werden. Zudem wiesen vier Probanden eine starke Kopfbewegung während der Untersuchung auf, sodass die Messergebnisse dieser Probanden von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden mussten.

Abschließend wurden die Daten von 34 Probanden im Alter zwischen 20 und 53 Jahren in der Analyse berücksichtigt.

3.1.2 Demographische Daten

Die Gruppe der Raucher umfasste 17 der insgesamt 34 Probanden, darunter acht Frauen. In der Gruppe der Nichtraucher fanden sich unter 17 Probanden, 11 Frauen. Das durchschnittliche Alter der teilnehmenden Raucher lag bei 33 ± 10 Jahren, das durchschnittliche Alter der Nichtraucher bei 28 ± 6 Jahren.

	<u>Raucher</u>	<u>Nichtraucher</u>
<u>Händigkeit</u>		
Rechtshänder	16	17
Linkshänder	1	0
<u>Schulabschluss</u>		
Berufsschulreife	1	0
Mittlere Reife	5	1
Abitur	11	16
<u>Berufsausbildung</u>		
keine/in Ausbildung	5	8
abgeschlossene Lehre	9	6
Hochschulabschluss	3	3
<u>Durchschnittliche Ausbildungsjahre</u>	$15,5 \pm 2,2$ (hier: n = 14)	$16,5 \pm 3,1$ (hier: n = 17)

Tabelle 3: Demographische Daten der Raucher- und der Nichtraucher-Gruppe im Vergleich (n= Anzahl der Probanden pro Gruppe)

3.1.3 Erfassung von Persönlichkeitsmerkmalen der Probanden

Zu Beginn wurde jede Versuchsperson gebeten Fragebögen zur Erfassung von demographischen Daten, Persönlichkeitsmerkmalen und der aktuellen psychischen Verfassung auszufüllen. Diese, wie auch alle weiteren statistischen Daten, wurden mit IBM SPSS Version 23 für Windows erfasst und ausgewertet.

3.1.3.1 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar

Bei diesem Selbstbewertungsbogen werden die Probanden aufgefordert, sich anhand von 60 Aussagen zur Persönlichkeit selbst zu beurteilen. Die jeweiligen Aussagen werden auf einer fünfstufigen Skala (starke Ablehnung, Ablehnung, neutral, Zustimmung, starke Zustimmung)

bewertet. Die verwendete deutsche Übersetzung (Borkenau and Ostendorf 2008) des von Costa und McCrae (1992) entwickelten Fragebogens untersucht die Ausprägung von: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Gewissenhaftigkeit, Verträglichkeit (Costa and McCrae 1992). Diese als „big five“ (Goldberg 1981) bezeichneten Persönlichkeitsmerkmale dienen der gängigen klinischen Einschätzung der Persönlichkeit als Fünf-Faktoren-Modell (Costa and McCrae 2008, John, Naumann et al. 2008, Kanning 2009). Für die untersuchten Gruppen zeigten sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede der Persönlichkeitsangaben zwischen den Gruppen:

	<u>Raucher</u>	<u>Nichtraucher</u>	<u>p- Wert</u>
Neurotizismus	1,50	1,48	0,898
Extraversion	2,53	2,52	0,960
Offenheit	2,74	2,59	0,399
Gewissenhaftigkeit	2,60	2,91	0,071
Verträglichkeit	2,61	2,84	0,083

Tabelle 4: Ergebnisse der Raucher und der Nichtraucher für die verschiedenen Parameter des NEO-Fünf-Faktoren-Inventars. Dargestellt sind die Mittelwerte der Selbstbewertungsbögen des NEO-FFI und der p-Wert einer Varianzgleichheit beider Gruppen.

3.1.3.2 Beck Depressions-Inventar

Das Beck-Depressionsinventar (BDI-II) (Beck, Ward et al. 1961, Beck 1996) erfasst das Vorhandensein, beziehungsweise die Ausprägung affektiver Symptome. Die Ergebnisse aller Studienteilnehmer lagen im unauffälligen Bereich: Die Raucher erreichten einen Mittelwert von $6,65 \pm 4,30$ Punkten, die Nichtraucher einen Mittelwert von $3,82 \pm 3,99$ Punkten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,528$).

3.1.3.3 Wortschatztest

Der Wortschatztest (WST) (Schmidt 1992) dient der Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus. In der Gruppe der Raucher fand sich ein durchschnittlicher Intelligenz-Quotient von 112 ± 11 . Der Mittelwert in der Nichtrauchergruppe lag bei 118 ± 10 . Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war somit nicht signifikant ($p = 0,693$).

3.1.3.4 Barrett-Impulsivitäts-Skala

Die Barrett-Impulsivitäts-Skala (Patton, Stanford et al. 1995) wird zur Quantifizierung von subjektiver motorischer Impulsivität, mangelnder Aufmerksamkeit und kognitiver Instabilität, sowie mangelnder Handlungsplanung genutzt. Dazu werden 30 Items zum eigenen Verhalten anhand einer vierstufigen Skala (nie, gelegentlich, oft, immer) beurteilt (Preuss, Rujescu et al. 2008). In der vorliegenden Stichprobe gaben die Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern signifikant höhere Werte bei allen Substraten an.

Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich, dass die Selbsteinschätzung der Raucher, im Vergleich zum Nichtraucher-Kollektiv, bezüglich ihrer Impulsivität signifikant höhere Werte für Aufmerksamkeit und mangelnde Handlungsplanung erreichte.

	<u>Raucher</u>	<u>Nichtraucher</u>	<u>p-Wert</u>
	M ± SD	M ± SD	M ± SD
Gesamtpunktzahl	65 ± 11	54 ± 6	0,002
Motorische Impulsivität	25 ± 5	21 ± 3	0,021
Aufmerksamkeit und kognitive Instabilität	17 ± 4	14 ± 2	0,008
Handlungsplanung	23 ± 5	19 ± 3	0,011

Tabelle 5: Mittelwerte(M) der Barrett-Impulsivitäts-Skala für Raucher und Nichtraucher mit Standardabweichung (SD), sowie Signifikanz des Levene-Test auf Varianzgleichheit und p-Wert des Gruppenvergleichs.

3.1.4 Erfassung des Abhängigkeitsverhaltens der Raucher

Die Ausprägung von Abhängigkeit, Konsumverhalten und Motivation in der Gruppe der tabakabhängigen Teilnehmer wurde mit Hilfe des Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton, Kozlowski et al. 1991), Fragen aus dem Composite International Diagnostic Interview Substance Abuse Module (CIDI-SAM) (Cottler, Robins et al. 1989), Fragen aus dem Katalog des Diagnostischen Expertensystems für psychische Störungen (DIA-X-Interview) (Wittchen 1997) und der „Smoking and Nicotine Dependence Awareness and Screening (SNICAS) study“ (Muehlig, Hoch et al. 2003) erfasst.

Alle Probanden in der Gruppe der Raucher gaben an, in den 30 Tagen vor Beginn der Untersuchung an jedem Tag geraucht zu haben. Der durchschnittliche Zigarettenkonsum pro Tag lag bei $16,2 \pm 5$ Zigaretten und variierte zwischen 10 und 25 Zigaretten/Tag. Das mittlere Alter bei Rauchbeginn wurde mit 16,9 Jahren angegeben. Im Mittel hatten die Teilnehmer vor der Untersuchung bereits $15,5 \pm 8,9$ Jahre geraucht.

Der durchschnittliche Fagerström-Wert lag bei 5,50 ($\pm 1,55$; Spannweite: 5-9).

Bezüglich der Entzugssymptomatik wurden folgende Merkmale beschrieben (Anteil der Zustimmung in Prozent):

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| - Verlangen nach Tabak: 82,4% | - Niedergeschlagenheit 23,5 % |
| - erhöhte Reizbarkeit: 70,6 % | - Schwäche: 23,5 % |
| - Appetitzunahme: 64,7 % | - Bradykardie: 17,6 % |
| - Nervosität: 58,8 % | - Husten: 11,8 % |
| - Konzentrationsprobleme: 58,8 % | - Ängstlichkeit: 5,9 % |
| - Ruhelosigkeit: 47,1 % | - Pusteln: 0 % |
| - Schlaflosigkeit 29,4 % | |

Die Zeitdauer der Entzugssymptomatik wurde mit 1 bis 30 Tagen angegeben. Die Frage nach einer subjektiven Belastung durch einen Entzug beantworteten die Teilnehmer wie folgt (Angabe in absoluten Werten): keine Belastung: 2, geringe Belastung: 5, deutliche Belastung: 8, starke Belastung: 2.

Ferner wurden die Probanden gebeten auf einer Skala von 1-10 anzugeben, wie wichtig es Ihnen ist mit dem Rauchen aufzuhören (Wichtigkeit) bzw. wie zuversichtlich sie sind den Konsum zu beenden (Zuversichtlichkeit). Der Wert 1 stellte den Minimalwert (keine Wichtigkeit/Zuversicht), der Wert 10 die maximale Ausprägung (sehr wichtig/ sehr zuversichtlich) dar.

Durchschnittlich lag die Wichtigkeit bei einem Wert von $7,29 \pm 2,23$ und die Zuversichtlichkeit bei $4,29 \pm 3,27$.

3.1.4.1 Erfassung von Suchtdruck und Aggression in Bezug zur Untersuchung

Um zu überprüfen, ob die Exposition gegenüber Hinweisreizen bei den Probanden einen unmittelbaren Effekt auf das Konsumverlangen ausübt, wurden ein „Questionnaire on Smoking

Urge (QSU)“ in der deutschen Übersetzung (Müller, Mucha et al. 2001), unmittelbar vor und nach jeder Untersuchung im MRT erhoben. Der QSU besteht aus insgesamt 32 Fragen, die jeweils mit 1 (stimmt gar nicht) bis 7 Punkten (stimmt völlig) bewertet werden können. Ausgewertet wird neben der Gesamtsumme einerseits die Absicht, beziehungsweise der Wunsch zu rauchen (Faktor 1) und andererseits der subjektive Drang durch den Konsum die vorherrschenden Entzugssymptome bekämpfen zu können (Faktor 2) (Müller, Mucha et al. 2001).

Ein Vergleich der Werte für Raucher nach dem Konsum ergab nach der Untersuchung signifikant höhere Punktzahlen für den Faktor 1 (vorher: $M \pm SD = 46,00 \pm 17,6$, nachher: $M \pm SD = 65,59 \pm 11,53$, $p < 0,001$), sowie eine signifikant höhere Gesamtpunktzahl (vorher: $M \pm SD = 115,88 \pm 45,16$, nachher: $M \pm SD = 164,47 \pm 34,89$, $p < 0,001$) im Vergleich zu den Werten vor der Untersuchung. Bei Rauchern im Entzug war die Gesamtpunktzahl nach der Untersuchung ebenfalls (vorher: $M \pm SD = 172,27 \pm 20,03$, nachher: $M \pm SD = 181,47 \pm 22,90$, $p = 0,027$) höher, jedoch war hier maßgeblich der Faktor 2 nach der Messung signifikant erhöht (vorher: $M \pm SD = 42,40 \pm 11,50$, nachher: $M \pm SD = 48,00 \pm 11,52$, $p = 0,002$). Die Summen für Faktor 1 unterschieden sich hier nicht signifikant (vorher: $M \pm SD = 70,80 \pm 5,62$, nachher: $M \pm SD = 70,53 \pm 6,13$, $p = 0,887$).

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich bei allen Summen des QSU (mit Ausnahme des Faktors 2 vor den Untersuchungen) für Rauchern im Entzug ein signifikant höherer Punktwert ($p \leq 0,03$).

	Raucher nach dem Konsum		Raucher im Entzug	
	M ± SD	n	M ± SD	N
Gesamt vor der Messung	116 ± 45	17	172 ± 20	15
Faktor 1 vor der Messung	46 ± 18	17	71 ± 6	15
Faktor 2 vor der Messung	32 ± 20	17	42 ± 12	15
Gesamt nach der Messung	164 ± 35	17	181 ± 23	17
Faktor 1 nach der Messung	66 ± 12	17	71 ± 6	17
Faktor 2 nach der Messung	41 ± 13	17	48 ± 12	17

Tabelle 6: Ergebnisse der Raucher im Questionnaire on Smoking Urge (nach Müller et al. 2001). Mittelwerte (M) mit Standardabweichung (SD) (n = Anzahl vollständig ausgefüllter und gültiger Bögen)

Für die untersuchten 17 Nichtraucher waren die Unterschiede der beiden Teilsommen und der Gesamtsumme nicht signifikant:

	Vor der Messung	Nach der Messung	p-Wert
	M ± SD	M ± SD	
Gesamt	33 ± 4	35 ± 10	0,351
Faktor 1	12 ± 3	14 ± 8	0,220
Faktor 2	10 ± 1	10 ± 1	-

Tabelle 7: Ergebnisse der Nichtraucher im Questionnaire on Smoking Urge (nach Müller et al. 2001). Mittelwerte (M) mit Standardabweichung(SD)

3.1.4.2 Erfassung von Aggression in Relation zum Konsumstatus

Um die Aggression der Probanden in Bezug auf die Hinweisreizexposition zu untersuchen, wurde der Aggression Questionnaire (AQ) nach Buss und Perry (1992) verwendet. Der AQ hat sich als Selbstbewertungsbogen etabliert und erfasst mit physischer Aggression, verbaler Aggression, Wut und Feindseligkeit vier Dimensionen von aggressivem Verhalten (Gerevich, Bacskai et al. 2007). Dazu sollen durch den Probanden 29 Aussagen anhand einer fünfstufigen Skala beurteilt werden. Die jeweilige Aussage kann von „starke Ablehnung“ (1) bis zu „starke Zustimmung“ (5) bewertet werden (Buss and Perry 1992).

Der Vergleich der Mittelwerte der Raucher zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern nach dem Konsum und Rauchern im Entzug. Lediglich die Werte für „Wut“ waren bei Rauchern im Entzug vor der Messung geringgradig höher als bei Rauchern nach dem Konsum vor der Messung; der Unterschied erreichte Trendniveau ($p = 0,066$).

	Raucher nach dem Konsum		Raucher im Entzug	
	M ± SD	n	M ± SD	N
Gesamt	65 ± 14	17	65 ± 13	15
Physische Aggression	17 ± 5	17	17 ± 5	15
Verbale Aggression	14 ± 3	17	15 ± 4	15
Wut	15 ± 5	17	17 ± 5	15
Feindseligkeit	17 ± 5	17	17 ± 6	15
Gesamt	64 ± 15	17	67 ± 14	16
Physische Aggression	17 ± 6	17	17 ± 6	17
Verbale Aggression	14 ± 3	17	14 ± 2	17
Wut	16 ± 6	17	17 ± 5	17
Feindseligkeit	17 ± 6	17	17 ± 5	17

Tabelle 8: Ergebnisse der Raucher im Aggression Questionnaire (nach Buss und Perry, 1992). Obere Tabellenhälfte: Werte vor der MRT-Untersuchung, untere Tabellenhälfte: Werte nach der MRT-Untersuchung. Jeweils Mittelwerte(M) mit Standardabweichung(SD), (n = Anzahl vollständig ausgefüllter, gültiger Bögen)

	Nichtraucher	
	M ± SD	n
Gesamt	62 ± 9	17
Physische Aggression	17 ± 5	17
Verbale Aggression	12 ± 2	17
Wut	15 ± 3	17
Feindseligkeit	19 ± 4	17

Tabelle 9: Ergebnisse der Nichtraucher im Aggression Questionnaire (nach Buss und Perry, 1992). Jeweils Mittelwerte(M) mit Standardabweichung(SD), (n = Anzahl vollständig ausgefüllter, gültiger Bögen)

Im Vergleich der erhobenen Werte von Rauchern und Nichtrauchern zeigten Raucher im Entzug, wie auch nach dem Konsum signifikant höhere Gesamtwerte als Nichtraucher:

	Gesamtwert	Gesamtwert Nichtraucher	p- Wert
Rauchern nach dem Konsum vor der Messung	65 ± 14	62 ± 9	0,026
Raucher nach dem Konsum nach der Messung	64 ± 15		0,022
Raucher im Entzug vor der Messung	65 ± 13		0,015
Raucher im Entzug nach der Messung	67 ± 14		0,015

Tabelle 10: Vergleich der Gesamtergebnisse im Aggression Questionnaire (nach Buss und Perry, 1992). Jeweils Mittelwerte(M) mit Standardabweichung(SD).

3.2 Erläuterung des Paradigmas

Den Probanden wurde über eine Spiegelkonstruktion in der Kopfspule, Bilder auf einem Monitor hinter dem MRT präsentiert. Die dargestellten Bilder setzten sich zusammen aus 40 Fotografien von Zigaretten, Zigarettenschachteln und rauchenden Personen (Cues), sowie 40 Fotografien des „International Affective Picture System (IAPS)“ (Lang and Bradley 2007), die keine gerichtete Emotion hervorrufen (Kontrollbilder). Die Darstellung der Bilder erfolgte für jeweils vier Sekunden in pseudorandomisierter Reihenfolge. Während die Probanden die Bilder betrachteten, wurde zu jedem der präsentierten Cues und Kontrollbildern nach zwei und nach vier Sekunden das BOLD-Signal (s. u.) aufgenommen. Probanden aus der Nichtrauchergruppe nahmen einmalig an der Untersuchung teil und wurden unter der Bezeichnung „Nichtraucher“ ausgewertet. Probanden aus der Gruppe der Raucher, wurden zufällig in zwei Gruppen unterteilt:

Die Raucher der ersten Gruppe, bestehend aus neun der insgesamt 17 Probanden mit Tabakkonsum, haben zum Zeitpunkt der Untersuchung am Untersuchungstag noch keine Zigaretten konsumiert und absolvierten die erste Untersuchung somit im Entzug. Eine zweite identische Untersuchung erfolgte circa vier Stunden später. In der Zwischenzeit wurde der Konsum nicht eingeschränkt.

Die zweite Gruppe der tabakabhängigen Probanden wurde vor der ersten Untersuchung in Ihrem Konsumverhalten nicht beschränkt. Zwischen der ersten und zweiten Untersuchung sollten sie nicht rauchen. Somit fand die zweite Untersuchung dieser Gruppe nach einem Entzug von mindestens 4 Stunden statt. Über den CO-Gehalt der Ausatemluft wurde die Einhaltung der Vorgaben kontrolliert.

Da insbesondere die Hinweisreiz-assozierte Reaktion im Entzug im Vergleich zur Reaktion nach dem Konsum untersucht werden sollte, konnte durch dieses Vorgehen eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ablauf der Untersuchung minimiert werden.

Die erhobenen Daten der Untersuchung beider Gruppen im Entzug bildeten in der weiteren Auswertung die Gruppe der „Raucher im Entzug“. Die Daten beider Untersuchungen nach dem Konsum wurden zusammen unter der Bezeichnung „Raucher nach dem Konsum“ ausgewertet. Durch dieses Vorgehen soll eine bessere Verallgemeinerung der Ergebnisse erreicht werden.

Die wiederholte Untersuchung der gleichen Person reduzierte zudem weitere Einflüsse auf die neurobiologischen Reaktionen, welche durch eine interpersonelle Varianz der Reaktion bei verschiedenen Probanden entstehen würden.

Auf eine Untersuchung der Daten des Gesamtkollektivs ohne Differenzierung des Konsumstatus wurde in dieser Arbeit verzichtet.

3.3 Ablauf von Untersuchung und Datenerhebung

Alle Untersuchungen zu dieser Studie fanden im Institut für klinische Radiologie am Campus Innenstadt des Klinikums der Universität München statt. Nach einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung über die Studie und die Untersuchung mittels MRT wurden die Probanden gebeten die oben beschriebenen Fragebögen auszufüllen. Anschließend wurde der CO-Gehalt der Ausatemluft bestimmt und der QSU-Fragebogen zur Bearbeitung verteilt. Alle Raucher wurden ferner gebeten den Aggression Questionnaire auszufüllen. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die Untersuchung im Magnetresonanztomographen, (Philips Ingenia 3.0 T, Philips Healthcare, Netherlands). Dazu wurden die Probanden mit einem Kopfhörer ausgestattet und auf dem Untersuchungstisch positioniert. Über dem Kopf der Probanden wurde eine Kopfspule befestigt, die über eine Spiegelkonstruktion den Blick auf einen Bildschirm hinter dem MRT ermöglichte.

Es wurde zunächst eine anatomische Aufnahme des Kopfes aufgenommen. Daran anschließend folgte eine circa 5 minütige Aufnahme zur Ruheaktivität. Während dieser Aufnahme wurden die Probanden instruiert, an nichts Spezielles zu denken und die Augen offen zu halten. Im Anschluss folgte die beschriebene Cue-Exposition für circa 20 Minuten. Zum Abschluss der Untersuchung wurden die Probanden gebeten, an einen Belohnungs-Experiment teilzunehmen. Die Auswertungen zur Ruheaktivität und dem Belohnungsexperiment erfolgen in eigenständigen Arbeiten.

Unmittelbar nach der Messung wurden die Teilnehmer erneut gebeten den QSU und, sofern es sich um einen Raucher handelte, auch den AQ Fragebogen auszufüllen.

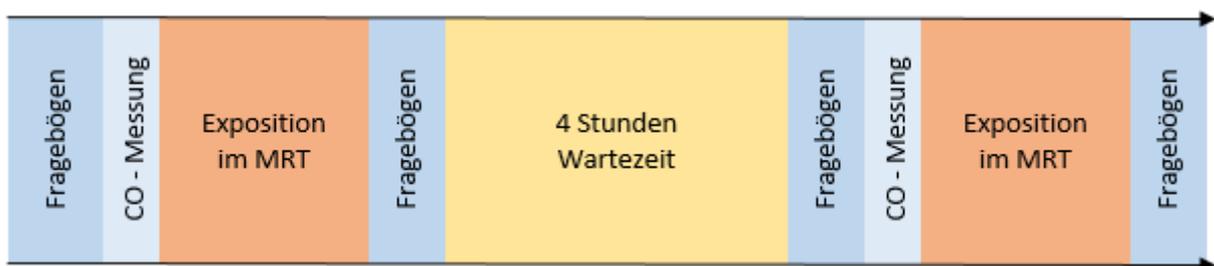


Abbildung 1: Ablauf der Untersuchungen bei Rauchern

3.4 Aufnahme struktureller Messdaten

Um eine genauere Auswertung der Daten zu ermöglichen, wurde zu Beginn jeder Untersuchung eine anatomische, T1-gewichtete Aufnahme erstellt. Zur Signalregistrierung wurde eine „SENSE-Head-32“ –Spule des o. g. MRT-Systems verwendet. Die Aufnahmen erfolgten in sagittaler Schnittführung mit einer Schichtdicke von 1mm mit insgesamt 220 Schichten (TE= 3,778ms, TR= 8,230ms)

3.5 Aufnahme der funktionellen MRT-Bilder

Die Aufnahme der funktionellen Daten erfolgte mithilfe der blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) Methode und basiert auf den verschiedenartigen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem im Vergleich zu desoxygeniertem Hämoglobin. Bereits am Anfang des 20. Jahrhunderts konnte durch Pauling (1935) gezeigt werden, dass die Fähigkeit des Hämoglobinmoleküls Sauerstoff zu binden, nicht nur abhängig vom Sauerstoffgehalt und pH-Wert der Umgebung ist (Ferry and Green 1929), sondern auch die magnetischen Eigenschaften durch die reversible Bindung des Sauerstoffs verändert werden (Pauling 1935). Adultes Hämoglobin ist ein Tetramer bei dem jede der vier Untereinheiten eine prosthetische Gruppe besitzt (Perutz 1960). Diese prosthetische Gruppe des sauerstofffreien Hämoglobins ist ein Fe^{2+} -Komplex, die Anlagerung von Sauerstoff an diese Gruppe bewirkt eine Konformationsänderung innerhalb des Moleküls: Diese Konformationsänderung ist reversibel und das Hämoglobinmolekül nimmt somit in Abwesenheit von Sauerstoff seine ursprüngliche, desoxygenierte Form erneut ein (Pauling and Coryell 1936).

Ein relevanter Unterschied zwischen der oxygenierten und der desoxygenierten Form ist die Verteilung der Elektronen: Diese Ladungen sind im desoxygenierten Hämoglobin unpaar verteilt und erzeugen so einen magnetischen Moment (Pauling and Coryell 1936). Desoxygeniertes Hämoglobin ist somit im Vergleich zu oxygeniertem Hämoglobin stärker magnetisierbar. Die unterschiedliche Magnetisierbarkeit erzeugt im fMRT folglich ein anderes Signal (Kwong, Belliveau et al. 1992, Ogawa, Tank et al. 1992). Durch den Vergleich mehrerer Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten lassen sich Areale identifizieren, in denen eine Umwandlung zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin stattfindet. Da auch neuronale Erregungsprozesse auf einer Stoffwechselaktivität beruhen, die letzten Endes Sauerstoff benötigt (Vanzetta and Grinvald 1999), können so Areale mit einer erhöhten

neuronalen Aktivität identifiziert werden. (Belliveau, Kennedy et al. 1991, Ogawa, Menon et al. 1993, Turner, Jezzard et al. 1993, Sereno, Dale et al. 1995, DeYoe, Carman et al. 1996, Tootell, Mendola et al. 1997).

Zur Registrierung der BOLD-Daten wurde ebenfalls die o. g. Kopfspule benutzt. Die verwendete EPI-Sequenz war T2 gewichtet und wies bei transversaler Schnittführung eine Schichtdicke 3mm, bei einer Voxelgröße von 3x3x3mm auf (TE = 30ms, TR = 2000ms).

3.6 Auswertung der MRT-Daten

3.6.1 Vorverarbeitung der Daten

Zur weiteren Verarbeitung der erhobenen MRT Daten wurde die „BrainVoyager™“ Software (Version 2.6, Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) genutzt.

Um die MRT-Daten der Probanden vergleichbar zu machen, wurden die T1-gewichteten anatomischen Daten eingelesen und am Talairach-Koordinatensystem ausgerichtet (Talairach and Szikla 1980). Diese Schritte ermöglichen einen besseren Vergleich der Probanden, da interindividuelle Größenunterschiede der physiologischen Kopfform rechnerisch reduziert werden und die Lage im Raum normiert ist.

Die funktionellen Daten wurden eingelesen und visuell auf grobe Ausfälle bei der Datenregistrierung kontrolliert. Vor der weiteren Analyse wurden die ersten beiden Aufnahmen eines jeden Durchlaufs herausgenommen, um eine Beeinflussung der Daten durch einen unzureichenden Sättigungseffekt am Anfang der Untersuchung zu vermeiden. Zudem wurden Datenserien ausgeschlossen, bei denen die Probanden den Kopf um mehr als drei Millimeter bewegt hatten. Bei der anschließenden Vorverarbeitung wurden die Daten einer Bewegungskorrektur und einer Glättung unterzogen. Die vorverarbeiteten, funktionellen Daten wurden mit den jeweiligen anatomischen Aufnahmen übereinandergelegt.

Es wurde für jede Messung ein vierdimensionales Modell erstellt, welches die jeweiligen strukturellen und funktionellen Daten im Talairach-Koordinatensystem zu verschiedenen Messzeitpunkten abbildet. Um den Einfluss von Messartefakten zu reduzieren, wurde eine räumliche Glättung der Daten durchgeführt (FWHM = 8mm).

Alle Datensätze (Nichtraucher, Raucher im Entzug und Raucher nach dem Konsum) wurden in ein allgemeines lineares Modell aufgenommen (GLM) (Friston, Holmes et al. 1995). Man geht dafür von der Annahme aus, dass die Talairach-Koordinate eines (nach Talairach standardisierten) Hirnmodells in unterschiedlichen Untersuchungen stets die gleiche Hirnregion beschreibt. Somit können die einzelnen Untersuchungen besser miteinander verglichen werden. Im Anschluss wurden die Reaktionsunterschiede im BOLD-Signal unter der Exposition von Raucher-Cues mit dem Signal unter der Exposition mit neutralen Cues verglichen. Das verwendete statistische Verfahren findet in der Analyse von fMRT Daten häufig Anwendung.

3.6.2 ROI-Analyse

Das Ziel der ROI-Analyse war eine bessere statistische Vergleichbarkeit der gemessenen BOLD-Daten in einer vordefinierten Hirnregion mit erwarteter oder beobachteter hoher Aktivität. Anhand der Cue-responsiven Areale aus der GLM-Analyse wurden einzelne Region-of-Interest (ROI) definiert. Mit Hilfe der Software Talairach-Client (Lancaster, Rainey et al. 1997, Lancaster, Woldorff et al. 2000) wurden die zur jeweiligen ROI gehörigen Brodmann-Areale identifiziert. Für die Analyse wurden folgende ROIs erstellt: Anteriorer cingulärer Kortex, subkortikale Areale, dorsolateraler präfrontaler Kortex, rechte Insel, linke Insel, posteriorer cingulärer Kortex, linker Gyrus praecentralis, parietaler Kortexanteil und okzipitaler Kortexanteil.

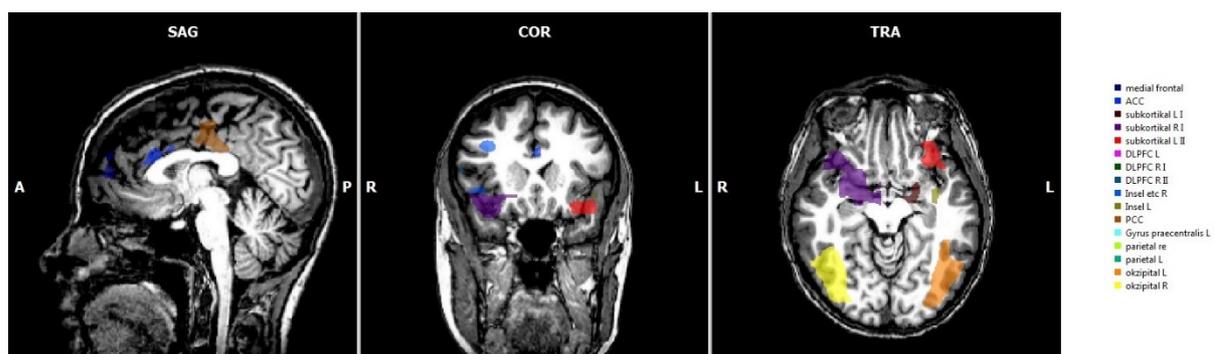


Abbildung 2: Orientierende Darstellung der Lage der Regions-of-Interest ($x = 1, y = 16, z = -11$)

Für jede Untersuchung wurde die Zunahme der BOLD-Reaktion bei der Präsentation der Hinweisreize in der Region für jeden Probanden einzeln berechnet (Reaktion auf Raucher-Cues abzüglich Reaktion auf neutrale Bilder). Zu jeder ROI wurden die Anzahl der aktivierten Voxel,

maximaler Wert, statistischer Durchschnittswert, durchschnittlicher p-Wert, gewichteter Durchschnittswert und gewichteter P-Wert, oberhalb des Schwellenwertes von 0,68 erfasst. Bei der anschließenden statistischen Betrachtung wurden Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen, als Ausreißer angesehen und ausgeschlossen.

3.6.3 Statistische Auswertung

Um eine Generalisierbarkeit zu ermöglichen, wurde eine „Random-Effects“-Analyse durchgeführt. Rechnerisch betrachtet diese hierarchische Analyse in einem ersten Schritt nur die intraindividuellen Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen und bestimmt den jeweiligen Regressionskoeffizienten (β -Wert) mittels linearer Regression. In einem zweiten Schritt werden die interindividuellen Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen bestimmt und das zuvor bestimmte β als abhängige Variable für den Wert des jeweiligen Ergebnisses in der interindividuellen Berechnung des linearen Modells berücksichtigt. Da somit auch die Varianz zwischen den Messungen berücksichtigt wird, lässt sich das gewonnene Gesamtergebnis besser verallgemeinern und somit auch Rückschlüsse außerhalb der untersuchten Population zu. (Worsley, Liao et al. 2002, Woolrich, Behrens et al. 2004, Friston, Penny et al. 2005, Sartor and Stippich 2007, Shenton 2014).

Die Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen wurden durch nichtparametrische Tests berechnet: Für die Vergleiche von Rauchern und Nichtrauchern wurde der Mann-Whitney-U-Test verwandt. Bei Vergleichen zwischen Rauchern im Entzug und Rauchern nach dem Konsum wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest verwendet.

Zur Erfassung verschiedener klinischer Daten wurden vornehmlich der QSU und AQ, sowie weitere aufgeführte Fragebögen genutzt. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der BOLD-Reaktion und den Antworten in den aufgeführten Fragebögen zu ermitteln, wurde der Pearson Korrelationskoeffizient verwendet. So sollten klinische Eigenschaften in Zusammenhang mit den BOLD-Ergebnissen beurteilt werden können.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

4.1.1 Separate Ergebnisse der Gruppen

4.1.1.1 *Raucher nach dem Konsum*

Während der Betrachtung von Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Reizen zeigte sich bei Rauchern unmittelbar nach dem Konsum von Tabak eine verstärkte Reaktion insbesondere in Teilen des Temporallappens. Am prägnantesten war dort die Signalintensität beidseits (L>R) im Gyrus fusiformis (BA 37 und BA 39). Ferner war die Aktivität in Bereichen des Lobulus parietalis (bds., L > R; BA 7) und im linksseitigen Gyrus temporalis, sowie Gyrus occipitalis medialis erhöht. Frontal und in Arealen des limbischen Systems zeigten sich nur geringe Effekte. Ein geringeres Signal im selben Vergleich wurde im Gyrus lingualis aufgenommen.

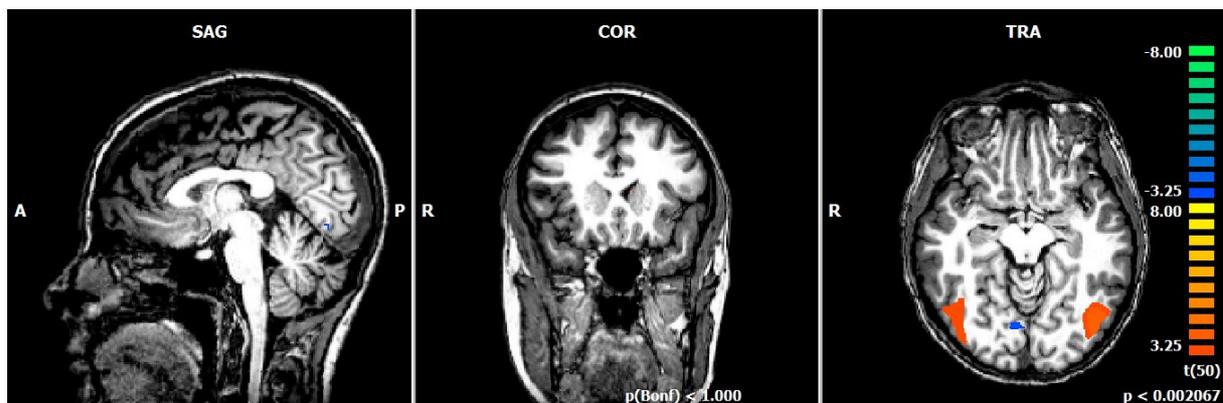


Abbildung 3: Darstellung der neuronalen Aktivität durch Hinweisreizexposition bei Rauchern nach dem Konsum, Aktivität während der Präsentation von Hinweisreizen abzüglich Aktivität bei der Präsentation von neutralen Reizen (random effects Analyse, $x = 1$, $y = 16$, $z = -11$, $p < 0,002$, $T = 3,250$ bis 8)

Hirnregion	BA	Seite	T – Wert	T- Wert	Voxel	Schwerpunkt		
			Durchschn.	Max.		X	Y	Z
Frontallappen								
Gyrus präcentralis	6	L	3,258	3,262	6	-43	-3	48
Gyrus frontalis medialis	8	L	3,329	3,360	6	-40	19	45
Parietallappen								
Lobulus parietalis und Gyrus supramarginalis	5/ 7/ 40	L	3,386	3,752	211	-38	-49	54
Lobulus parietalis superior und Precuneus	7	R	3,325	3,659	105	30	-58	54
Temporallappen								
Gyrus fusiformis	19/37/39	L	3,653	4,208	5418	-44	-66	-10
	19/37/39	R	3,516	3,902	4691	42	-63	-12
Gyrus temporalis medius	39	L	3,601	3,676	442	-31	-50	29
Gyrus temporalis medius und inferior	37	L	3,305	3,434	48	-45	-50	0
	37	L	3,319	3,500	19	-41	-56	0
Okzipitallappen								
Gyrus occipitales media	39	L	3,382	3,603	120	-34	-72	14
Gyrus lingualis	18	R	-3,294	-3,364	189	5	-73	-10
Subkortikale Regionen								
Caudatus und Corpus callosum		R	3,357	3,580	11	14	-17	24

Tabelle 11: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern nach dem Konsum unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten

4.1.1.2 Raucher im Entzug

Der Vergleich der Reaktion auf Hinweisreize mit der Reaktion auf neutrale Reize zeigte bei Rauchern im Entzug insbesondere beidseits im Gyrus supramarginalis (BA 40) und Gyrus fusiformis (BA 37) eine verstärkte Reaktion auf Hinweisreize. Auch frontale Hirnareale, insbesondere der rechte Gyrus frontalis medialis (BA 8 und 9), wiesen während der Cue-Exposition eine verstärkte Signalaktivität auf. Außerdem wurden unter Entzugsbedingungen deutliche Reaktionen im Bereich vom linken Thalamus, linker Insel und beidseits in Cingulum und Amygdala gemessen.

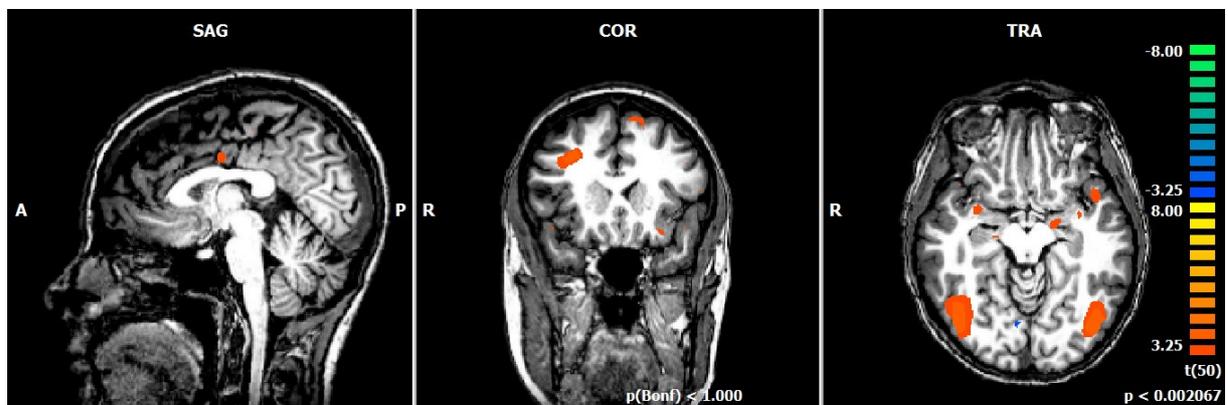


Abbildung 4: Darstellung der neuronalen Aktivität durch Hinweisreizexposition bei Rauchern im Entzug, Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen (random effects Analyse, $x = 1$, $y = 16$, $z = -11$, $p < 0,002$, $T = 3,250$ bis 8)

Hirnregion	BA	Seite	T – Wert	T- Wert	Voxel	Schwerpunkt		
			Durchschn.	Max.		X	Y	Z
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	8/9	R	3,516	4,192	975	30	20	34
Gyrus frontalis medialis und superior	6	L	3,375	3,809	156	-20	-8	63
	9	L	3,358	3,843	259	-13	45	32
	9/ 46	L	3,348	3,534	100	-42	20	28
	8/9	R	3,337	3,499	108	16	48	34
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior und Gyrus supramarginalis	40	L	3,499	4,105	7346	-44	-36	35
	40	R	3,429	4,381	3051	40	-35	35
Temporallappen								
Gyrus fusiformis	19/37	L	3,654	4,363	5044	-44	-66	-10
	19/37	R	3,600	4,357	6705	40	-63	-11
Gyrus temporalis superior	38	L	3,423	3,824	162	-44	9	-12
Gyrus parahippocampalis	28/35	R	3,331	3,504	104	21	-18	-8
Gyrus temporalis medius und superior	21/23	R	3,345	3,450	55	60	-39	4
	21/22	L	3,320	3,469	78	-53	-40	3
Okzipitallappen								
Gyrus temporalis medius und superior	19/22	L	3,401	3,730	402	-32	-58	12

Subkortikale Regionen/limbisches System								
Gyrus cinguli	24/31	R	3,512	4,327	59	17	-15	33
	24/31	R	3,512	4,327	59	17	-15	33
	23/24	R	3,441	4,360	469	5	-8	34
	23/24/ 31	R	3,306	3,435	62	8	-19	36
Thalamus		L	3,496	3,928	1429	-15	-28	4
Gyrus cinguli und Precuneus	31/7	L	3,437	4,019	2517	-16	-43	35
Amygdala und Gyrus parahippocampalis	28/34	L	3,411	3,841	261	-19	-8	-13
Insula und Claustrum	13	L	3,386	4,196	1517	-29	0	19
Claustrum		R	3,358	3,710	100	25	20	12
		L	3,346	3,564	133	-34	-1	-8
Amygdala und Gyrus parahippocampalis	34	R	3,334	3,537	153	30	0	-10
	28/34	R	3,331	3,504	104	20	-9	-18
Nucleus Lentiformis, Amygdala, Gyrus parahippocampalis	34	R	3,334	3,537	153	30	0	-10
Gyrus parahippocampalis	28/35	R	3,331	3,504	104	21	-18	-8

Tabelle 12: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern im Entzug unter Hinweisreizexposition. Dargestellt sind nur die Areale mit einer Mindestanzahl von 50 Voxeln. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten

4.1.1.3 Nichtraucher

Bei Nichtrauchern zeigte sich unter der Präsentation von Raucher-Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Reizen eine stärkere Reaktion auf Raucher-Hinweisreize insbesondere im rechten Gyrus frontalis medialis (BA 6), dem linken Gyrus parietalis inferior (BA 40) und dem rechten Precuneus (BA 7). Eine verminderte Reaktion auf Raucher-Hinweisreize fand sich beidseits im Gyrus lingualis (BA 18), sowie im Gyrus fusiformis (BA 19).

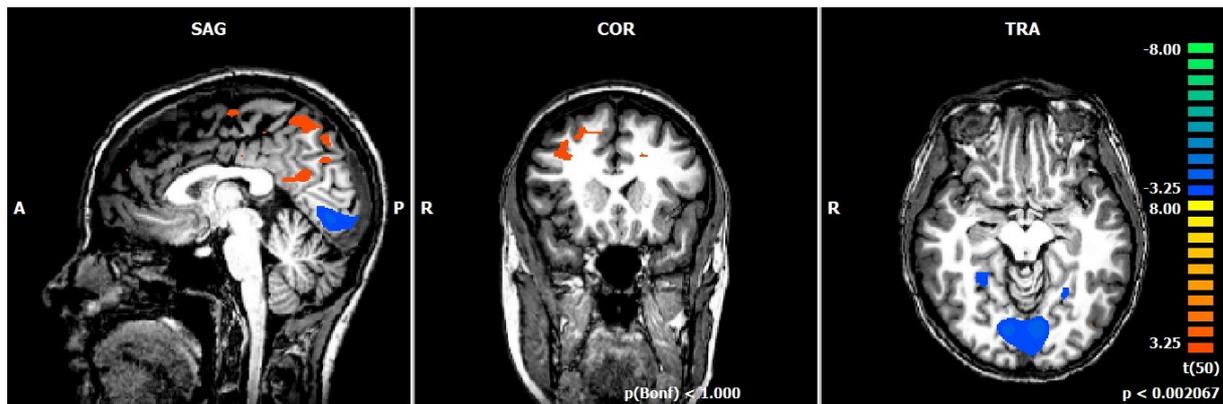


Abbildung 5: Darstellung der neuronalen Aktivität durch Hinweisreizexposition bei Nichtrauchern, Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen (random effects Analyse, $x = 1$, $y = 16$, $z = -11$, $p < 0,002$, $T = 3,250$ bis 8)

Hirnregion	BA	Seite	T – Wert	T- Wert	Voxel	Schwerpunkt		
			Durchschn.	Max.		X	Y	Z
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius und superior	6/8	L	3,551	4,083	214	-9	24	50
	6/32	R	3,458	4,285	1869	22	9	48
	6/32	R	3,452	4,285	2346	20	6	52
	6/32	L	3,401	3,814	131	-17	8	52
	8	R	3,380	3,891	97	20	32	42
	6	L	3,377	3,845	1785	-9	-15	62
Gyrus frontalis superior	9	L	3,362	3,778	107	-25	28	25
Gyrus frontalis medius und inferior, praecentralis	6/9	L	3,354	3,639	230	-47	-2	36
Gyrus frontalis medius, praecentralis	6	R	3,330	3,516	101	10	-22	59
	4/6	L	3,307	3,427	74	-37	-9	45
Parietallappen								
Gyrus postcentralis und parietalis inferior	40	L	3,441	3,890	2969	-56	-28	22
	40/2	R	3,370	3,785	667	48	-27	28
Gyrus parietalis inferior und postcentralis	40	L	3,353	3,535	203	-41	-32	35
Precuneus	7	R	3,352	3,683	2093	-1	-64	44
Gyrus parietalis superior und inferior	7/40	L	3,323	3,565	62	-41	-48	47

Temporallappen								
Gyrus fusiformis	37	L	3,535	3,992	411	-41	-50	-20
Gyrus supramarginalis und temporalis superior	22/39/ 40	R	3,398	4,105	1919	50	-50	19
Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampalis (Occ und Temporalis)	19/37	L	-3,338	-3,556	358	-26	-53	-14
Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampalis	19/36/ 37	Run dL	-3,385	-3,657	466	25	-44	-11
Okzipitallappen								
Gyrus temporalis inferior und medius und Gyrus occipitalis medialis	19/37	L	3,592	4,275	2581	-47	-69	1
Gyrus temporalis inferior	37	R	3,575	3,966	3058	41	-66	0
Gyrus lingualis	18	R/L	-3,615	-4,299	7192	0	-9	-78
Subkortikale Regionen/ limbisches System								
Cingulum	24/32/ 33	L	3,448	3,966	355	-10	24	26
Insula und Thalamus	13	L	3,425	3,855	403	-25	-21	20
Gyrus cinguli posterior und Precuneus	23/31/ 30	R	3,337	3,512	585	2	-56	19
Insula	13	L	3,330	3,523	87	-42	-4	6

Tabelle 13: Darstellung der aktivierten Voxel bei Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition. Dargestellt sind nur die Areale mit einer Mindestanzahl von 50 Voxeln. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z.: Talairach-Koordinaten

4.1.2 Vergleiche zwischen den experimentellen Gruppen

4.1.2.1 *Raucher nach dem Konsum vs. Nichtraucher*

4.1.2.1.1 Allgemeines lineares Modell

Raucher nach dem Konsum zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern unter Cue-Exposition ein stärkeres BOLD-Signal beidseits im Gyrus fusiformis (BA 37), dem linken Gyrus temporalis, sowie in mehreren Bereichen des Gyrus parahippocampalis bds. und des rechten Gyrus lingualis (BA 18). Eine verminderte Signalintensität unter Cue-Exposition wurde bei den Rauchern in diesem Vergleich im rechten posterioren Cingulum registriert.

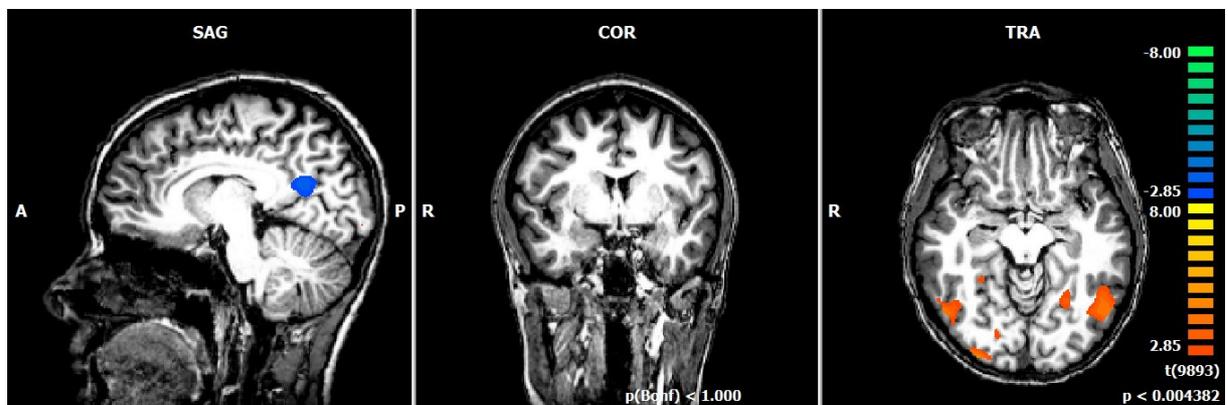


Abbildung 6: Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Rauchern nach dem Konsum und Nichtrauchern unter der Betrachtung von Hinweisreizen (Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen) (fixed effects Analyse, $x = 7$, $y = -1$, $z = -11$, $p < 0,005$, $T = 2,850$ bis 8)

Hirnregion	BA	Seite	T – Wert	T- Wert	Voxel	Schwerpunkt		
			Durchschn.	Max.		X	Y	Z
Frontallappen								
Gyrus frontalis inferior	9/44/45/ 46	L	3,042	3,487	475	-53	18	21
Gyrus frontalis superior	10	R	-2,924	-3,093	85	23	43	22
Parietallappen								
Gyrus parietalis inferior	40	R	-3,000	-3,364	427	49	-48	20
Temporallappen								
Gyrus fusiformis	19/37	R	3,527	5,242	1783	45	-62	-13
	37	L	3,491	4,598	1958	-50	-58	-10
	20	R	3,126	3,645	668	26	-34	-19
Gyrus temporalis medius/inferior	20/37	L	3,491	4,598	1958	-50	-58	-10
Gyrus parahippocampalis	36	R	3,126	3,645	668	26	-34	-19
	35/36	L	3,109	3,484	234	-30	-29	-20
	37	R	3,056	3,515	184	26	-44	-9
Okzipitallappen								
Gyrus lingualis	18	R	3,550	4,914	476	26	-92	-10
	18	R	3,024	3,422	379	18	-78	-12
	17	R	2,980	3,060	18	11	-92	-12
Gyrus fusiformis	19	L	3,298	4,387	1279	-26	-58	-15
	19	R	2,956	3,168	110	24	-62	-15
Gyrus occipitalis inferior	18	R	3,550	4,914	476	26	-92	-10
	18	R	3,001	3,141	10	38	-80	-15
Subkortikale Regionen/ limbisches System								
Gyrus cinguli posterior	23	R	-3,193	-4,154	2947	3	-62	17

Tabelle 14: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern nach dem Konsum unter Hinweisreizexposition abzüglich der Aktivität bei Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L= linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z.: Talairach-Koordinaten

4.1.2.1.2 ROI-Analyse

Die Anzahl aktivierter Voxel in der ROI des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p = 0,019$) und der rechten Insel ($p = 0,022$) war bei den Rauchern nach Konsum im Vergleich zu den Nichtrauchern erhöht.

4.1.2.2 Raucher im Entzug vs. Nichtraucher

4.1.2.2.1 Allgemeines lineares Modell

Raucher im Entzug zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern eine erhöhte Signalintensität während der Betrachtung von Hinweisreizen. Temporal besonders linksseitig im Gyrus temporalis medialis und inferior (BA 20, 37), rechtsseitig im Gyrus parahippocampalis (BA 35, 36). Im Frontallappen wurde eine linksseitige Signalverstärkung in Bereichen des Gyrus frontalis medialis und frontalis inferior registriert (BA 9, 46), im Okzipitallappen beidseits im Gyrus fusiformis (BA 19). Subkortikal zeigte sich eine gesteigerte Intensität im rechtsseitigen Putamen, Nucleus lentiformis, Amygdala und Hippocampus.

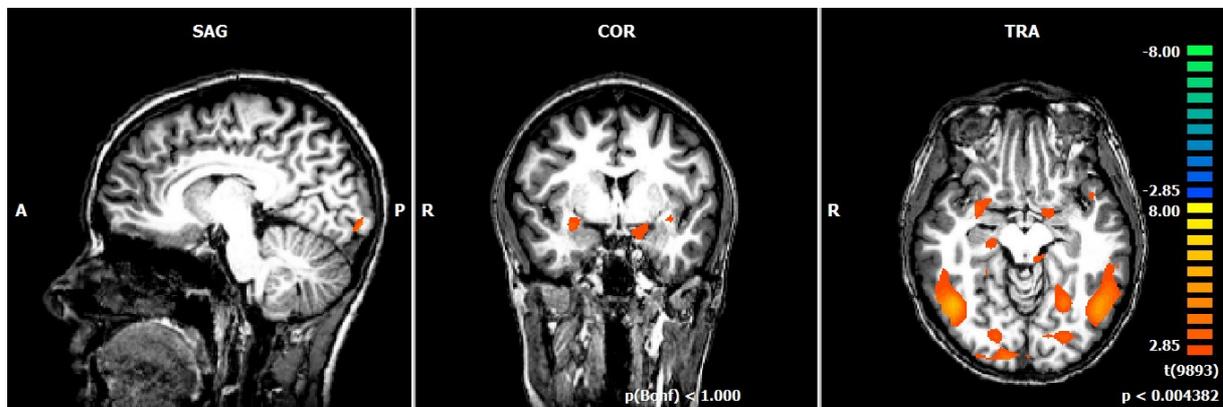


Abbildung 7: Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Rauchern im Entzug und Nichtrauchern unter der Betrachtung von Hinweisreizen (Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen) (fixed effects Analyse, $x = 7$, $y = -1$, $z = -11$, $p < 0,005$, $T = 2,850$ bis 8)

Hirnregion	BA	Seite	T – Wert	T- Wert	Voxel	Schwerpunkt		
			Durchschn.	Max.		X	Y	Z
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius und inferior	9/46	L	2,953	3,242	261	-40	17	24
	45/46	L	2,934	3,066	46	-48	27	21
Gyrus frontalis inferior	44/45	L	2,922	3,016	76	-54	19	14
Parietallappen								
Gyrus angularis und parietalis inferior	39/40	L	3,079	3,553	758	-35	-56	36
Temporallappen								
Gyrus parahippocampalis	28/35/36	L	3,030	3,222	54	-28	-16	-24
	35/36	R	3,127	3,855	2108	24	-28	-16
	28/34	L	3,019	3,410	381	-15	-2	-13
	30	L	3,013	3,321	296	-9	-30	-8
	28/35	L	3,009	3,382	300	-17	-22	-20
Gyrus temporalis medialis und inferior	20/37	L	3,659	5,600	5724	-51	-52	-10
Gyrus temporalis medius	21	R	3,006	3,256	153	62	-34	-4
Gyrus temporalis medius	19/37/39	L	-3,024	-3,342	89	-52	-65	10
Gyrus temporalis superior	38	L	2,934	3,147	85	-43	10	-9

Okzipitallappen								
Gyrus fusiformis	18/19	R	3,843	6,574	6543	36	-67	-12
Gyrus fusiformis	19	L	3,382	4,751	1802	-24	-57	-14
Gyrus fusiformis und occipitalis medialis und inferior	18/19	L	3,303	4,319	893	-28	-80	-13
Gyrus occipitalis medialis und Cuneus	18/19	L	3,303	4,319	893	-28	-80	13
	17/18	L	3,156	3,696	446	-24	-77	6
Cuneus und Gyrus lingualis	17/18	L	3,048	3,379	769	-12	-94	1
Gyrus occipitalis superior	19	L	2,901	3,057	47	-33	-72	25
Subkortikale Regionen/ limbisches System								
Putamen und Nucleus lentiformis		R	3,290	4,072	1070	24	4	-8
Posteriores Cingulum	30	R	3,012	3,380	146	26	-72	5
Clastrum	13	L	2,979	3,289	112	-34	1	-5

Tabelle 15: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern im Entzug unter Hinweisreizexposition, abzüglich der Aktivität bei Nichtrauchern unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L = linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z,: Talairach-Koordinaten

4.1.2.2.2 ROI-Analyse

Der Vergleich der Anzahl aktivierter Voxel im Rahmen der ROI-Analyse zeigte, dass unter Cue-Exposition bei Rauchern im Entzug im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant mehr Voxel in der subkortikal linken ROI ($p = 0,029$) und der ROI im anterioren cingulären Kortex ($p = 0,041$) aktiviert waren.

4.1.2.3 *Raucher im Entzug vs. Raucher nach dem Konsum*

4.1.2.3.1 Allgemeines lineares Modell

Raucher im Entzug im Vergleich zu den Aufnahmen nach dem Konsum zeigten insbesondere eine frontal betonte Steigerung der Signalintensität im rechten Gyrus frontalis medialis und superior (BA 9) unter Cue-Exposition, sowie ebenfalls in Amygdala und Hippocampus. Ferner weisen beidseits multiple Areale des Gyrus temporalis (BA 21, 22, u. a.) unter Cue-Exposition eine gesteigerte Signalintensität auf.

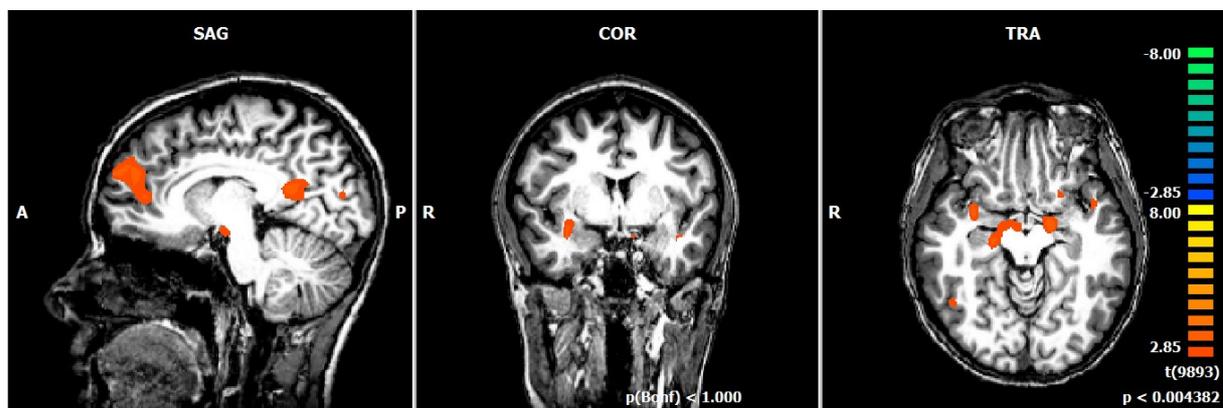


Abbildung 8: Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Rauchern im Entzug und Rauchern nach dem Konsum unter der Betrachtung von Hinweisreizen (Aktivität unter Hinweisreizen abzüglich Aktivität unter neutralen Reizen) (fixed effects Analyse, $x = 7$, $y = -1$, $z = -11$, $p < 0,005$, $T = 2,850$ bis 8)

Hirnregion	BA	Seite	T – Wert	T- Wert	Voxel	Schwerpunkt		
			Durchschn.	Max.		X	Y	Z
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis und superior	9	R	3,162	3,981	4456	7	47	19
Gyrus subcallosalis und Claustrum	13/34/47	L	2,944	3,095	138	-23	11	-9
Gyrus frontalis medialis und superior	9/10	R	2,896	2,973	14	19	43	24
Parietallappen								
Gyrus postcentralis, parietalis inferior	40	R	2,915	3,024	94	60	-25	17
	40	R	2,904	2,993	28	50	-25	18
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius und superior	21/22/42	R	3,015	3,337	426	60	-33	1
Gyrus temporalis superior und Insula	13/ 21/22	L	2,974	3,328	127	-44	-12	-8
	13/ 21/22	L	2,974	3,303	47	-46	-23	-2
	13/22	L	2,892	2,980	23	-40	-16	-2
Gyrus temporalis inferior und Gyrus fusiformis	20/37	R	2,968	3,262	96	45	-57	-11
Caudatus		L	2,932	3,002	6	-31	-44	13
Gyrus temporalis superior	13/21/38	L	2,926	3,095	306	-43	4	-13
Gyrus parahippocampalis	18	R	2,870	2,877	4	26	-58	6

Okzipitallappen								
Gyrus lingualis und Cuneus	17	L	3,068	3,577	439	-13	-87	7
Gyrus lingualis und Cuneus	17/18	R	2,903	2,947	7	22	-74	3
Gyrus lingualis und posterior Cingulum	18/19/30	L	2,995	3,323	318	-7	-62	3
	18/19/30	L	2,948	3,237	294	-14	-50	7
Cuneus	17/18	R	2,919	3,111	106	8	-83	11
Subkortikale Regionen/ limbisches System								
Gyrus parahippocampalis, Amygdala	28	L	3,232	4,056	752	-16	-7	-11
Gyrus cinguli posterior und Precunes	23/29/30	R	3,133	3,945	4159	7	-58	15
Clastrum, Insula, Amygdala		R	3,120	4,020	910	34	-3	-7
Gyrus parahippocampalis	28/ 34/35	R	3,083	3,798	1308	15	-14	-10
Gyrus cingulus	24	R	2,873	2,873	1	8	-11	36
Insula	13	R	2,868	2,874	6	38	-17	17

Tabelle 16: Darstellung der aktivierten Voxel bei Rauchern im Entzug unter Hinweisreizexposition, abzüglich der Aktivität bei Rauchern nach dem Konsum unter Hinweisreizexposition. Name der Hirnregion; BA: Brodmann Areal; Seite L = linke Hirnhälfte, R = rechte Hirnhälfte; durchschnittlicher t-Wert, maximaler t-Wert, Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; x,y,z.: Talairach-Koordinaten

4.1.2.3.2 ROI-Analyse

Im Vergleich der Anzahl aktivierter Voxel zeigte sich unter Hinweisreizexposition bei Rauchern im Entzug im Vergleich zu Rauchern nach dem Konsum eine signifikant erhöhte Anzahl aktivierter Voxel in der subkortikal linken ($p = 0,012$) und rechten ($p = 0,022$) ROI.

4.2 Korrelationen von funktionellen MRT-Daten und klinischen Daten

Die erfassten klinischen Daten und Eigenschaften der teilnehmenden Probanden wurden bereits im Kapitel 3 neben der Stichproben- und Studienbeschreibung dargestellt. Im Folgenden erfolgt daher nur die Darstellung von signifikanten Korrelationen zwischen den erhobenen Daten selbst und von Korrelationen zwischen den erfassten Parametern und den Daten der funktionellen Bildgebung.

4.2.1 Konsumverhalten und klinisches Assessment

Die CO-Werte der Raucher korrelierten positiv mit dem Summenwert des Cravings in der Entzugssituation, der die „Absicht und Wunsch nach Konsum“ ($p = 0,03$), beziehungsweise dem Summenwert, der die „Erwartung einer Entzugssymptomreduktion“ ($p = 0,012$) beschreibt. Ferner war ein höherer Gesamtwert im QSU unter Entzugsbedingungen assoziiert mit einer größeren Anzahl konsumierter Zigaretten pro Tag ($p = 0,047$). Ein positiver Zusammenhang fand sich auch für den Summenwert, der die Erwartung der Entzugssymptomreduktion quantifiziert und die Anzahl konsumierter Zigaretten pro Tag ($p = 0,016$). Eine positive Korrelation zeigte sich außerdem zwischen den pro Tag konsumierten Zigaretten und dem Wert des Fagerström Tests, welcher die Abhängigkeit quantifizieren soll ($p = 0,049$).

4.2.2 Konsumverhalten und Aktivierungen in der funktionellen Bildgebung

Die Anzahl an konsumierten Zigaretten pro Tag korrelierte positiv mit der Anzahl an aktivierten Voxeln in folgenden ROIs während der Entzugsbedingungen: medial frontale ROI ($p = 0,035$), subkortikal links ($p = 0,017$) und dorsolateral präfrontal rechts ($p = 0,018$). Außerdem korrelierte der CO-Wert der Raucher nach dem Konsum mit einem geringeren gewichteten p -Wert in der ROI der rechten Insel ($p = 0,01$) und der rechten okzipitalen ROI ($p = 0,013$).

Je jünger die Raucher waren, desto mehr Voxel waren in der ROI des posterioren cingulären Kortex unter Entzugsbedingungen aktiviert ($p = 0,008$).

4.2.3 Klinische Daten und konsumabhängige Aktivierungen in der funktionellen Bildgebung

4.2.3.1 *Raucher nach dem Konsum*

Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Gesamtwert des QSU der Raucher nach dem Konsum und der Anzahl der aktivierten Voxel subkortikal links ($p = 0,037$). Ein höherer Wert in der Subskala, durch die ein Drang zur Entzugssymptomreduktion beschrieben wird, korrelierte bei dieser Gruppe mit einer geringeren Anzahl an aktivierten

Voxel in folgenden ROI's: posteriorer cingulärer Kortex ($p = 0,002$), rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex ($p = 0,015$), linker Gyrus praecentralis ($p = 0,027$), rechte Insel ($p = 0,033$) und anteriorer cingulärer Kortex ($p = 0,035$). Ein höherer Summenwert in der Summe, die Absicht und Wunsch nach dem Konsum quantifiziert, war assoziiert mit einer anschließend höheren Anzahl an aktivierten Voxeln in der subkortikal linken ROI ($p = 0,001$).

Hohe Werte in den Subskalen für die Quantifizierung von Ärger im vor der Messung erhobenen AQ korrelierten mit einer größeren Anzahl aktivierter Voxel in der subkortikal links ($p = 0,027$) und im ACC ($p = 0,016$). Höhere Werte in der Teilsumme für „Feindseligkeit“ waren assoziiert mit vermehrter Aktivierung im linken Gyrus praecentralis ($p = 0,02$) und im posterioren cingulären Kortex ($p = 0,018$).

Der Wert der Subskalen zur Quantifizierung von Neurotizismus im NEO-FFI korrelierte positiv mit der Anzahl aktivierter Voxel im posterioren cingulären Kortex ($p = 0,045$).

Ein negativer Zusammenhang fand sich zwischen den erfassten Werten zur Beschreibung von Extraversion im NEO-FFI und der Anzahl aktivierter Voxel in folgenden ROI's: rechts dorsolateral präfrontal ($p = 0,003$), posterior cingulärer Kortex ($p = 0,015$) und linke Insel ($p = 0,037$). Hohe Werte für „Gewissenhaftigkeit“ korrelierten in diesem Zusammenhang zudem negativ mit der Anzahl aktivierter Voxel okzipital links ($p = 0,043$).

4.2.3.2 *Raucher im Entzug*

Die subjektive Einschätzung der Wichtigkeit des Konsums korrelierte positiv mit der Anzahl an aktivierten Voxeln in der ROI des posterioren cingulären Kortex ($p = 0,042$). Außerdem korrelierte ein hoher Wert in der Teilsumme für die Quantifizierung von Aufmerksamkeit im BIS positiv mit der Anzahl aktivierter Voxel in der subkortikal linken ROI ($p = 0,005$). Für die Aktivierungen in dieser ROI zeigte sich zudem ein positiver Zusammenhang zu hohen Werten in der Teilsumme „Neurotizismus“ des NEO-FFI ($p = 0,006$).

Ein negativer Zusammenhang fand sich zwischen der Teilsumme, die im Aggression-Questionnaire nach der Untersuchung die verbale Aggression quantifizierte und der Anzahl aktivierter Voxel in der ROI der rechten Inseln ($p = 0,033$), sowie der ROI des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p = 0,043$).

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die neuronale Verarbeitung von Hinweisreizen für Nikotinkonsum bei Rauchern in Abhängigkeit von ihrem Konsumstatus zu untersuchen. Hierfür wurden den tabakabhängigen Probanden einerseits unmittelbar nach dem Konsum und andererseits nach einem Entzug von mindestens vier Stunden Tabak-assoziierte Hinweisreize präsentiert. Um Veränderungen unter Reizexposition messen zu können, wurde das BOLD-Signal während der Betrachtung der Hinweisreize mit dem Signal während der Betrachtung von neutralen Reizen verglichen. Außerdem wurden die Reaktionen der Raucher zwischen den verschiedenen Bedingungen miteinander, sowie mit einer nicht-rauchenden Kontrollgruppe verglichen.

Raucher im Entzug und Raucher nach dem Konsum zeigten ein stärkeres BOLD-Signal während der Präsentation von Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Reizen im Gyrus frontalis medius, Lobulus parietalis, Gyrus temporalis medius und mit Abstand am intensivsten im Gyrus fusiformis. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen einer Cue-Expositionsstudie von Due und Kollegen (2002) überein, welche eine Aktivierung von Bereichen der visuellen Aufmerksamkeitssteuerung durch Hinweisreize beschrieben. Dabei zeigten insbesondere Teile des Gyrus fusiformis und des Gyrus temporalis (BA 19 und 37), unter anderem bei der komplexen Verarbeitung visueller Eindrücke, eine gesteigerte Aktivität (Buckner, Goodman et al. 1998, Koutstaal, Wagner et al. 2001). Diese steigt zudem bei zunehmender Objektbekanntheit (Gerlach, Aaside et al. 2002). Es bestehen ferner Verbindungen zum visuellen Assoziationskortex, zum Gyrus cinguli und dem Gyrus parahippocampalis (Ardila, Bernal et al. 2015). Hinweisreize scheinen bei Rauchern somit einer intensiveren neuronalen Verarbeitung zu unterliegen und mehr neuronale Ressourcen anzusprechen, als neutrale Informationen.

Vom Konsumverhalten unabhängig wurde bei beiden untersuchten Gruppen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, eine durch Hinweisreize ausgelöste Aktivierung im Bereich des Gyrus parahippocampalis (BA 35, 36) beobachtet. Die Funktion dieses Hirnabschnitts, bestehend aus parahippocampalem, entorhinalem und perirhinalem Kortex sowie Hippocampus, ist beim Menschen nur gering erforscht und wurde zunächst dem deklarativen Gedächtnis zugeordnet (Squire and Zola-Morgan 1991). Aufgrund zahlreicher Experimente mit menschenähnlichen Affen geht man jedoch davon aus, dass diese Hirnareale eine wichtige Funktion beim

Wiedererkennen von Gedächtnisinhalten spielen (Buckley and Gaffan 1997, Buckley, Booth et al. 2001, Bussey and Saksida 2002). Weitere Tierexperimente an Ratten zeigen, dass eine derartige Aktivität auch im Zusammenhang mit dem Erkennen komplexer Objekte steht (Bartko, Winters et al. 2007). Insbesondere der perirhinale Kortex scheint in die Verarbeitung von vertrauten Objekten involviert zu sein (Davachi 2006, Diana, Yonelinas et al. 2007). Eine Studie von Fernandez et al. (2006) beschreibt, dass die neuronale Aktivität vermeintlich mit größerer Bekanntheit des Objektes abnimmt (Fernandez and Tendolkar 2006). Diese Ergebnisse würden auch mit den Erkenntnissen aus der Studie von Janes et al. (2010) einhergehen. Im Rahmen dieser Studie zeigten Raucher, die später rückfällig wurden, ebenfalls eine starke Hinweisreizreaktivität in Bereichen des Gyrus parahippocampalis (Janes, Pizzagalli et al. 2010). Auch bei dem bereits eingangs beschriebenen Emotional-Stroop-Task-Experiment von Janes et al. (2010) wurde bei Raucher eine stärkere Aktivierung des Gyrus parahippocampalis beobachtet. Somit scheint bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen auch in dieser Hirnregion eine dauerhafte funktionelle Veränderung vorzuliegen, auch wenn diese in vergangenen Studien nur wenig berücksichtigt wurde. In engem Zusammenhang mit den Aktivierungen im Gyrus parahippocampalis traten auch Aktivierungen beidseitig im Gyrus fusiformis und Gyrus lingualis (BA 18 und 19) auf (Janes, Pizzagalli et al. 2010). Aktivierungen dieser Hirnregionen werden mit der Verarbeitung visueller Reize in Verbindung gebracht (Belliveau, Kennedy et al. 1991, Lamm, Windischberger et al. 2001, Kamitani and Tong 2006, Waberski, Gobbele et al. 2008). Somit wäre ein Auftreten von BOLD-Reaktionen in diesem Bereich möglicherweise auch im Zusammenhang mit Reaktionen der visuellen Aufmerksamkeitssteuerung zu sehen.

5.1 Raucher nach dem Konsum

Bei Rauchern nach dem Konsum kam es bei der Betrachtung von Hinweisreizen, im Vergleich zu neutralen Reizen, zu einer Mehraktivierung durch Hinweisreize im frontalen Augenfeld (BA 6, 8). Diese Hirnregionen werden bei der Verarbeitung von visuellen Informationen unter anderem mit der visuellen Aufmerksamkeitssteuerung in Verbindung gebracht (Cheng, Fujita et al. 1995, Paus 1996, Nobre, Sebestyen et al. 1997, Grosbras and Paus 2002). Hinweisreize, welche im Zusammenhang mit dem Tabakkonsum stehen, scheinen somit in der vorliegenden Studie eine Reaktion in Zentren der Aufmerksamkeitssteuerung ausgelöst zu haben. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Studien, welche im Rahmen von Abhängigkeitserkrankungen

eine verstärkte Reaktion auf Hinweisreize im frontalen Augenfeld fanden (Myrick, Anton et al. 2004). Aktivierungen in diesen Arealen werden auch in Verbindung mit Aktivierungen im dorsolateralen Kortex gesehen (Lamm, Windischberger et al. 2001).

Die detailliertere ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex in der vorliegenden Studie zeigte eine signifikant höhere neuronale Aktivität bei Rauchern nach dem Konsum während der Präsentation von Raucher-Hinweisreizen im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Dem dorsolateralen präfrontalen Kortex wird eine kognitive Kontrolle, beispielsweise im Zusammenhang mit Arbeitsgedächtnis, Wahrnehmung, Handlungsplanung und Aufmerksamkeitssteuerung zugeschrieben (Stuss, Shallice et al. 1995, Fletcher and Henson 2001). Insbesondere Prozesse der Entscheidungsfindung involvieren das rechte frontale Augenfeld und den dorsolateralen präfrontalen Kortex (Bechara, Damasio et al. 2000, Donahue and Lee 2015). Diese Prozesse stehen auch im Zusammenhang mit der Bewertung von Handlungen (Lee and Seo 2007, Morris, Dezfouli et al. 2014). In zahlreichen Studien konnte bereits eine Beteiligung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei kognitiven Prozessen, die der Entwicklung und Verarbeitung von Abhängigkeitserkrankungen dienen, gezeigt werden (Jasinska, Stein et al. 2014). Insbesondere bei der Wahrnehmung von Hinweisreizen zeigten sich unter anderem neuronale Reaktionen in präfrontalen Hirnarealen (George, Anton et al. 2001, Wilson, Sayette et al. 2004). Bei aktiven Konsumenten, im Rahmen von Abhängigkeitserkrankungen, sind die Reaktionen zudem höher, als bei ehemaligen Konsumenten (Wilson, Sayette et al. 2004). In einer Studie von Grant und Kollegen (1996) konnte gezeigt werden, dass das Verlangen nach der Substanz mit einer stärkeren Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex positiv korreliert. Aktuelle Studien weisen ferner darauf hin, dass ein hohes Glutamat-Level im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex mit höherem subjektiven Verlangen nach Alkohol bei Alkoholabhängigen einhergeht (Frye, Hinton et al. 2016). In der vorliegenden Studie konnte somit gezeigt werden, dass durch die Hinweisreize Hirnreale angesprochen werden, welche im Allgemeinen bei einem ausgeprägten Konsumverlangen eine erhöhte Aktivität zeigen. Ebenso scheinen diese Areale enge Verbindungen mit anderen Hirnregionen im Sinne eines neuronalen Netzwerks bei Abhängigkeitserkrankungen zu haben (Koob and Volkow 2010). Im Einklang mit früheren Studien zeigt sich somit in der vorliegenden Studie, dass Hirnregionen, die unter anderem mit der Handlungsplanung in Verbindung gebracht werden, bei Rauchern während der Wahrnehmung von Hinweisreizen vermehrt aktiv sind.

Ein Vergleich der Raucher nach dem Konsum mit der nicht-rauchenden Kontrollgruppe zeigte besonders im Gyrus temporalis und den visuellen Assoziationskortex (BA 37 und 19) eine höhere Aktivität unter Hinweisreizexposition bei Rauchern. Auch Ardila und Kollegen (2015) sahen im Rahmen einer Metanalyse eine Aktivität des visuellen Assoziationskortex verbunden mit einer Aktivität des Gyrus temporalis - interpretiert wurde dieses im Sinne einer komplexen Verarbeitung des visuellen Reizes. Suchtassoziierte visuelle Stimuli scheinen somit auch nach dem Konsum in diesen Bereichen eine komplexere und intensivere Verarbeitung hervorzurufen (Ardila, Bernal et al. 2015). Zudem wurde ein funktionelles Zusammenwirken zwischen Gyrus fusiformis (BA 37) und Gyrus parahippocampalis (BA 36) bereits mehrfach beschrieben und mit einem Gedächtnisabgleich der wahrgenommenen visuellen Reize in Verbindung gebracht (Slotnick and Schacter 2004, Ardila, Bernal et al. 2015). Raucher nach dem Konsum zeigten zudem eine stärkere Aktivität unter Reizexposition der rechtsseitigen Areale des sekundären visuellen Kortex (Gyrus lingualis und Gyrus occipitalis inferior, BA 18). Eine rechtsseitige Aktivierung in diesen Kortexarealen wird einerseits bei der visuell-räumlichen Verarbeitung von Reizen verwendet (Lamm, Windischberger et al. 2001, Fortin, Ptito et al. 2002, Waberski, Gobbele et al. 2008), andererseits zeigt sich in Studien ein positiver Zusammenhang mit der emotionalen Bedeutung bei der Verarbeitung von visuellen Stimuli (Paradiso, Johnson et al. 1999). Eine Art „unbewusste Vorverarbeitung von emotionalen Stimuli“ wird diskutiert (Lane, Chua et al. 1999, Slotnick and Schacter 2006).

5.2 Raucher im Entzug

Bei Rauchern im Entzug ergab die Analyse der BOLD-Reaktion nach Hinweisreizexposition eine verstärkte Reaktion insbesondere im rechten Gyrus frontalis medialis (BA 8, 9), sowie schwächer auch in äquivalenten linksfrontalen Bereichen. Die Aktivierungen zeigten sich vornehmlich in Brodmann Area 9, welche beispielsweise mit dem Arbeitsgedächtnis (Pochon, Levy et al. 2002, Ranganath, Johnson et al. 2003) und der Wiedererkennung von Gedächtnisinhalten (Rugg, Fletcher et al. 1996) in Verbindung gebracht wird. Bei der Verarbeitung von emotionalen, visuellen Stimuli zeigt sich im medialen präfrontalen Kortex eine stärkere neuronale Aktivität als bei vergleichbaren neutralen Stimuli (Lane, Chua et al. 1999, Bermppohl, Pascual-Leone et al. 2006).

Die verstärkte Aktivität der präfrontalen Areale bei Rauchern im Entzug ging mit einer stärkeren Aktivierung im rechten cingulären Kortex (u. a. BA 23, 24, 31) einher. Dieses Aktivierungsmuster

von frontaler und cingulärer neuronaler Aktivität zeigte sich bereits in einer Vielzahl von Untersuchungen zur Hinweisreizreaktion bei Abhängigkeitserkrankungen (Wilson, Sayette et al. 2004). Es wird daher eine Interaktion zwischen präfrontalen Kortexarealen, anteriorem Cingulum und weiteren (subkortikalen) Hirnregionen angenommen, die zusammengenommen auch als „drug craving network“ gesehen werden (Volkow, Fowler et al. 2004, Dom, Sabbe et al. 2005, Robbins, Ersche et al. 2008). Auch Untersuchungen zum Dopaminstoffwechsel bei Abhängigkeitserkrankungen zeigen in den genannten Regionen mit stärkerer Aktivität eine höhere Neurotransmitterkonzentration. Dem Dopamin wird dabei eine wichtige Rolle im Rahmen der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen zugeschrieben (Hodge, Chappelle et al. 1996, Volkow, Wang et al. 1999, Volkow, Chang et al. 2001, Dom, Sabbe et al. 2005, Goudriaan, Veltman et al. 2013). Die präfrontalen Kortexareale dienen dabei der situationsbezogenen Informationsintegration (Schoenbaum, Roesch et al. 2006, Lucantonio, Stalnaker et al. 2012) und stehen in enger funktioneller Verbindung mit dem anterioren cingulären Kortex, der Insula, sowie Amygdala und Gyrus parahippocampalis (Wager, Sylvester et al. 2005, Dosenbach, Visscher et al. 2006, Liu, Hairston et al. 2011), welche als Bestandteile des limbischen Systems gesehen werden (Maclean 1955).

Im Gruppenvergleich zur neuronalen Aktivität zwischen der Kontrollgruppe und den Rauchern im Entzug bestätigte sich in der ROI-Analyse eine stärkere BOLD-Reaktion unter Hinweisreizexposition bei Rauchern im Entzug im Vergleich zur Kontrollgruppe im linken anterioren Cingulum. Bei der Betrachtung von Hinweisreizen zeigten die Raucher zudem auch in lateral präfrontalen Hirnarealen (u. a. BA 44, 45, 46) eine stärkere Aktivierung. Diese werden beispielsweise mit der Verhaltenskontrolle und Integration emotionaler Stimuli assoziiert (Tsujiimoto, Kuwajima et al. 2007, Watanabe and Sakagami 2007). Es besteht bei Rauchern im Entzug eine deutlich höhere Aktivität im visuellen Kortex unter Hinweisreizexposition. Wie auch schon in vergleichbaren Studien, traten im Rahmen der vorliegenden Studie hinweisreizassoziierte Reaktionen, in den auch als sekundärer bzw. tertiärer visueller Kortex bezeichneten Arealen auf (Due, Huettel et al. 2002, David, Munafò et al. 2005, Lee, Lim et al. 2005, McClernon, Kozink et al. 2008, McClernon, Kozink et al. 2009). Somit werden zum einen vermehrt Areale der visuellen Verarbeitung, zum anderen suchtasoziierte Areale, durch die visuellen Hinweisreize aktiviert.

Die Reaktionen in den Arealen des limbischen Systems in der vorliegenden Studie passen auch zu Ergebnissen einer Metaanalyse von Noori und Kollegen (2016): Im Rahmen ihrer Arbeit wurden 176 Studien bezüglich der neuronalen Aktivität, unter der Betrachtung von natürlichen Belohnungsreizen mit der, unter der Betrachtung von drogenassoziiertes Belohnung, verglichen. Es zeigten sich für natürliche Belohnungsreize Reaktionen unter anderem im anterioren Cingulum, Gyrus frontalis und Insula. Ein Ansprechen auf konsumassoziierte Reize konnte hingegen zusätzlich im Gyrus frontalis medius, Gyrus temporalis medius, posterioren Cingulum, sowie Caudatus und Putamen gezeigt werden (Noori, Cosa Linan et al. 2016). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei Rauchern ein reizassoziiertes Ansprechen in einem Großteil dieser Regionen beobachtet werden. Insbesondere im Entzug scheinen in der vorliegenden Studie bei Rauchern diese neuronalen Netzwerke verstärkt aktiv zu sein: Neben präfrontalen und cingulären Arealen zeigte sich auch in der Amygdala, linken Insula und linkem Thalamus eine stärkere neuronale Aktivität während der Betrachtung von Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Reizen. Die Hinweisreize scheinen somit die gleichen neuronalen Strukturen anzusprechen, wie sie im Rahmen der Abhängigkeitserkrankung durch die Substanz selbst angesprochen werden. Denkbar wäre somit eine Verstärkung oder Aufrechterhaltung der neuronalen Mechanismen die dem Craving dienen.

5.3 Weitere konsumabhängige Veränderungen

Im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsbedingungen der Raucher zeigte sich eindeutig ein intensiveres Ansprechen auf Hinweisreize im Entzug, in den Bereichen des rechten Gyrus frontalis medialis, posterioren Cingulum, Gyrus parahippocampalis, Insula und Amygdala. Auch bei Kortexarealen, die der Verarbeitung von visuellen Reizen dienen (BA 17 - 19), wurden im Entzug höhere neuronale Aktivitäten unter Präsentation von Hinweisreizen beobachtet. Zudem zeigten sich im Entzug deutlichere Reaktionen in der Inselregion und angrenzenden Regionen des Gyrus temporalis medialis (BA 13, 21, 22).

Die genannten Areale zeigen somit nicht nur ein Ansprechen auf die Hinweisreize bei Rauchern, vielmehr lassen sie sich durch einen Entzug des Suchtmittels beeinflussen und rufen im Entzug eine stärkere Reaktion hervor. Sowohl Areale die der Aufmerksamkeitssteuerung dienen, wie auch Bereiche, die unter anderem der Handlungsplanung oder Informationsintegration dienen, weisen wie beschrieben bei Rauchern eine stärkere Aktivität im Entzug auf.

Auffällig war zudem ein erhöhtes Ansprechen des posterioren cingulären Gyri bei Rauchern im Entzug. Während die Raucher nach dem Konsum, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verminderte BOLD-Reaktion unter Hinweisreizexposition aufwiesen, zeigte sich insbesondere rechtsseitig bei Rauchern im Entzug und bei Nichtrauchern eine deutlichere Reaktion auf Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Reizen. Bei Rauchern im Entzug war die Aktivität im Vergleich zu Nichtrauchern jedoch signifikant höher. Somit zeigt sich in einem Teil der von Noori und Kollegen (2016) beschriebenen Bereiche (Gyrus frontalis medius, Gyrus temporalis medius, posteriorem Cingulum) das Ansprechen bei Rauchern auf konsumassoziierte Reize im Entzug (Noori, Cosa Linan et al. 2016).

Während ein frontales und in Teilen auch ein okzipitales Ansprechen auf konsumassoziierte Hinweisreize in den meisten Raucherstudien bereits diskutiert wurde, zeigen sich Hinweise für eine posterior-cinguläre oder medio-temporale Aktivierung nur vereinzelt (vgl. Tabelle 1).

Eine neuronale Aktivität im posterioren Cingulum, in Kombination mit einer Aktivierung unter anderem im rechten Gyrus parahippocampalis und dorsolateralem präfrontalem Gyrus, zeigte eine Studie aus dem Jahr 2008 (Hall, Gjedde et al.) in der die willkürliche und unwillkürliche Verarbeitung von Erinnerungen nach der Präsentation von visuellen Stimuli untersucht wurde. Hier zeigte sich, sowohl bei der willkürlichen als auch während der unwillkürlichen Verarbeitung ein erhöhter regionaler Blutfluss im Bereich des posterioren Cingulum, linken Precuneus und rechten Gyrus parahippocampalis (Hall, Gjedde et al. 2008). Die neuronalen Reaktionen bei Rauchern nach dem Konsum, in der vorliegenden Studie im Bereich des posterioren Cingulum und im Bereich des rechten Gyrus parahippocampalis, war unter der Präsentation von Reizen mit Verbindung zum Zigarettenkonsum deutlich geringer als bei der Messung im Entzug und im Vergleich zur nicht rauchenden Kontrollgruppe. Möglicherweise kommt es somit bei Rauchern nach dem Konsum nicht zu einer ausgeprägten Verarbeitung von Erinnerungen, da unmittelbar vor der Messung durch den Konsum eine vergleichbare Situation bestand. Es wäre somit denkbar, dass eine gewisse Reizhabituation vorliegt. Möglich wäre zudem, dass bei Rauchern nach dem Konsum eine gewisse Sättigung des Konsumbedürfnisses vorliegt und das Ansprechen in diesem Areal dadurch vermindert ist. Weitere Studien zeigen einen Zusammenhang der neuronalen Aktivität im posterioren Cingulum mit der Steuerung von Wahrnehmung und Aufmerksamkeit (Hirono, Mori et al. 1998, Vogt and Laureys 2005, Hayden,

Nair et al. 2008). Es ist jedoch anzumerken, dass eine eindeutige Zuordnung zu einer einzelnen Funktion bisher nicht möglich ist (Leech and Sharp 2014).

Ergänzend zeigte sich unter der Präsentation von Hinweisreizen im Rahmen des Vergleichs der Raucher nach dem Konsum mit der Kontrollgruppe, eine verminderte Reaktion im posterioren cingulären Kortex (BA 23). Diese Region wird, wie bereits beschrieben, unter anderem mit dem Abrufen episodischer Gedächtnisinhalte in Verbindung gebracht (Zysset, Huber et al. 2002, Nielsen, Balslev et al. 2005, Hall, Gjedde et al. 2008). Eine mögliche Erklärung für die stärkere Reaktion auf neutrale Reize ist, dass diese im Gegensatz zu den Hinweisreizen, verschiedene Objekte und Situationen darstellen, welche unterschiedliche Gedächtnisinhalte ansprechen, wohingegen die Hinweisreize rezidivierend ähnliche Inhalte ansprechen. In der nichtrauchenden Kontrollgruppe und bei den Untersuchungen der Raucher im Entzug konnte diese Reaktion jedoch nicht beobachtet werden, womit eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist.

Die Arbeit von Engelmann und Kollegen (2012) weist bei Rauchern während der Betrachtung von Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Reizen neben den frontalen Hirnarealen das linke Cingulum posterior (BA 31) als Hirnregion mit stärkerer Reaktion aus. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei Rauchern im Entzug unter der Betrachtung von Hinweisreizen im Vergleich zu normalen Reizen ein Ansprechen beidseits im Cingulum posterior. Für die Gruppenvergleiche der Raucher mit der Kontrollgruppe zeigt sich im Entzug eher ein gesteigertes rechtsseitiges Ansprechen auf Hinweisreize in den weiteren Teilen des posterioren Cingulums. Es scheint somit eine gewisse Konsumabhängigkeit in diesen Arealen gegeben zu sein. Manche Studien beschreiben unter anderem eine Reaktion auf Hinweisreize im anterioren cingulären Kortex (Lim, Pae et al. 2005, McClernon, Hiott et al. 2005). Folgestudien hingegen zeigen das beschriebene Ansprechen des posterioren cingulären Kortex (McBride, Barrett et al. 2006, Franklin, Wang et al. 2007), wie es auch in der vorliegenden Studie der Fall war. Ein eindeutiges hinweisreizassoziiertes Ansprechen des linken, anterioren cingulären Kortex konnten in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden, obwohl dieser Region unter anderem eine zentrale Rolle in der Aufmerksamkeitssteuerung und der Verarbeitung von affektiven Informationen zugeschrieben wird. Die eindeutige Funktion der cingulären Hirnanteile und Ihre Rolle im Rahmen von Abhängigkeitserkrankungen sind somit zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu erklären und bedürfen weiterer Forschung.

Bei Rauchern nach dem Konsum im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich zudem in Bereichen des rechten Gyrus parietalis inferior (BA 40) eine verminderte Reaktion auf Hinweisreize in Relation zu den neutralen Reizen. Verschiede Studien beschreiben, dass dieses Areal mit der höheren Verarbeitung von Reizen und der Integration von externen Informationsinhalten in Zusammenhang steht, beispielsweise bei der Reaktionsbildung auf visuelle Reize (Shapiro, Hillstrom et al. 2002, Fiehler, Bannert et al. 2011, Minamoto, Osaka et al. 2012, Ruschel, Knösche et al. 2014). Eine genauere Differenzierung ist daher schwierig und bei den vorliegenden Untersuchungsbedingungen nicht möglich.

Bei Rauchern nach dem Konsum und den Nichtrauchern zeigten sich hinweisreizabhängige Aktivierungen im rechten Lobulus parietalis und Precuneus (beide BA 7). Bei Rauchern im Entzug konnten diese Aktivierung nicht gefunden werden. Das Brodmann Areal 7 wird zum sekundären sensomotorischen Kortex gezählt und beispielsweise mit der räumlich-visuellen Verarbeitung und dem Arbeitsgedächtnis (Harris, Egan et al. 2000, Knauff, Mulack et al. 2002, Hugdahl, Thomsen et al. 2006) oder Imagination in Verbindung gebracht (Fletcher, Frith et al. 1995). Eine genauere Interpretation in Bezug auf die vorliegende Studie erscheint jedoch beim derzeitigen Kenntnisstand nicht zielführend.

5.4 Einordnung der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen dieser Studie und im Vergleich zu den bereits vorliegenden Studien zu diesem Thema lässt sich ein weitgehend einheitlicher Befund ableiten:

Eine hinweisreizinduzierte Aktivitätssteigerung bei Rauchern zeigt sich in präfrontalen Kortexarealen und daneben spielen weitere Bestandteile des limbischen Systems eine wichtige Rolle. Weiterhin wurde beobachtet, dass bezüglich der orbitofrontalen Reaktion der jeweilige Vergleich der Raucher zur Kontrollgruppe nur für die linksseitigen frontalen Gyri eine verstärkte Reaktion auf Hinweisreize aufweist.

Ein direkter Vergleich der beiden Untersuchungsbedingungen der Raucher stellt jedoch ein deutlich unterschiedliches Ansprechen im rechten Gyrus frontalis heraus (Brody, Mandelkern et al. 2002, David, Munafò et al. 2005, Lim, Pae et al. 2005, McClernon, Hiott et al. 2005, McBride, Barrett et al. 2006, Franklin, Wang et al. 2007). Eine mögliche und einfache Erklärung wäre eine große Variationsbreite der Reaktion auf Hinweisreize in der Kontrollgruppe. Andererseits sollten in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse einer Arbeit von Hayashi et

al. (2013) bedacht werden. Diese beobachteten in einer vergleichbaren Studie, dass insbesondere Aktivierungen im orbitofrontalen Bereich während der Präsentation von Hinweisreizen bei Rauchern stark von der Verfügbarkeit der Suchtmittel abhängig sind (Hayashi, Ko et al. 2013). Ein möglicher Erklärungsversuch ist die unterschiedliche Bewertung von Hinweisreizen im Entzug im Vergleich zur Bewertung bei einer freien Verfügbarkeit des Suchtmittels (Hayashi, Ko et al. 2013). Somit wäre für diese Studie denkbar, dass bei Rauchern während der Entzugsmessung, die anschließende Verfügbarkeit des Suchtmittels die Messung im Entzug bereits beeinflusst hat. Einerseits wurde das Suchtmittel vor der Untersuchung entzogen, andererseits war den Probanden bekannt, dass im Anschluss an die Untersuchung im Entzug keine weitere Restriktion des Konsums vorgenommen werden würde. So könnte die subjektive Bewertung des Hinweisreizes beeinflusst und somit die neuronale Reaktion verändert sein. Diesbezüglich wäre für zukünftige Studien gegebenenfalls eine Untersuchung im Entzug mit einer Fortsetzung des Entzugs auch nach der Untersuchung wünschenswert, um eine Hinweisreiz-assoziierte Reaktion im Entzug noch besser abgrenzen zu können.

Auch andere Studien, die einen Entzug und das jeweilige Ansprechen in der Folge vergleichbar untersucht haben, zeigen hier bezüglich der Seitenzuordnung keine einheitlichen Befunde: Eine Untersuchung von Internet-Spielsucht zeigte, wie auch die vorliegende Studie, bei abhängigen Personen ebenfalls ein verstärktes Reizansprechen, u. a. im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ko, Liu et al. 2009). Hier scheinen die Beobachtungen jedoch nicht einheitlich bezüglich der Hemisphäre zu sein, da eine vergleichbare Studie zum Verlangen bei Videospiele-Sucht ein erhöhtes reizspezifisches Ansprechen u. a. im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten konnte (Han, Hwang et al. 2010). McClernon und Kollegen (2005) konnten in einer ersten Studie keine signifikanten Unterschiede bei Rauchern in der Reaktion auf Hinweisreize im Entzug im Vergleich zur Untersuchung nach dem Konsum finden. In einer zweiten Studie (2009) mit einem Entzug über 24 Stunden wurde ein stärkeres Ansprechen des linken Gyrus frontalis superior, des linken superioren Parietallappens und des rechten posterioren Cingulus auf Hinweisreize gesehen. Das subjektive Craving hingegen korrelierte mit einer stärkeren Aktivität u. a. im rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex (BA 6, 10) (McClernon, Kozink et al. 2009). Eine eindeutige Seitenzuordnung bei der Reaktion auf Hinweisreize scheint beim jetzigen Kenntnisstand somit nicht möglich zu sein, wenn auch im Vergleich zu den Kontrollgruppen das Ansprechen der linksfrontalen Hirnareale führend erscheint. Eine

Metaanalyse von Engelmann und seiner Arbeitsgruppe (2012) zeigte ein stärkeres Ansprechen im linken Gyrus frontalis superior und zerebellärer Strukturen sowie des rechten Gyrus lingualis im Entzug im Vergleich zum Status nach dem Rauchen. Hier ist jedoch zu beachten, dass nur eine der eingeschlossenen Studien identische Probanden miteinander verglichen hat (David, Munafo et al. 2007, Engelmann, Versace et al. 2012). Bei allen anderen Daten werden die Ergebnisse von verschiedenen Probanden oder Studien miteinander verglichen (Engelmann, Versace et al. 2012). Würde man bei der vorliegenden Studie in selber Weise vorgehen, so müsste man die Daten der Raucher nach Konsum im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit den Daten der Raucher im Entzug im Vergleich zur Kontrollgruppe vergleichen. Da in diesem Falle ebenfalls nur linksfrontale Areale als signifikant gelten würden, würden ähnliche Schlussfolgerungen gezogen werden. Der alleinige Vergleich zur Kontrollgruppe scheint in diesem Fall die Ergebnisse für eine konsumabhängige Reaktion in rechtsfrontalen Arealen möglicherweise zu verschleiern.

5.5 Klinische Korrelationen

In Bezug auf die Beurteilung der erfassten Eigenschaften und den zusammenhängenden Reaktionen auf Hinweisreize wird deutlich, dass hohe Individualwerte im Questionnaire on Smoking Urge (QSU) bei Rauchern nach dem Konsum positiv mit der subkortikalen linken ROI, dem posterioren cingulären Kortex, dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem Gyrus precentralis, der rechten Insel und dem anterioren cingulären Kortex korrelieren. Dies entspricht in weiten Teilen den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit in der ebenfalls unter anderem eine stärkere Reaktion im präfrontalen, orbitofrontalen sowie anterioren und posterioren cingulären Kortex mit einem stärkeren subjektiven Konsumverlangen einhergeht (Jasinska, Stein et al. 2014). Daneben korrelierte in der vorliegenden Studie die Anzahl an konsumierten Zigaretten pro Tag positiv mit der Anzahl an aktivierten Voxeln bei Rauchern unter Entzugsbedingungen in Regionen des medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex. Somit scheint die Reizreaktion nicht nur im Entzug verstärkt zu sein, sondern zudem auch eine stärkere Reaktion bei höherem Konsum vorzuliegen. Ferner zeigte sich in dieser Untersuchung, dass jüngere Raucher eine stärkere Reaktion des posterior cingulären Kortex auf Hinweisreize im Vergleich zu älteren Rauchern aufweisen. Eine Reizhabituation mit zunehmendem Alter wäre in diesem Zusammenhang als mögliche Erklärung denkbar. Es zeigen sich jedoch keine signifikanten Korrelationen des Fagerström-Tests mit den BOLD-Reaktionen. Dies lässt sich

möglicherweise durch den niedrigen Durchschnittswert bei den untersuchten Rauchern im Fagerström-Test erklären.

Während frühere Studien nahezu keine Korrelationen mit klinischen Faktoren untersuchten, wird in jüngeren Studien häufiger der Fagerström-Test verwendet und seine Ergebnisse mit den gewonnenen Daten der Bildgebung verglichen. McClernon und Kollegen (2008) beschreiben beispielsweise eine Korrelation von einer verstärkten Reaktion auf Hinweisreize mit einem höheren Wert im Fagerström-Test für Hirnregionen, die dem limbischen System zugeschrieben werden. Zudem fanden Yalachkov und Kollegen (2009) einen positiven Zusammenhang zwischen dem Fagerström-Wert und einer stärkeren Reaktion unter anderem im Gyrus mediooccipitalis sowie ferner dem rechten prämotorischen Kortex und linken Parietallappen. Ein über mehrere Untersuchungen konstanter Zusammenhang zwischen messbaren klinischen Eigenschaften und einer korrelierenden Reaktion auf Hinweisreize ist in der Literatur zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zu finden. Da jedoch häufig, wie auch in der vorliegenden Studie, orbitofrontale Hirnanteile und weitere Teile des limbischen Systems mit einer entsprechenden hinweisreizabhängigen Reaktion korrelieren, ist ein Zusammenhang nicht unwahrscheinlich. Ein über Testverfahren gemessenes, individuelles Craving mit einer spezifischen hinweisreizabhängigen Reaktion einer Hirnregion zu verknüpfen, erscheint zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der vorliegenden Heterogenität jedoch nicht sinnvoll.

5.6 Limitationen

Auch bei einer großen Anzahl an vergleichbaren Ergebnissen zeigt sich zwischen den unterschiedlichen Studien aus diesem Bereich eine partielle Inhomogenität der Ergebnisse. Die Ursachen hierfür können vielfältig sein. Aufgrund der Untersuchungstechnik ist bereits eine Beeinflussung der Messwerte durch das Geschlecht der Probanden (Kaufmann, Elbel et al. 2001), das Alter (McClure, Monk et al. 2004) oder den Hämatokrit (Levin, Frederick Bde et al. 2001) gegeben. So zeigen Frauen im Vergleich zu Männern unterschiedliche BOLD Reaktionen (Kaufmann, Elbel et al. 2001), zudem wird der zerebrale Blutfluss hormonell abhängig vom Zyklus verändert (Berman, Schmidt et al. 1997). Außerdem kommt es durch Alterungsprozesse zu einer Veränderung der BOLD-Reaktionen (Gunning-Dixon, Gur et al. 2003, McClure, Monk et al. 2004). Da in der vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen kein komplett ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vorlag, ist eine geringe Beeinflussung möglich. Denkbar ist zudem eine Messungenauigkeit aufgrund erhöhter Kohlenmonoxid-Werte bei Rauchern,

welche eine Veränderung der Sauerstoffversorgung des Gewebes und somit ein verändertes BOLD-Signal erzeugen könnten (Kim, Lee et al. 2016). Da in der vorliegenden Studie jedoch auch die identische Gruppe der Raucher unter den genannten unterschiedlichen Konditionen miteinander verglichen wurde, konnte die Variabilität der Messergebnisse so minimiert werden. Dennoch könnten Teile der im dorsolateralen präfrontalen Kortex gezeigten Reaktionen unter Entzugsbedingungen zudem dadurch gesteigert worden sein, dass nach der Messung im Entzug bei Rauchern die Verfügbarkeit des Suchtmittels nicht eingeschränkt wurde. In einer ähnlichen Studie aus dem Jahr 2013 führte dies in frontalen Kortexarealen zu einer gesteigerten hinweisreizabhängigen Reaktion (Hayashi, Ko et al. 2013).

Zusammenfassend finden sich somit starke hinweisreizabhängige Reaktionen in Bereichen des erweiterten visuellen Kortex, Hirnarealen des limbischen Systems, sowie in Teilen des Gyrus lingualis, fusiformis und im posterioren Cingulum. Das Ansprechen in zahlreichen dieser Regionen lässt sich zudem durch einen aktiven Entzug steigern. Hinweise für ein signifikant höheres Ansprechen nach dem Konsum im Vergleich zur Untersuchung im Entzug finden sich hingegen, wie auch in früheren Studien, nicht (McClernon, Kozink et al. 2009).

5.7 Ausblick

Unter therapeutischen Gesichtspunkten scheint diese Tatsache von besonderer Relevanz zu sein, da die genannten Strukturen mit der Handlungsplanung und Aufmerksamkeitssteuerung in Verbindung gebracht werden. Für eine erfolgreiche Entzugsbehandlung könnten verhaltenstherapeutische Ansätze von Nutzen sein. Schon seit längerer Zeit herrscht Einigkeit darüber, dass die Exposition von Hinweisreizen die Rückfallwahrscheinlichkeit steigert (Shiffman, Paty et al. 1996). Ferner scheint in diesem Fall jedoch auch eine messbare zerebrale Reaktion insbesondere in Bereichen des limbischen Systems abzulaufen. In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass eine stärkere Reaktion auf Hinweisreize bei Abhängigkeitserkrankungen eine höhere Rückfallquote im Fall eines geplanten Entzugs vorhersagt (Kosten, Scanley et al. 2006, Janes, Pizzagalli et al. 2010). Zudem wurde durch Hayashi und Kollegen (2013) beobachtet, dass die Verfügbarkeit des Suchtmittels die Reaktion auf Hinweisreize im frontalen Kortex steigert. In einzelnen Studien wurde versucht, diese Eigenschaften therapeutisch zu nutzen: So konnten im Rahmen einer Pilotstudie mittels eines realtime-fMRT-Neurofeedback unter Hinweisreizexposition ein geringeres Ansprechen auf Hinweisreize, sowie eine verringertes Substanzverlangen im Vergleich zur Kontrollgruppe

erreicht werden (Kim, Yoo et al. 2015, Hartwell, Hanlon et al. 2016). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits Karch und Kollegen (2015) bei einer vergleichbaren Untersuchung von alkoholabhängigen Probanden. Somit scheint im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse insbesondere im akuten Entzug, ein derartiges Verfahren für einen dauerhaften Entzug erfolgsversprechend zu sein. Entsprechendes gilt auch für die Verwendung der Erkenntnisse im Rahmen von „Cognitive Bias Modification“ Interventionen (Hertel and Mathews 2011). Die individuelle Reaktion auf Hinweisreize könnte in eine Entzugsbehandlung eingebunden werden (Wiers, Stelzel et al. 2015, Cristea, Kok et al. 2016).

Auch im Rahmen der Einflussnahme auf die kortikale Aktivität durch transkranielle Magnetstimulation könnten die geschilderten Erkenntnisse dieser Studie von Nutzen sein. Im Rahmen der Behandlung von Tabakabhängigkeit wurde von Johann und Kollegen (2003) erstmals beschrieben, dass eine transkranielle Magnetstimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Rauchern ein vermindertes Rauchverlangen hervorrufen kann. Weitere Folgestudien konnten die Ergebnisse bestätigen (Salling and Martinez 2016).

Gleiches zeigt sich auch bei der transkraniellen Gleichstromstimulation als ein Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation (Sparing and Mottaghy 2008). Hierbei wird durch das Anlegen von Elektroden mit Gleichstrom die kortikale Aktivität und in der Folge die kognitiven Fähigkeiten beeinflusst (Nitsche, Cohen et al. 2008). Fregni und Kollegen (2008) konnten im Rahmen von Studien beweisen, dass sowohl eine anodale Stimulation des rechten, wie auch des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex eine Reduktion des Rauchverlangens zur Folge hatten (Fregni, Liguori et al. 2008, Boggio, Liguori et al. 2009). Vergleichbare Studien in den Folgejahren zeigen jedoch weniger eindeutige Ergebnisse, obwohl die positiven Effekte einer Gleichstromstimulation überwiegen (Fecteau, Agosta et al. 2014).

Neben Stimulationsverfahren und verhaltenstherapeutischen Ansätzen kommt, vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Ergebnisse, jedoch insbesondere der Reizkontrolle eine besondere Bedeutung zu. Die stringente Vermeidung von Hinweisreizen, insbesondere im frühen Entzug von Rauchern führt zu einem verminderten Ansprechen der suchtassoziierten neuronalen Netzwerke und kann so zu einer Entzugsbehandlung beitragen.

Somit wäre eine verminderte Reizexposition in der Öffentlichkeit, beispielsweise durch ein konsequentes Verbot von Tabakwerbung, sinnvoll und könnte für eine Reduktion der Abhängigkeitserkrankungen einen wertvollen Beitrag leisten.

6 Zusammenfassung

Das Verlangen nach dem Konsum des Suchtmittels (Craving) ist ein zentrales Merkmal der Abhängigkeitserkrankung bei Rauchern. Es dient der Aufrechterhaltung des Konsums und ist Bestandteil der Entzugssymptomatik (Shiffman 1979, Hughes, Hatsukami et al. 1984, Wray, Gass et al. 2013). Das Craving verändert sich im zeitlichen Bezug zum letzten Konsum und lässt sich durch Hinweisreize (Cues) steigern (Lazev, Herzog et al. 1999, Brody, Mandelkern et al. 2002, Due, Huettel et al. 2002, Janes, Frederick et al. 2009, McClernon, Kozink et al. 2009, Engelmann, Versace et al. 2012). Zu diesen Hinweisreizen zählen beispielsweise Zigaretten, Zigarettenschachteln, Aschenbecher, rauchende Personen, etc.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der neurophysiologischen Korrelate des Cravings in Abhängigkeit vom Konsumstatus und im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dazu wurden 17 Raucher, darunter acht Frauen, einerseits nach dem Konsum und andererseits im Entzug untersucht und mit einer nicht-rauchenden Kontrollgruppe verglichen. Im MRT wurden den Probanden rauchassoziierte und neutrale Bilder in pseudorandomisierter Reihenfolge gezeigt, während parallel das BOLD-Signal registriert wurde. Hinweisreizspezifische Reaktionen sollten so dargestellt und ihre Abhängigkeit vom Konsum untersucht werden. Die Reaktionen auf Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Reizen wurden mit der Kontrollgruppe beziehungsweise in Bezug auf den jeweiligen Konsumstatus verglichen und analysiert. Ferner wurden klinische Eigenschaften der Probanden mittels Fragebögen erfasst und ein möglicher Zusammenhang mit der Reaktion auf Hinweisreize untersucht. Die Auswertung der BOLD-Daten erfolgte mittels Brain Voyager QX und IBM SPSS.

Es wurde bei Rauchern nach dem Konsum und im Entzug eine stärkere neuronale Reaktion auf Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Reizen insbesondere in frontalen Hirnregionen, im limbischen System und Zentren der höheren Verarbeitung visueller Reize angenommen. Durch einen Entzug wurde eine Steigerung der neuronalen Reaktion auf Hinweisreize bei Rauchern sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch im Vergleich zur Untersuchung nach dem Konsum in den genannten Regionen erwartet.

Die Raucher zeigten sowohl nach dem Konsum als auch im Entzug eine stärkere neuronale Reaktion auf Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Reizen insbesondere in Hirnregionen, die unter anderem der visuellen Aufmerksamkeitssteuerung und der komplexeren Verarbeitung

von visuellen Reizen dienen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte bei Rauchern nach dem Konsum, neben den genannten Reaktionen, insbesondere in präfrontalen Kortex Arealen eine intensivere Reaktion auf Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Reizen beobachtet werden.

Bei der Untersuchung im Entzug zeigten sich zudem während der Präsentation von Hinweisreizen im Vergleich zu neutralen Reizen verstärkte Reaktionen in Hirnregionen die dem limbischen System zugeordnet werden, unter anderem in Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis und Amygdala. Der direkte Vergleich der Untersuchungsbedingungen bei Rauchern zeigte deutlich die erwartete Steigerung der hinweisreizabhängigen Reaktion insbesondere in Hirnregionen des limbischen Systems inklusive der präfrontalen Anteile.

Somit war bei Rauchern eine hinweisreizabhängige Reaktion insbesondere in Hirnregionen, die mit der komplexeren Reizverarbeitung, Aufmerksamkeitssteuerung und Handlungsplanung in Verbindung gebracht werden, zu erkennen. Diese war stärker ausgeprägt als bei der Kontrollgruppe. Insbesondere Reaktionen im limbischen System, das beispielsweise unter anderem der Verhaltenskontrolle und Integration emotionaler Stimuli dient, wurden durch den Entzug gesteigert.

Ferner zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der Anzahl an konsumierten Zigaretten pro Tag und der gemessenen BOLD-Reaktion im medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex unter Entzugsbedingungen.

Suchtassoziierte Reize scheinen somit eine verstärkte neuronale Aktivität in den neuronalen Netzwerken, denen eine Schlüsselrolle im Rahmen der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Suchterkrankungen zugeschrieben wird, zu verursachen. Diese Reaktion lässt sich durch den Entzug des Suchtmittels weiter steigern und korreliert im Entzug positiv mit der Konsumhäufigkeit.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen in besonderer Weise heraus, welche wichtige Rolle die Hinweisreizexposition bei Rauchern im Rahmen der Abhängigkeitserkrankung hat. Es zeigt sich eine veränderte neuronale Reaktion bei Rauchern während der Präsentation von Hinweisreizen im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie eine veränderte Reaktion auf Hinweisreize in Abhängigkeit vom Konsumstatus.

Für Entzugsbehandlungen könnte in Zukunft die Auseinandersetzung mit Hinweisreizen im therapeutischen Rahmen von zunehmender Relevanz sein. Rauchern, die den Konsum beenden

wollen über diese Mechanismen aufzuklären erscheint sinnvoll. Da eine vollständige Reizvermeidung im Alltag schwer umzusetzen ist, könnte der Umgang mit Hinweisreizen trainiert und so eine Habituation erreicht werden. Ein konsequentes Verbot von Tabakwerbung könnte zudem die Expositionsrate vermindern. Auch Neurofeedbackverfahren oder Hirnstimulationsverfahren, wie die transkranielle Magnetstimulation, könnten einen Beitrag zur Verminderung der Reizreaktion in den dargestellten Hirnregionen und somit möglicherweise zu einer Reduktion des Konsumverlangens beitragen.

7 Literaturverzeichnis

- Abrams, D. B., P. M. Monti, K. B. Carey, R. P. Pinto and S. I. Jacobus (1988). "Reactivity to smoking cues and relapse: Two studies of discriminant validity." Behaviour Research and Therapy **26**(3): 225-233.
- Al-Safi, S. A. (2005). "Does smoking affect blood pressure and heart rate?" Eur J Cardiovasc Nurs **4**(4): 286-289.
- Alcaro, A., R. Huber and J. Panksepp (2007). "Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective." Brain Res Rev **56**(2): 283-321.
- Anton, R. F. (1999). "What is craving? Models and implications for treatment." Alcohol Res Health **23**(3): 165-173.
- Aouizerate, B., J. Y. Rotge, B. Bioulac and J. Tignol (2007). "[Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder]." Encephale **33**(2): 203-210.
- Arcavi, L., P. Jacob, 3rd, M. Hellerstein and N. L. Benowitz (1994). "Divergent tolerance to metabolic and cardiovascular effects of nicotine in smokers with low and high levels of cigarette consumption." Clin Pharmacol Ther **56**(1): 55-64.
- Ardila, A., B. Bernal and M. Rosselli (2015). "Language and Visual Perception Associations: Meta-Analytic Connectivity Modeling of Brodmann Area 37." Behavioural Neurology **2015**: 565871.
- Association, A. P. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®), American Psychiatric Pub.
- Augustus Diggs, H., B. Froeliger, J. Michael Carlson and D. George Gilbert (2013). "Smoker–nonsmoker differences in neural response to smoking-related and affective cues: An fMRI investigation." Psychiatry Research: Neuroimaging **211**(1): 85-87.
- Baker, T. B., N. Breslau, L. Covey and S. Shiffman (2012). "DSM criteria for tobacco use disorder and tobacco withdrawal: A critique and proposed revisions for DSM-5." Addiction **107**(2): 263-275.
- Balfour, D. J. K. and K. O. Fagerström (1996). "Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders." Pharmacology & Therapeutics **72**(1): 51-81.
- Bartko, S. J., B. D. Winters, R. A. Cowell, L. M. Saksida and T. J. Bussey (2007). "Perceptual functions of perirhinal cortex in rats: zero-delay object recognition and simultaneous oddity discriminations." J Neurosci **27**(10): 2548-2559.
- Batra, A., Ed. (2013). Tabakabhängigkeit. Suchtmedizinische Reihe. Hamm, DHS.
- Bechara, A., H. Damasio and A. R. Damasio (2000). "Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex." Cereb Cortex **10**(3): 295-307.
- Beck, A. T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory II. San Antonio, TX, USA, Psychological Corporation.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock and J. Erbaugh (1961). "An inventory for measuring depression." Archives of General Psychiatry **4**: 561-571.

- Belliveau, J. W., D. N. Kennedy, Jr., R. C. McKinstry, B. R. Buchbinder, R. M. Weisskoff, M. S. Cohen, J. M. Vevea, T. J. Brady and B. R. Rosen (1991). "Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging." Science **254**(5032): 716-719.
- Benowitz, N. L. (1996). "Pharmacology of nicotine: Addiction and therapeutics." Annual Review of Pharmacology and Toxicology **36**: 597-613.
- Benowitz, N. L. (1999). "NICOTINE ADDICTION." Primary Care: Clinics in Office Practice **26**(3): 611-631.
- Benowitz, N. L. (2008). "Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment." The American Journal of Medicine **121**(4, Supplement): S3-S10.
- Benowitz, N. L. (2010). "Nicotine addiction." The New England Journal of Medicine **362**(24): 2295-2303.
- Berman, K. F., P. J. Schmidt, D. R. Rubinow, M. A. Danaceau, J. D. Van Horn, G. Esposito, J. L. Ostrem and D. R. Weinberger (1997). "Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(16): 8836-8841.
- Berpohl, F., A. Pascual-Leone, A. Amedi, L. B. Merabet, F. Fregni, N. Gaab, D. Alsop, G. Schlaug and G. Northoff (2006). "Attentional modulation of emotional stimulus processing: an fMRI study using emotional expectancy." Hum Brain Mapp **27**(8): 662-677.
- Berridge, K. C. (2004). "Motivation concepts in behavioral neuroscience." Physiology & Behavior **81**(2): 179-209.
- Berridge, K. C. (2007). "The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience." Psychopharmacology (Berl) **191**(3): 391-431.
- Blackburn, J. R., A. G. Phillips, A. Jakubovic and H. C. Fibiger (1989). "Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis." Behavioral Neuroscience **103**(1): 15-23.
- Blair, R. J. (2007). "Dysfunctions of medial and lateral orbitofrontal cortex in psychopathy." Ann N Y Acad Sci **1121**: 461-479.
- Boggio, P. S., P. Liguori, N. Sultani, L. Rezende, S. Fecteau and F. Fregni (2009). "Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving." Neurosci Lett **463**(1): 82-86.
- Borkenau, P. and F. Ostendorf (2008). NEO-FFI: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und McCrae, Manual, Hogrefe.
- Breese, G. R., R. Sinha and M. Heilig (2011). "Chronic alcohol neuroadaptation and stress contribute to susceptibility for alcohol craving and relapse." Pharmacol Ther **129**(2): 149-171.
- Breiter, H. C., N. L. Etcoff, P. J. Whalen, W. A. Kennedy, S. L. Rauch, R. L. Buckner, M. M. Strauss, S. E. Hyman and B. R. Rosen (1996). "Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression." Neuron **17**(5): 875-887.
- Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. S.l., s.n.

- Brody, A. L., M. A. Mandelkern, E. D. London, A. R. Childress, G. S. Lee, R. G. Bota, M. L. Ho, S. Saxena, L. R. Baxter, Jr., D. Madsen and M. E. Jarvik (2002). "Brain metabolic changes during cigarette craving." Archives of General Psychiatry **59**(12): 1162-1172.
- Buckley, M. J., M. C. Booth, E. T. Rolls and D. Gaffan (2001). "Selective perceptual impairments after perirhinal cortex ablation." J Neurosci **21**(24): 9824-9836.
- Buckley, M. J. and D. Gaffan (1997). "Impairment of visual object-discrimination learning after perirhinal cortex ablation." Behav Neurosci **111**(3): 467-475.
- Buckner, R. L., J. Goodman, M. Burock, M. Rotte, W. Koutstaal, D. Schacter, B. Rosen and A. M. Dale (1998). "Functional-Anatomic Correlates of Object Priming in Humans Revealed by Rapid Presentation Event-Related fMRI." Neuron **20**(2): 285-296.
- Buisson, B. and D. Bertrand (2001). "Chronic exposure to nicotine upregulates the human (alpha)4((beta)2 nicotinic acetylcholine receptor function." J Neurosci **21**(6): 1819-1829.
- Bush, G., P. Luu and M. I. Posner (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends Cogn Sci **4**(6): 215-222.
- Buss, A. H. and M. Perry (1992). "The aggression questionnaire." Journal of personality and social psychology **63**(3): 452.
- Bussey, T. J. and L. M. Saksida (2002). "The organization of visual object representations: a connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex." Eur J Neurosci **15**(2): 355-364.
- Calder, A. J., A. D. Lawrence and A. W. Young (2001). "Neuropsychology of fear and loathing." Nat Rev Neurosci **2**(5): 352-363.
- Carter, C. S. and V. van Veen (2007). "Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data." Cogn Affect Behav Neurosci **7**(4): 367-379.
- Catani, M., F. Dell'Acqua and M. Thiebaut de Schotten (2013). "A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **37**(8): 1724-1737.
- Cepeda-Benito, A. and S. T. Tiffany (1996). "The use of a dual-task procedure for the assessment of cognitive effort associated with cigarette craving." Psychopharmacology **127**(2): 155-163.
- Cheng, K., H. Fujita, I. Kanno, S. Miura and K. Tanaka (1995). "Human cortical regions activated by wide-field visual motion: an H₂(15)O PET study." J Neurophysiol **74**(1): 413-427.
- Chiamulera, C. (2005). "Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence: a "multiple-action" model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli." Brain Research Reviews **48**(1): 74-97.
- Childress, A. R., P. D. Mozley, W. McElgin, J. Fitzgerald, M. Reivich and C. P. O'Brien (1999). "Limbic activation during cue-induced cocaine craving." Am J Psychiatry **156**(1): 11-18.
- Colby, C. L. (1991). "The neuroanatomy and neurophysiology of attention." J Child Neurol **6 Suppl**: S90-118.
- Corrigall, W. A. and K. M. Coen (1991). "Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration." Psychopharmacology (Berl) **104**(2): 171-176.

- Costa, P. T., Jr. and R. R. McCrae (2008). The NEO Inventories. Personality assessment. R. P. Archer and S. R. Smith. New York, NY, US, Routledge/Taylor & Francis Group: 213-245.
- Costa, P. T. and R. R. McCrae (1992). "Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory." Psychological Assessment **4**(1): 5-13.
- Cottler, L. B., L. N. Robins and J. E. Helzer (1989). "The reliability of the CIDI-SAM: A comprehensive substance abuse interview." British Journal of Addiction **84**(7): 801-814.
- Cristea, I. A., R. N. Kok and P. Cuijpers (2016). "The Effectiveness of Cognitive Bias Modification Interventions for Substance Addictions: A Meta-Analysis." PLoS One **11**(9): e0162226.
- Dajas-Bailador, F. and S. Wonnacott (2004). "Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling." Trends Pharmacol Sci **25**(6): 317-324.
- Dani, J. A., D. Ji and F.-M. Zhou (2001). "Synaptic Plasticity and Nicotine Addiction." Neuron **31**(3): 349-352.
- Davachi, L. (2006). "Item, context and relational episodic encoding in humans." Curr Opin Neurobiol **16**(6): 693-700.
- David, S. P., M. R. Munafò, H. Johansen-Berg, J. Mackillop, L. H. Sweet, R. A. Cohen, R. Niaura, R. D. Rogers, P. M. Matthews and R. T. Walton (2007). "Effects of Acute Nicotine Abstinence on Cue-elicited Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation in Female Cigarette Smokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study." Brain Imaging Behav **1**(3-4): 43-57.
- David, S. P., M. R. Munafò, H. Johansen-Berg, S. M. Smith, R. D. Rogers, P. M. Matthews and R. T. Walton (2005). "Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation to Smoking-Related Pictorial Cues in Smokers and Nonsmokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study." Biological Psychiatry **58**(6): 488-494.
- Davis, M. and P. J. Whalen (2001). "The amygdala: Vigilance and emotion." Molecular Psychiatry **6**(1): 13-34.
- De Biasi, M. and J. A. Dani (2011). "Reward, addiction, withdrawal to nicotine." Annu Rev Neurosci **34**: 105-130.
- DeYoe, E. A., G. J. Carman, P. Bandettini, S. Glickman, J. Wieser, R. Cox, D. Miller and J. Neitz (1996). "Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(6): 2382-2386.
- Di Chiara, G. and A. Imperato (1988). "Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats." Proc Natl Acad Sci U S A **85**(14): 5274-5278.
- Diana, R. A., A. P. Yonelinas and C. Ranganath (2007). "Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model." Trends Cogn Sci **11**(9): 379-386.
- Djordjevic, M. V., S. D. Stellman and E. Zang (2000). "Doses of nicotine and lung carcinogens delivered to cigarette smokers." J Natl Cancer Inst **92**(2): 106-111.
- Dom, G., B. Sabbe, W. Hulstijn and W. van den Brink (2005). "Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging studies." Br J Psychiatry **187**: 209-220.

- Donahue, C. H. and D. Lee (2015). "Dynamic routing of task-relevant signals for decision making in dorsolateral prefrontal cortex." *18*(2): 295-301.
- Doran, N. (2014). "Sex differences in smoking cue reactivity: Craving, negative affect, and preference for immediate smoking." *Am J Addict* **23**(3): 211-217.
- Dosenbach, N. U., K. M. Visscher, E. D. Palmer, F. M. Miezin, K. K. Wenger, H. C. Kang, E. D. Burgund, A. L. Grimes, B. L. Schlaggar and S. E. Petersen (2006). "A core system for the implementation of task sets." *Neuron* **50**(5): 799-812.
- Drobes, D. J. and S. T. Tiffany (1997). "Induction of smoking urge through imaginal and in vivo procedures: Physiological and self-report manifestations." *Journal of Abnormal Psychology* **106**(1): 15-25.
- Drummond, D. C. (2001). "Theories of drug craving, ancient and modern." *Addiction* **96**(1): 33-46.
- Due, D. L., S. A. Huettel, W. G. Hall and D. C. Rubin (2002). "Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: Evidence from functional magnetic resonance imaging." *The American Journal of Psychiatry* **159**(6): 954-960.
- Engelmann, J. M., F. Versace, J. D. Robinson, J. A. Minnix, C. Y. Lam, Y. Cui, V. L. Brown and P. M. Cinciripini (2012). "Neural substrates of smoking cue reactivity: A meta-analysis of fMRI studies." *NeuroImage* **60**(1): 252-262.
- Epstein, R. and N. Kanwisher (1998). "A cortical representation of the local visual environment." *Nature* **392**(6676): 598-601.
- Everitt, B. J. and T. W. Robbins (2005). "Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion." *Nat Neurosci* **8**(11): 1481-1489.
- Fecteau, S., S. Agosta, A. Hone-Blanchet, F. Fregni, P. Boggio, D. Ciraulo and A. Pascual-Leone (2014). "Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study." *Drug Alcohol Depend* **140**: 78-84.
- Fernandez, G. and I. Tendolkar (2006). "The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system." *Trends Cogn Sci* **10**(8): 358-362.
- Ferry, R. M. and A. A. Green (1929). "STUDIES IN THE CHEMISTRY OF HEMOGLOBIN: III. THE EQUILIBRIUM BETWEEN OXYGEN AND HEMOGLOBIN AND ITS RELATION TO CHANGING HYDROGEN ION ACTIVITY." *Journal of Biological Chemistry* **81**(1): 175-203.
- Fiehler, K., M. M. Bannert, M. Bischoff, C. Blecker, R. Stark, D. Vaitl, V. H. Franz and F. Rösler (2011). "Working memory maintenance of grasp-target information in the human posterior parietal cortex." *NeuroImage* **54**(3): 2401-2411.
- Fletcher, P. C., C. D. Frith, S. C. Baker, T. Shallice, R. S. J. Frackowiak and R. J. Dolan (1995). "The Mind's Eye—Precuneus Activation in Memory-Related Imagery." *NeuroImage* **2**(3): 195-200.
- Fletcher, P. C. and R. N. Henson (2001). "Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging." *Brain* **124**(Pt 5): 849-881.
- Foland, L. C., L. L. Altshuler, S. Y. Bookheimer, N. Eisenberger, J. Townsend and P. M. Thompson (2008). "Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania." *Psychiatry Res* **162**(1): 27-37.

- Fortin, A., A. Ptito, J. Faubert and M. Ptito (2002). "Cortical areas mediating stereopsis in the human brain: a PET study." Neuroreport **13**(6): 895-898.
- Fowler, J. S., J. Logan, G. J. Wang and N. D. Volkow (2003). "Monoamine oxidase and cigarette smoking." Neurotoxicology **24**(1): 75-82.
- Franklin, T. R., Z. Wang, J. Wang, N. Sciortino, D. Harper, Y. Li, R. Ehrman, K. Kampman, C. P. O'Brien, J. A. Detre and A. R. Childress (2007). "Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: A perfusion fMRI study." Neuropsychopharmacology **32**(11): 2301-2309.
- Fregni, F., P. Liguori, S. Fecteau, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and P. S. Boggio (2008). "Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study." J Clin Psychiatry **69**(1): 32-40.
- Friston, K. J., A. P. Holmes, J. B. Poline, P. J. Grasby, S. C. Williams, R. S. Frackowiak and R. Turner (1995). "Analysis of fMRI time-series revisited." Neuroimage **2**(1): 45-53.
- Friston, K. J., W. Penny and O. David (2005). "Modeling brain responses." Int Rev Neurobiol **66**: 89-124.
- Frye, M. A., D. J. Hinton, V. M. Karpyak, J. M. Biernacka, L. J. Gunderson, J. Geske, S. E. Feeder, D. S. Choi and J. D. Port (2016). "Elevated Glutamate Levels in the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Are Associated with Higher Cravings for Alcohol." Alcohol Clin Exp Res **40**(8): 1609-1616.
- George, M. S., R. F. Anton, C. Bloomer, C. Teneback, D. J. Drobos, J. P. Lorberbaum, Z. Nahas and D. J. Vincent (2001). "Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues." Arch Gen Psychiatry **58**(4): 345-352.
- Gerevich, J., E. Bacskai and P. Czobor (2007). "The generalizability of the Buss-Perry Aggression Questionnaire." Int J Methods Psychiatr Res **16**(3): 124-136.
- Gerlach, C., C. T. Aaside, G. W. Humphreys, A. Gade, O. B. Paulson and I. Law (2002). "Brain activity related to integrative processes in visual object recognition: bottom-up integration and the modulatory influence of stored knowledge." Neuropsychologia **40**(8): 1254-1267.
- Goldberg, L. R. (1981). "Language and individual differences: The search for universals in personality lexicons." Wheeler, Ed. Review of personality and social psychology **2**: 141-165.
- Goldstein, R. Z. and N. D. Volkow (2002). "Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex." Am J Psychiatry **159**(10): 1642-1652.
- Goudriaan, A. E., D. J. Veltman, W. van den Brink, G. Dom and L. Schmaal (2013). "Neurophysiological effects of modafinil on cue-exposure in cocaine dependence: a randomized placebo-controlled cross-over study using pharmacological fMRI." Addict Behav **38**(2): 1509-1517.
- Grant, S., E. D. London, D. B. Newlin, V. L. Villemagne, X. Liu, C. Contoreggi, R. L. Phillips, A. S. Kimes and A. Margolin (1996). "Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(21): 12040-12045.
- Gratton, A. (1996). "In vivo analysis of the role of dopamine in stimulant and opiate self-administration." J Psychiatry Neurosci **21**(4): 264-279.

- Grosbras, M. H. and T. Paus (2002). "Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field: effects on visual perception and attention." J Cogn Neurosci **14**(7): 1109-1120.
- Gunning-Dixon, F. M., R. C. Gur, A. C. Perkins, L. Schroeder, T. Turner, B. I. Turetsky, R. M. Chan, J. W. Loughhead, D. C. Alsop, J. Maldjian and R. E. Gur (2003). "Age-related differences in brain activation during emotional face processing." Neurobiol Aging **24**(2): 285-295.
- Hall, N. M., A. Gjedde and R. Kupers (2008). "Neural mechanisms of voluntary and involuntary recall: a PET study." Behav Brain Res **186**(2): 261-272.
- Hampton, A. N., R. Adolphs, M. J. Tyszka and J. P. O'Doherty (2007). "Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex." Neuron **55**(4): 545-555.
- Han, D. H., J. W. Hwang and P. F. Renshaw (2010). "Bupropion sustained release treatment decreases craving for video games and cue-induced brain activity in patients with Internet video game addiction." Exp Clin Psychopharmacol **18**(4): 297-304.
- Hanlon, C. A., E. M. Jones, X. Li, K. J. Hartwell, K. T. Brady and M. S. George (2012). "Individual variability in the locus of prefrontal craving for nicotine: Implications for brain stimulation studies and treatments." Drug and Alcohol Dependence **125**(3): 239-243.
- Harris, I. M., G. F. Egan, C. Sonkkila, H. J. Tochon-Danguy, G. Paxinos and J. D. Watson (2000). "Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study." Brain **123** (Pt 1): 65-73.
- Harris, L. T., S. M. McClure, W. van den Bos, J. D. Cohen and S. T. Fiske (2007). "Regions of the MPFC differentially tuned to social and nonsocial affective evaluation." Cogn Affect Behav Neurosci **7**(4): 309-316.
- Hartwell, K. J., C. A. Hanlon, X. Li, J. J. Borckardt, M. Canterberry, J. J. Prisciandaro, M. M. Moran-Santa Maria, T. LeMatty, M. S. George and K. T. Brady (2016). "Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers." J Psychiatry Neurosci **41**(1): 48-55.
- Hasin, D. S., C. P. O'Brien, M. Auriacombe, G. Borges, K. Bucholz, A. Budney, W. M. Compton, T. Crowley, W. Ling, N. M. Petry, M. Schuckit and B. F. Grant (2013). "DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale." The American journal of psychiatry **170**(8): 834-851.
- Hayashi, T., J. H. Ko, A. P. Strafella and A. Dagher (2013). "Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **110**(11): 4422-4427.
- Hayden, B. Y., A. C. Nair, A. N. McCoy and M. L. Platt (2008). "Posterior cingulate cortex mediates outcome-contingent allocation of behavior." Neuron **60**(1): 19-25.
- Heatherington, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker and K. O. Fagerstrom (1991). "The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire." Br J Addict **86**(9): 1119-1127.
- Heishman, S. J., B. A. Kleykamp and E. G. Singleton (2010). "Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance." Psychopharmacology (Berl) **210**(4): 453-469.

- Hellerstein, M. K., N. L. Benowitz, R. A. Neese, J. M. Schwartz, R. Hoh, P. Jacob, 3rd, J. Hsieh and D. Faix (1994). "Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers." J Clin Invest **93**(1): 265-272.
- Henningfield, J. E. and R. M. Keenan (1993). "Nicotine delivery kinetics and abuse liability." J Consult Clin Psychol **61**(5): 743-750.
- Hertel, P. T. and A. Mathews (2011). "Cognitive bias modification: Past perspectives, current findings, and future applications." Perspectives on Psychological Science **6**(6): 521-536.
- Hirono, N., E. Mori, K. Ishii, Y. Ikejiri, T. Imamura, T. Shimomura, M. Hashimoto, H. Yamashita and M. Sasaki (1998). "Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **64**(4): 552-554.
- Hodge, C. W., A. M. Chappelle and H. H. Samson (1996). "Dopamine receptors in the medial prefrontal cortex influence ethanol and sucrose-reinforced responding." Alcohol Clin Exp Res **20**(9): 1631-1638.
- Hugdahl, K., T. Thomsen and L. Erslund (2006). "Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation." Neuropsychologia **44**(9): 1575-1583.
- Hughes, J. R., D. K. Hatsukami, R. W. Pickens, D. Krahn, S. Malin and A. Luknic (1984). "Effect of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome." Psychopharmacology **83**(1): 82-87.
- Ikemoto, S. and J. Panksepp (1994). "The relationship between self-stimulation and sniffing: Does a common brain system mediate these behaviors?" Behavioural Brain Research **61**(2): 143-162.
- Isenberg, N., D. Silbersweig, A. Engelen, S. Emmerich, K. Malavade, B. Beattie, A. C. Leon and E. Stern (1999). "Linguistic threat activates the human amygdala." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(18): 10456-10459.
- Janes, A. C., B. d. Frederick, S. Richardt, C. Burbridge, E. Merlo-Pich, P. F. Renshaw, A. E. Evins, M. Fava and M. J. Kaufman (2009). "Brain fMRI reactivity to smoking-related images before and during extended smoking abstinence." Experimental and Clinical Psychopharmacology **17**(6): 365-373.
- Janes, A. C., J. M. Gilman, M. Radoman, G. Pachas, M. Fava and A. E. Evins (2017). "Revisiting the role of the insula and smoking cue-reactivity in relapse: A replication and extension of neuroimaging findings." Drug Alcohol Depend **179**: 8-12.
- Janes, A. C., D. A. Pizzagalli, S. Richardt, B. de B. Frederick, A. J. Holmes, J. Sousa, M. Fava, A. E. Evins and M. J. Kaufman (2010). "Neural substrates of attentional bias for smoking-related cues: An fMRI study." Neuropsychopharmacology **35**(12): 2339-2345.
- Janes, A. C., D. A. Pizzagalli, S. Richardt, B. d. Frederick, S. Chuzi, G. Pachas, M. A. Culhane, A. J. Holmes, M. Fava, A. E. Evins and M. J. Kaufman (2010). "Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence." Biological Psychiatry **67**(8): 722-729.
- Jasinska, A. J., E. A. Stein, J. Kaiser, M. J. Naumer and Y. Yalachkov (2014). "Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **38**(0): 1-16.

- Jocham, G., T. A. Klein and M. Ullsperger (2011). "Dopamine-mediated reinforcement learning signals in the striatum and ventromedial prefrontal cortex underlie value-based choices." J Neurosci **31**(5): 1606-1613.
- Johann, M., R. Wiegand, A. Kharraz, G. Bobbe, G. Sommer, G. Hajak, N. Wodarz and P. Eichhammer (2003). "[Transcranial magnetic stimulation for nicotine dependence]." Psychiatr Prax **30 Suppl 2**: S129-131.
- John, O. P., L. P. Naumann and C. J. Soto (2008). Paradigm shift to the integrative Big Five trait taxonomy: History, measurement, and conceptual issues. Handbook of personality: Theory and research (3rd ed.). O. P. John, R. W. Robins and L. A. Pervin. New York, NY, US, Guilford Press: 114-158.
- Johnson, R., A. Pfefferbaum and B. S. Kopell (1985). "P300 and long-term memory: Latency predicts recognition performance." Psychophysiology **22**(5): 497-507.
- Kalisch, R., E. Korenfeld, K. E. Stephan, N. Weiskopf, B. Seymour and R. J. Dolan (2006). "Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network." J Neurosci **26**(37): 9503-9511.
- Kamitani, Y. and F. Tong (2006). "Decoding seen and attended motion directions from activity in the human visual cortex." Curr Biol **16**(11): 1096-1102.
- Kanning, U. P. (2009). "NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und McCrae (NEO-FFI). = NEO-Five-Factor-Inventory by Costa and McCrae (NEO-FFI)." Zeitschrift für Arbeits- und Organisationspsychologie **53**(4): 194-198.
- Karch, S., D. Keeser, S. Hümmer, M. Paolini, V. Kirsch, T. Karali, M. Kupka, B.-S. Rauchmann, A. Chrobok, J. Blautzik, G. Koller, B. Ertl-Wagner and O. Pogarell (2015). "Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder." PLoS ONE **10**(7): e0133034.
- Kaufmann, C., G. K. Elbel, C. Gossel, B. Putz and D. P. Auer (2001). "Frequency dependence and gender effects in visual cortical regions involved in temporal frequency dependent pattern processing." Hum Brain Mapp **14**(1): 28-38.
- Kerns, J. G. (2006). "Anterior cingulate and prefrontal cortex activity in an FMRI study of trial-to-trial adjustments on the Simon task." Neuroimage **33**(1): 399-405.
- Killen, J. D. and S. P. Fortmann (1997). "Craving is associated with smoking relapse: Findings from three prospective studies." Experimental and Clinical Psychopharmacology **5**(2): 137-142.
- Kim, D. M., I. H. Lee, J. Y. Park, S. B. Hwang, D. S. Yoo and C. J. Song (2016). "Acute carbon monoxide poisoning: MR imaging findings with clinical correlation." Diagn Interv Imaging.
- Kim, D. Y., S. S. Yoo, M. Tegethoff, G. Meinlschmidt and J. H. Lee (2015). "The inclusion of functional connectivity information into fMRI-based neurofeedback improves its efficacy in the reduction of cigarette cravings." J Cogn Neurosci **27**(8): 1552-1572.
- Knauff, M., T. Mulack, J. Kassubek, H. R. Salih and M. W. Greenlee (2002). "Spatial imagery in deductive reasoning: a functional MRI study." Brain Res Cogn Brain Res **13**(2): 203-212.

- Knott, V., M. Cosgrove, C. Villeneuve, D. Fisher, A. Millar and J. McIntosh (2008). "EEG correlates of imagery-induced cigarette craving in male and female smokers." Addictive Behaviors **33**(4): 616-621.
- Ko, C. H., G. C. Liu, S. Hsiao, J. Y. Yen, M. J. Yang, W. C. Lin, C. F. Yen and C. S. Chen (2009). "Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction." J Psychiatr Res **43**(7): 739-747.
- Koob, G. F. and F. E. Bloom (1988). "Cellular and molecular mechanisms of drug dependence." Science **242**(4879): 715-723.
- Koob, G. F. and N. D. Volkow (2010). "Neurocircuitry of addiction." Neuropsychopharmacology **35**(1): 217-238.
- Kosten, T. R., B. E. Scanley, K. A. Tucker, A. Oliveto, C. Prince, R. Sinha, M. N. Potenza, P. Skudlarski and B. E. Wexler (2006). "Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients." Neuropsychopharmacology **31**(3): 644-650.
- Koutstaal, W., A. D. Wagner, M. Rotte, A. Maril, R. L. Buckner and D. L. Schacter (2001). "Perceptual specificity in visual object priming: functional magnetic resonance imaging evidence for a laterality difference in fusiform cortex." Neuropsychologia **39**(2): 184-199.
- Kwong, K. K., J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, R. Turner and et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(12): 5675-5679.
- Lamm, C., C. Windischberger, U. Leodolter, E. Moser and H. Bauer (2001). "Evidence for premotor cortex activity during dynamic visuospatial imagery from single-trial functional magnetic resonance imaging and event-related slow cortical potentials." Neuroimage **14**(2): 268-283.
- Lancaster, J. L., L. H. Rainey, J. L. Summerlin, C. S. Freitas, P. T. Fox, A. C. Evans, A. W. Toga and J. C. Mazziotta (1997). "Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method." Hum Brain Mapp **5**(4): 238-242.
- Lancaster, J. L., M. G. Woldorff, L. M. Parsons, M. Liotti, C. S. Freitas, L. Rainey, P. V. Kochunov, D. Nickerson, S. A. Mikiten and P. T. Fox (2000). "Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping." Hum Brain Mapp **10**(3): 120-131.
- Lane, R. D., P. M. Chua and R. J. Dolan (1999). "Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures." Neuropsychologia **37**(9): 989-997.
- Lane, R. D., P. M. L. Chua and R. J. Dolan (1999). "Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures." Neuropsychologia **37**(9): 989-997.
- Lang, P. and M. M. Bradley (2007). "The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention." Handbook of emotion elicitation and assessment **29**.
- Larson, P. S., H. B. Haag and H. Silvette (1961). Tobacco: experimental and clinical studies; a comprehensive account of the world literature, Williams & Wilkins Co.

- Laviolette, S. R. and D. van der Kooy (2004). "The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour." Nat Rev Neurosci **5**(1): 55-65.
- Lazev, A. B., T. A. Herzog and T. H. Brandon (1999). "Classical conditioning of environmental cues to cigarette smoking." Experimental and Clinical Psychopharmacology **7**(1): 56-63.
- Le Houezec, J. (2003). "Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review." Int J Tuberc Lung Dis **7**(9): 811-819.
- Lee, D. and H. Seo (2007). "Mechanisms of reinforcement learning and decision making in the primate dorsolateral prefrontal cortex." Ann N Y Acad Sci **1104**: 108-122.
- Lee, J.-H., Y. Lim, B. K. Wiederhold and S. J. Graham (2005). "A Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study of Cue-Induced Smoking Craving in Virtual Environments." Applied Psychophysiology and Biofeedback **30**(3): 195-204.
- Leech, R. and D. J. Sharp (2014). "The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease." Brain **137**(Pt 1): 12-32.
- Levin, J. M., B. Frederick Bde, M. H. Ross, J. F. Fox, H. L. von Rosenberg, M. J. Kaufman, N. Lange, J. H. Mendelson, B. M. Cohen and P. F. Renshaw (2001). "Influence of baseline hematocrit and hemodilution on BOLD fMRI activation." Magn Reson Imaging **19**(8): 1055-1062.
- Lewis, A., J. H. Miller and R. A. Lea (2007). "Monoamine oxidase and tobacco dependence." Neurotoxicology **28**(1): 182-195.
- Li, C.-S. R. and R. Sinha (2008). "Inhibitory control and emotional stress regulation: Neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction." Neuroscience and Biobehavioral Reviews **32**(3): 581-597.
- Lim, H.-K., C.-U. Pae, R.-H. Joo, S.-S. Yoo, B.-G. Choi, D.-J. Kim, C. Lee and C.-U. Lee (2005). "fMRI investigation on cue-induced smoking craving." Journal of Psychiatric Research **39**(3): 333-335.
- Linn, J., M. Wiesmann and H. Brückmann (2011). Atlas Klinische Neuroradiologie Des Gehirns, Springer.
- Littel, M. and I. H. A. Franken (2012). "Electrophysiological correlates of associative learning in smokers: A higher-order conditioning experiment." BMC Neuroscience **13**.
- Littel, M., I. H. A. Franken and J. W. Van Strien (2009). "Changes in the electroencephalographic spectrum in response to smoking cues in smokers and ex-smokers." Neuropsychobiology **59**(1): 43-50.
- Liu, X., J. Hairston, M. Schrier and J. Fan (2011). "Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies." Neurosci Biobehav Rev **35**(5): 1219-1236.
- Lucantonio, F., T. A. Stalnaker, Y. Shaham, Y. Niv and G. Schoenbaum (2012). "The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction." Nat Neurosci **15**(3): 358-366.
- Luijten, M., D. J. Veltman, W. van den Brink, R. Hester, M. Field, M. Smits and I. H. Franken (2011). "Neurobiological substrate of smoking-related attentional bias." Neuroimage **54**(3): 2374-2381.

- Maclean, P. D. (1955). "THE LIMBIC SYSTEM ('VISCERAL BRAIN') AND EMOTIONAL BEHAVIOR." A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry **73**: 130-134.
- Mansvelder, H. D. and D. S. McGehee (2000). "Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine." Neuron **27**(2): 349-357.
- Martin-Solch, C., S. Magyar, G. Kunig, J. Missimer, W. Schultz and K. L. Leenders (2001). "Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study." Exp Brain Res **139**(3): 278-286.
- McBride, D., S. P. Barrett, J. T. Kelly, A. Aw and A. Dagher (2006). "Effects of Expectancy and Abstinence on the Neural Response to Smoking Cues in Cigarette Smokers: An fMRI Study." Neuropsychopharmacology **31**(12): 2728-2738.
- McClernon, F. J., F. B. Hiott, S. A. Huettel and J. E. Rose (2005). "Abstinence-induced changes in self-report craving correlate with event-related fMRI responses to smoking cues." Neuropsychopharmacology **30**(10): 1940-1947.
- McClernon, F. J., R. V. Kozink, A. M. Lutz and J. E. Rose (2009). "24-h smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum." Psychopharmacology (Berl) **204**(1): 25-35.
- McClernon, F. J., R. V. Kozink and J. E. Rose (2008). "Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues." Neuropsychopharmacology **33**(9): 2148-2157.
- McClure, E. B., C. S. Monk, E. E. Nelson, E. Zarahn, E. Leibenluft, R. M. Bilder, D. S. Charney, M. Ernst and D. S. Pine (2004). "A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation of threat." Biol Psychiatry **55**(11): 1047-1055.
- McLaughlin, I., J. A. Dani and M. De Biasi (2015). "Nicotine Withdrawal." Current topics in behavioral neurosciences **24**: 99-123.
- Middlekauff, H. R., J. Park and R. S. Moheimani (2014). "Adverse Effects of Cigarette and Noncigarette Smoke Exposure on the Autonomic Nervous System." Journal of the American College of Cardiology **64**(16): 1740-1750.
- Miller, B. L. and J. L. Cummings (2007). The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders, Guilford Press.
- Minamoto, T., M. Osaka, R. W. Engle and N. Osaka (2012). "Incidental encoding of goal irrelevant information is associated with insufficient engagement of the dorsal frontal cortex and the inferior parietal cortex." Brain Research **1429**: 82-97.
- Mohanty, A., A. S. Engels, J. D. Herrington, W. Heller, M. H. Ho, M. T. Banich, A. G. Webb, S. L. Warren and G. A. Miller (2007). "Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function." Psychophysiology **44**(3): 343-351.
- Morris, R. W., A. Dezfouli, K. R. Griffiths and B. W. Balleine (2014). "Action-value comparisons in the dorsolateral prefrontal cortex control choice between goal-directed actions." Nat Commun **5**: 4390.
- Moscovitch, M., R. S. Rosenbaum, A. Gilboa, D. R. Addis, R. Westmacott, C. Grady, M. P. McAndrews, B. Levine, S. Black, G. Winocur and L. Nadel (2005). "Functional neuroanatomy of remote

- episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory." J Anat **207**(1): 35-66.
- Muehlig, S., E. Hoch, M. Hoefler, D. Pittrow and H.-U. Wittchen (2003). "Aims, design and methods of the Smoking and Nicotine Dependence Awareness and Screening (SNICAS) study." International Journal of Methods in Psychiatric Research **12**(4): 208-228.
- Müller, V., R. F. Mucha, K. Ackermann and P. Pauli (2001). "Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des 'Questionnaire on Smoking Urges' (QSU-G). = The assessment of craving in smokers with a German version of the 'Questionnaire on Smoking Urges' (QSU-G)." Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie: Forschung und Praxis **30**(3): 164-171.
- Murray, L. J. and C. Ranganath (2007). "The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding." J Neurosci **27**(20): 5515-5522.
- Myrick, H., R. F. Anton, X. Li, S. Henderson, D. Drobos, K. Voronin and M. S. George (2004). "Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving." Neuropsychopharmacology **29**(2): 393-402.
- Nakata, H., K. Sakamoto, A. Ferretti, M. Gianni Perrucci, C. Del Gratta, R. Kakigi and G. Luca Romani (2008). "Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study." Neuroimage **39**(4): 1858-1866.
- Naqvi, N. H. and A. Bechara (2009). "The hidden island of addiction: the insula." Trends Neurosci **32**(1): 56-67.
- Naqvi, N. H., D. Rudrauf, H. Damasio and A. Bechara (2007). "Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking." Science **315**(5811): 531-534.
- Nestler, E. J., S. E. Hyman and R. C. Malenka (2009). Molecular neuropharmacology : a foundation for clinical neuroscience, New York [u.a.] : McGraw-Hill , 2009. - XIV, 498 S.
- Niaura, R., D. B. Abrams, B. Demuth and R. Pinto (1989). "Responses to smoking-related stimuli and early relapse to smoking." Addictive Behaviors **14**(4): 419-428.
- Nielsen, F. A., D. Balslev and L. K. Hansen (2005). "Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components." Neuroimage **27**(3): 520-532.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." Brain Stimul **1**(3): 206-223.
- Nobre, A. C., G. N. Sebestyen, D. R. Gitelman, M. M. Mesulam, R. S. Frackowiak and C. D. Frith (1997). "Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography." Brain **120** (Pt 3): 515-533.
- Noori, H. R., A. Cosa Linan and R. Spanagel (2016). "Largely overlapping neuronal substrates of reactivity to drug, gambling, food and sexual cues: A comprehensive meta-analysis." Eur Neuropsychopharmacol.
- O'Brien, C. P., A. R. Childress, R. Ehrman and S. J. Robbins (1998). "Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion?" J Psychopharmacol **12**(1): 15-22.

- O'Doherty, J., H. Critchley, R. Deichmann and R. J. Dolan (2003). "Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices." J Neurosci **23**(21): 7931-7939.
- O'Doherty, J., E. T. Rolls, S. Francis, R. Bowtell and F. McGlone (2001). "Representation of pleasant and aversive taste in the human brain." J Neurophysiol **85**(3): 1315-1321.
- Ogawa, S., R. S. Menon, D. W. Tank, S. G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellermann and K. Ugurbil (1993). "Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model." Biophys J **64**(3): 803-812.
- Ogawa, S., D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. G. Kim, H. Merkle and K. Ugurbil (1992). "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(13): 5951-5955.
- Olausson, P., J. D. Jentsch and J. R. Taylor (2004). "Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement." Psychopharmacology (Berl) **173**(1-2): 98-104.
- Omvik, P. (1996). "How smoking affects blood pressure." Blood Press **5**(2): 71-77.
- Papez, J. W. (1995). "A proposed mechanism of emotion. 1937." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **7**(1): 103-112.
- Paradiso, S., D. L. Johnson, N. C. Andreasen, D. S. O'Leary, G. L. Watkins, L. L. Ponto and R. D. Hichwa (1999). "Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects." Am J Psychiatry **156**(10): 1618-1629.
- Patton, J. H., M. S. Stanford and E. S. Barratt (1995). "Factor structure of the Barratt impulsiveness scale." J Clin Psychol **51**(6): 768-774.
- Pauling, L. (1935). "The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation." Proc Natl Acad Sci U S A **21**(4): 186-191.
- Pauling, L. and C. D. Coryell (1936). "The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **22**(4): 210-216.
- Pauling, L. and C. D. Coryell (1936). "The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin." Proc Natl Acad Sci U S A **22**(4): 210-216.
- Paus, T. (1996). "Location and function of the human frontal eye-field: a selective review." Neuropsychologia **34**(6): 475-483.
- Perkins, K. A. (1992). "Metabolic effects of cigarette smoking." J Appl Physiol (1985) **72**(2): 401-409.
- Perutz, M. F. (1960). "Structure of hemoglobin." Brookhaven Symp Biol **13**: 165-183.
- Peters, J., P. W. Kalivas and G. J. Quirk (2009). "Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex." Learn Mem **16**(5): 279-288.
- Picton, T. W. (1992). "The P300 wave of the human event-related potential." J Clin Neurophysiol **9**(4): 456-479.

- Pidoplichko, V. I., M. DeBiasi, J. T. Williams and J. A. Dani (1997). "Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons." Nature **390**(6658): 401-404.
- Pierce, R. C. and V. Kumaresan (2006). "The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?" Neurosci Biobehav Rev **30**(2): 215-238.
- Piper, M. E., T. M. Piasecki, E. B. Federman, D. M. Bolt, S. S. Smith, M. C. Fiore and T. B. Baker (2004). "A multiple motives approach to tobacco dependence: the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM-68)." J Consult Clin Psychol **72**(2): 139-154.
- Pochon, J. B., R. Levy, P. Fossati, S. Lehericy, J. B. Poline, B. Pillon, D. Le Bihan and B. Dubois (2002). "The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(8): 5669-5674.
- Pomerleau, C. S. and O. F. Pomerleau (1992). "Euphoriant effects of nicotine in smokers." Psychopharmacology **108**(4): 460-465.
- Posada-Villa, J., H. G. Cheng, S. S. Martins, C. L. Storr, S. A. Aguilar-Gaxiola and J. C. Anthony (2011). "The tobacco dependence dimension in Colombia." Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health **29**(1): 52-56.
- Preuss, U. W., D. Rujescu, I. Giegling, S. Watzke, G. Koller, T. Zetzsche, E. M. Meisenzahl, M. Soyka and H. J. Mör (2008). "Psychometrische evaluation der Deutschsprachigen version der Barratt-Impulsivness-Skala. = Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsivness Scale." Der Nervenarzt **79**(3): 305-319.
- Ranganath, C., M. K. Johnson and M. D'Esposito (2003). "Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory." Neuropsychologia **41**(3): 378-389.
- Rankin, K. P., A. Salazar, M. L. Gorno-Tempini, M. Sollberger, S. M. Wilson, D. Pavlic, C. M. Stanley, S. Glenn, M. W. Weiner and B. L. Miller (2009). "Detecting sarcasm from paralinguistic cues: Anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease." NeuroImage **47**(4): 2005-2015.
- Rice, M. E. and S. J. Cragg (2004). "Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum." Nature Neuroscience **7**(6): 583-584.
- Richards, J., B. A. Stipelman, M. A. Bornoalova, S. Daughters, R. Sinha and C. W. Lejuez (2011). "Biological Mechanisms Underlying the Relationship between Stress and Smoking: State of the Science and Directions for Future Work." Biological psychology **88**(1): 1-12.
- Rickard-Figueroa, K. and A. Zeichner (1985). "Assessment of smoking urge and its concomitants under an environmental smoking cue manipulation." Addictive Behaviors **10**(3): 249-256.
- Ridderinkhof, K. R., M. Ullsperger, E. A. Crone and S. Nieuwenhuis (2004). "The role of the medial frontal cortex in cognitive control." Science **306**(5695): 443-447.
- Robbins, T. W., K. D. Ersche and B. J. Everitt (2008). "Drug addiction and the memory systems of the brain." Ann N Y Acad Sci **1141**: 1-21.
- Robinson, T. E. and K. C. Berridge (1993). "The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction." Brain Research Reviews **18**(3): 247-291.

- Rose, J. E., F. M. Behm and E. D. Levin (1993). "Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake." Pharmacol Biochem Behav **44**(4): 891-900.
- Rose, J. E., F. M. Behm, E. C. Westman and M. Johnson (2000). "Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking." Pharmacology Biochemistry and Behavior **67**(1): 71-81.
- Rugg, M. D., P. C. Fletcher, C. D. Frith, R. S. Frackowiak and R. J. Dolan (1996). "Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval." Brain **119 (Pt 6)**: 2073-2083.
- Ruschel, M., T. R. Knösche, A. D. Friederici, R. Turner, S. Geyer and A. Anwender (2014). "Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI." Cerebral Cortex **24**(9): 2436-2448.
- Sabatinelli, D., M. M. Bradley, P. J. Lang, V. D. Costa and F. Versace (2007). "Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex." J Neurophysiol **98**(3): 1374-1379.
- Salling, M. C. and D. Martinez (2016). "Brain Stimulation in Addiction." Neuropsychopharmacology **41**(12): 2798-2809.
- Sartor, K. and C. Stippich (2007). Clinical Functional MRI: Presurgical Functional Neuroimaging, Springer.
- Saß, H. and A. P. Association (1998). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV: übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association, Verlag für Psychologie, Hogrefe.
- Schmidt, K.-H. M., P (1992). Wortschatztest (WST). Weinheim, Beltz Test GmbH.
- Schoenbaum, G., M. R. Roesch and T. A. Stalnaker (2006). "Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction." Trends Neurosci **29**(2): 116-124.
- Schultz, W., P. Apicella and T. Ljungberg (1993). "Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task." J Neurosci **13**(3): 900-913.
- Sereno, M. I., A. M. Dale, J. B. Reppas, K. K. Kwong, J. W. Belliveau, T. J. Brady, B. R. Rosen and R. B. Tootell (1995). "Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging." Science **268**(5212): 889-893.
- Shapiro, K., A. P. Hillstrom and M. Husain (2002). "Control of visuotemporal attention by inferior parietal and superior temporal cortex." Current Biology **12**(15): 1320-1325.
- Shenton, C. M. M. E. (2014). MRI in Psychiatry. Berlin, Springer.
- Shiffman, S., J. A. Paty, M. Gnys, J. A. Kassel and M. Hickcox (1996). "First lapses to smoking: within-subjects analysis of real-time reports." J Consult Clin Psychol **64**(2): 366-379.
- Shiffman, S., A. Waters and M. Hickcox (2004). "The nicotine dependence syndrome scale: a multidimensional measure of nicotine dependence." Nicotine Tob Res **6**(2): 327-348.
- Shiffman, S. M. (1979). "The tobacco withdrawal syndrome." NIDA Res Monogr(23): 158-184.

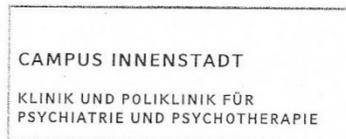
- Simmons, A., M. B. Stein, S. C. Matthews, J. S. Feinstein and M. P. Paulus (2006). "Affective ambiguity for a group recruits ventromedial prefrontal cortex." NeuroImage **29**(2): 655-661.
- Sinha, R. and S. S. O'Malley (1999). "Craving for alcohol: findings from the clinic and the laboratory." Alcohol Alcohol **34**(2): 223-230.
- Slotnick, S. D. and D. L. Schacter (2004). "A sensory signature that distinguishes true from false memories." Nat Neurosci **7**(6): 664-672.
- Slotnick, S. D. and D. L. Schacter (2006). "The nature of memory related activity in early visual areas." Neuropsychologia **44**(14): 2874-2886.
- Sparing, R. and F. M. Mottaghy (2008). "Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction." Methods **44**(4): 329-337.
- Squire, L. R., C. E. Stark and R. E. Clark (2004). "The medial temporal lobe." Annu Rev Neurosci **27**: 279-306.
- Squire, L. R. and S. Zola-Morgan (1991). "The medial temporal lobe memory system." Science **253**(5026): 1380-1386.
- Statistisches Bundesamt, Z. B. D. B. (2013). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. 4 years. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt [Destatis] - Zentraler Auskunftsdienst.
- Stephens, R. M. (1977). "Psychophysiological variables in cigarette smoking and reinforcing effects of nicotine." Addictive Behaviors **2**(1): 1-7.
- Storr, C. L., H. Cheng, J. Alonso, M. Angermeyer, R. Bruffaerts, G. de Girolamo, R. de Graaf, O. Gureje, E. G. Karam, S. Kostyuchenko, S. Lee, J.-P. Lepine, M. E. M. Mora, L. Myer, Y. Neumark, J. Posada-Villa, M. Watanabe, J. E. Wells, R. C. Kessler and J. C. Anthony (2010). "Smoking estimates from around the world: data from the first 17 participating countries in the World Mental Health Survey Consortium." Tobacco control **19**(1): 65-74.
- Stuss, D. T., T. Shallice, M. P. Alexander and T. W. Picton (1995). "A multidisciplinary approach to anterior attentional functions." Ann N Y Acad Sci **769**: 191-211.
- Sugiura, M., N. J. Shah, K. Zilles and G. R. Fink (2005). "Cortical representations of personally familiar objects and places: functional organization of the human posterior cingulate cortex." J Cogn Neurosci **17**(2): 183-198.
- Talairach, J. and G. Szikla (1980). "Application of stereotactic concepts to the surgery of epilepsy." Acta Neurochir Suppl (Wien) **30**: 35-54.
- Talmi, D., B. Seymour, P. Dayan and R. J. Dolan (2008). "Human pavlovian-instrumental transfer." J Neurosci **28**(2): 360-368.
- Taylor, S. F., I. Liberzon and R. A. Koeppe (2000). "The effect of graded aversive stimuli on limbic and visual activation." Neuropsychologia **38**(10): 1415-1425.
- Tiffany, S. T. and D. J. Drobes (1990). "Imagery and smoking urges: The manipulation of affective content." Addictive Behaviors **15**(6): 531-539.

- Tiffany, S. T. and J. M. Wray (2012). "The clinical significance of drug craving." Annals of the New York Academy of Sciences **1248**: 1-17.
- Tootell, R. B., J. D. Mendola, N. K. Hadjikhani, P. J. Ledden, A. K. Liu, J. B. Reppas, M. I. Sereno and A. M. Dale (1997). "Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex." J Neurosci **17**(18): 7060-7078.
- Trepel, M. (2008). Neuroanatomie: Struktur und Funktion, Elsevier, Urban & Fischer.
- Tsai, H. C., F. Zhang, A. Adamantidis, G. D. Stuber, A. Bonci, L. de Lecea and K. Deisseroth (2009). "Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning." Science **324**(5930): 1080-1084.
- Tsujimoto, S., M. Kuwajima and T. Sawaguchi (2007). "Developmental fractionation of working memory and response inhibition during childhood." Exp Psychol **54**(1): 30-37.
- Turner, R., P. Jezzard, H. Wen, K. K. Kwong, D. Le Bihan, T. Zeffiro and R. S. Balaban (1993). "Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI." Magn Reson Med **29**(2): 277-279.
- Vanzetta, I. and A. Grinvald (1999). "Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: Implications for functional brain imaging." Science **286**(5444): 1555-1558.
- Vogt, B. A. and S. Laureys (2005). "Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness." Prog Brain Res **150**: 205-217.
- Volkow, N. D., L. Chang, G. J. Wang, J. S. Fowler, Y. S. Ding, M. Sedler, J. Logan, D. Franceschi, J. Gatley, R. Hitzemann, A. Gifford, C. Wong and N. Pappas (2001). "Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex." Am J Psychiatry **158**(12): 2015-2021.
- Volkow, N. D., J. S. Fowler and G.-J. Wang (2004). "The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies." Neuropharmacology **47, Supplement 1**(0): 3-13.
- Volkow, N. D., G. J. Wang, J. S. Fowler, R. Hitzemann, B. Angrist, S. J. Gatley, J. Logan, Y. S. Ding and N. Pappas (1999). "Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction." Am J Psychiatry **156**(1): 19-26.
- Volkow, N. D., G. J. Wang, F. Telang, J. S. Fowler, J. Logan, A. R. Childress, M. Jayne, Y. Ma and C. Wong (2006). "Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction." J Neurosci **26**(24): 6583-6588.
- Waberski, T. D., R. Gobbele, K. Lamberty, H. Buchner, J. C. Marshall and G. R. Fink (2008). "Timing of visuo-spatial information processing: electrical source imaging related to line bisection judgements." Neuropsychologia **46**(5): 1201-1210.
- Wager, T. D., C. Y. Sylvester, S. C. Lacey, D. E. Nee, M. Franklin and J. Jonides (2005). "Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI." Neuroimage **27**(2): 323-340.
- Wallis, J. D. (2007). "Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making." Annu Rev Neurosci **30**: 31-56.

- Wang, Z., M. Faith, F. Patterson, K. Tang, K. Kerrin, E. P. Wileyto, J. A. Detre and C. Lerman (2007). "Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers." J Neurosci **27**(51): 14035-14040.
- Warren, C. A. and B. E. McDonough (1999). "Event-related brain potentials as indicators of smoking cue-reactivity." Clinical Neurophysiology **110**(9): 1570-1584.
- Watanabe, M. and M. Sakagami (2007). "Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex." Cereb Cortex **17 Suppl 1**: i101-109.
- Wellman, R. J., J. R. DiFranza, J. A. Savageau, S. Godiwala, K. Friedman and J. Hazelton (2005). "Measuring adults' loss of autonomy over nicotine use: the Hooked on Nicotine Checklist." Nicotine Tob Res **7**(1): 157-161.
- Wiers, C. E., C. Stelzel, T. E. Gladwin, S. Q. Park, S. Pawelczack, C. K. Gawron, H. Stuke, A. Heinz, R. W. Wiers, M. Rinck, J. Lindenmeyer, H. Walter and F. Bormpohl (2015). "Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence." Am J Psychiatry **172**(4): 335-343.
- Wilson, S. J., M. A. Sayette and J. A. Fiez (2004). "Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis." Nat Neurosci **7**(3): 211-214.
- Wise, R. A. and P. P. Rompre (1989). "Brain dopamine and reward." Annu Rev Psychol **40**: 191-225.
- Wittchen, H.-U., & Pfister, H. (1997). DIA-X-Interviews: Manual für Screening-Verfahren und Interview; Interviewheft. Frankfurt, Swets & Zeitlinger.
- Woolrich, M. W., T. E. Behrens and S. M. Smith (2004). "Constrained linear basis sets for HRF modelling using Variational Bayes." Neuroimage **21**(4): 1748-1761.
- Worsley, K. J., C. H. Liao, J. Aston, V. Petre, G. H. Duncan, F. Morales and A. C. Evans (2002). "A general statistical analysis for fMRI data." Neuroimage **15**(1): 1-15.
- Wrase, J., T. Kahnt, F. Schlagenhauf, A. Beck, M. X. Cohen, B. Knutson and A. Heinz (2007). "Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment." NeuroImage **36**(4): 1253-1262.
- Wray, J. M., J. C. Gass and S. T. Tiffany (2013). "A systematic review of the relationships between craving and smoking cessation." Nicotine Tob Res **15**(7): 1167-1182.
- Yalachkov, Y., J. Kaiser and M. J. Naumer (2009). "Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence." J Neurosci **29**(15): 4922-4929.
- Zysset, S., O. Huber, E. Ferstl and D. Y. von Cramon (2002). "The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study." Neuroimage **15**(4): 983-991.

Das Verzeichnis wurde erstellt mittels des Literaturverwaltungsprogramms:
EndNote Version X7.1, Thomson Reuters, 2013

8 Anhang



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, 02.03.2013

Probandenaufklärung (Raucher) und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

Neurobiologie der Tabakabhängigkeit: Wirkung von Rauchen auf Craving und Emotionsverarbeitung bzw. das Belohnungssystem bei Rauchern

Verantwortlicher Studienleiter:

Dr. Tobias Rüther¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Oliver Pogarell¹

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

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
Ziemenstr. 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 der Tabakabhängigkeit: Wirkung von Rauchen auf Craving und Emotionsverarbeitung bzw. das Belohnungssystem bei Rauchern“* 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 Nichtraucher.

Ziele der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss von verschiedenen Aspekten des Rauchens zu untersuchen um zu erkennen, welchen Einfluss der unmittelbare Konsum von Nikotin auf diese Reaktionen des Gehirns hat. Daneben soll untersucht werden, ob bzw. wie sich die Reaktionen des Gehirns ändern, wenn Raucher mehrere Stunden nicht geraucht haben.

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. Dies soll einerseits untersucht werden bei Rauchern unter Nikotinabstinenz und Rauchern, die unmittelbar vor der Untersuchung geraucht haben.

Erwartet wird dabei, dass die funktionellen Reaktionen bei den Rauchern bei der Präsentation von Bildern mit rauch-assozierten Inhalten höher sind als bei Nichtrauchern.

2. Die verwendete Untersuchungsmethoden

2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

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

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

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

2.2 Präsentation von Bildern

Während dieser 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, sich die Bilder anzusehen.

2.3 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.

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.

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

Die Untersuchungen finden im Institut für Radiologie der LMU München statt. Der Ablauf der Untersuchungen variiert:

Gruppe A:

Zu Beginn werden Sie gebeten, die Fragebögen zur Erfassung des aktuellen Befindens, soziodemographische Daten und klinische Skalen auszufüllen. In dieser Zeit dürfen Sie nicht rauchen. Die erste MRT Untersuchung erfolgt nach 2 Stunden („Nikotinabstinenz“). Im Anschluss daran dürfen Sie eine Zigarette rauchen und die MRT Untersuchung wird direkt im Anschluss daran wiederholt. Die zweite MRT Untersuchung erfolgt nach 2 Stunden („Nikotinabstinenz“).

Gruppe B:

Zu Beginn findet die erste MRT Untersuchung statt. Im Anschluss daran werden Sie gebeten, die Fragebögen zur Erfassung des aktuellen Befindens, soziodemographische Daten und klinische Skalen auszufüllen. In dieser Zeit dürfen Sie nicht rauchen. Die zweite MRT Untersuchung erfolgt nach 2 Stunden („Nikotinabstinenz“).

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgt zufällig.

Die Untersuchung im Magnetresonanztomographen dauert ca. 50 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 *Kognitive Aufgabe*
- 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: Dr. Tobias Rüther, PD Dr. Pogarell, PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, 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 in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

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

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

7. Einverständniserklärung

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

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an 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.

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

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „*Neurobiologie der Tabakabhängigkeit: Wirkung von Rauchen auf Craving und Emotionsverarbeitung bzw. das Belohnungssystem bei Rauchern*“ 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.

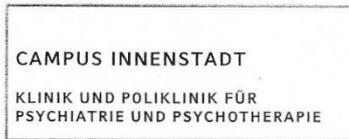
Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Probanden/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters



FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung :

Untersuchungsdatum:

Soziodemographische Daten

● Geburtsdatum: _____

● Geschlecht: m w

● Muttersprache: _____

● Händigkeit: Rechtshänder Linkshänder

● Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre: _____

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

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

Berufsbezeichnung: _____

● Augenblickliche Tätigkeit: _____

● Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:

Vater:

Hochschule / Fachhochschule
 Meister / Fachschule
 Lehre / Ausbildung
 keine formale

Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter: _____

Berufsbezeichnung des Vaters: _____

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

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

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

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Alkohol

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

- Sonstige Drogen während der letzten drei Monate: ja nein

Wenn ja:

	Was ?	Häufigkeit
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

Allgemeiner Fragebogen

Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

- innerhalb von 5 Minuten
- innerhalb von 6 bis 30 Minuten
- innerhalb von 30 bis 60 Minuten
- es dauert länger als 60 Minuten

Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. in der Kirche, in der Bibliothek, im Kino usw.) das Rauchen sein zu lassen?

- nein
- ja

Auf welche Zigarette würden sie nicht verzichten wollen?

- die erste am Morgen
- andere

Wie viele Zigaretten rauchen sie durchschnittlich pro Tag?

- 0 bis 16
- 11 bis 20
- 21 bis 30
- mehr als 30

Rauchen sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?

- nein
- ja

Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?

- nein
- ja

Allgemeine Fragen

Bitte denken Sie jetzt nur an die letzten 30 Tage. An wie vielen dieser Tage haben Sie geraucht? An _____ Tagen

An so einem Tag, an dem Sie rauchen, wie viele Zigaretten rauchen Sie da? _____ Zigaretten

Wie alt waren Sie, als Sie begonnen haben regelmäßig zu rauchen? _____ Alter

Was ist der längste Zeitraum in dem Sie ohne große Unterbrechung geraucht haben? _____ Tage/Wochen/Monate/Jahre

Seit wie viel Jahren rauchen Sie? _____ Jahre

Welche Marke bevorzugen Sie? _____

Haben Sie die Marke schon einmal gewechselt, wenn ja welche Marken haben sie vorher geraucht?

Entzugssymptomatik

Wenn Sie nicht rauchten bzw. das Rauchen (Konsum von Tabak) einstellen, einschränken oder nur aufgeben wollten, welche der Beschwerden hatten Sie da?

- heftiges Verlangen nach Tabak
- leicht reizbar und leicht zu verärgern
- Nervosität
- Ruhelosigkeit
- Konzentrationsprobleme
- langsamer Herzschlag
- Appetit- oder Gewichtszunahme
- Niedergeschlagenheit, Traurigkeit
- Schlaflosigkeit
- Ängstlichkeit
- Pusteln oder Geschwüre im Mund
- Schwäche oder Unbehagen
- verstärkter Husten

Wie lange hielten dann diese Beschwerden nach dem Aufhören/Einschränken längstens an?
_____Tage

Haben Sie schon einmal, um derartige Beschwerden zu vermeiden, wieder mit dem Rauchen (Konsum von Tabak) angefangen?

- ja
- nein

Und wie sehr haben diese Beschwerden Sie belastet oder in Ihr normales Leben eingegriffen?

- gar nicht
- etwas
- deutlich
- sehr

Importance- und Confidence-Skalen

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht wichtig‘ und 10 ‚sehr wichtig‘ bedeutet, wie wichtig wäre es für Sie mit dem Rauchen aufzuhören?

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Auf einer Skala von 1 bis 10, wenn 1 ‚gar nicht zuversichtlich‘ und 10 ‚sehr zuversichtlich‘ bedeutet, wie zuversichtlich sind Sie mit dem Rauchen aufhören zu können?

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Alkohol

Wie häufig trinken Sie:

	Täglich	mehrmals pro Woche	seltener	nie
...Bier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...Wein/Sekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...Spirituosen (Cognac, Whiskey, Schnaps, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...sonstige alkoholische Getränke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medikamente

Welche der folgenden Medikamente nehmen Sie ein:

	Täglich	mehrmals pro Woche	seltener	nie
Schmerzstillende Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anregende Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beruhigende Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaftabletten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abführmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitzügler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Und zwar folgende:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gesundheitszustand

Wie wirkt sich das Rauchen auf Ihre Gesundheit aus?

Äußerst negativ Äußerst positiv

Mein körperlicher Gesundheitszustand ist derzeit...

sehr gut gut mittelmäßig eher schlecht sehr schlecht

Mein psychischer Gesundheitszustand ist derzeit...

sehr gut gut mittelmäßig eher schlecht sehr schlecht

Leiden Sie derzeit unter folgenden Krankheiten?

	nein	ja
Herz-/Kreislaufprobleme oder -erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchblutungsstörungen im Gehirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchblutungsstörungen in den Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Häufige Infekte, Grippe, Erkältung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atemwegs- oder Lungenerkrankungen, Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magen-/Darmerkrankungen, Magengeschwüre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krampfanfälle, neurologische Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krebserkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wundheilungsstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angststörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkoholprobleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rauchbedingte Probleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Probleme/Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft waren Sie in den letzten 12 Monaten bei folgenden Ärzten oder Einrichtungen?

_____ mal beim Allgemeinarzt/Praktischer Arzt
 _____ mal beim Facharzt
 _____ mal beim Psychiater/Neurologen
 _____ mal beim Psychotherapeuten
 _____ Tage stationär im Krankenhaus

Mit welcher Diagnose? _____

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Oliver Pogarell, der mir die Möglichkeit zur Durchführung dieses Promotionsvorhabens gab, mir jederzeit beratend und unterstützend zur Seite stand und die Möglichkeit zum Einstieg in die medizinische Forschung gegeben hat.

Ebenso möchte ich Frau Privatdozentin Dr. Susanne Karch danken, welche als Betreuerin meine erste Ansprechpartnerin war und es immer wieder geschafft hat auch in schwierigen Phasen den Fokus auf das Wesentliche zu lenken und durch ihre Vorschläge und Hilfestellungen zum Gelingen in beachtlichem Maße beitrug.

Den Probandinnen und Probanden dieser Studie möchte ich für die Teilnahme und Kooperation während der Untersuchungen danken - ohne sie wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Abteilung für Funktionelle Bildgebung und EEG der Psychiatrischen Klinik der LMU München und meinem „Mitdoktoranden“: Nadja Reichenbach, Daniela Paulsteiner, Sebastian Hümmer, Yannik Schultz. Bei Euch habe ich immer ein offenes Ohr gefunden und durch Eure Ideen und Euer Engagement konnten wir einigen Hürden meistern.

Auch bei Dr. Tobias Rüther, Dr. Marco Paolini und Dr. Daniel Keeser möchte ich mich für die Unterstützung bei technischen Schwierigkeiten, den Ansporn und die vielen guten Gespräche bedanken.

Besonders zu erwähnen ist Dr. Agnieszka Chrobok, die mich nicht nur bei dieser Arbeit sondern auch im Leben weit voran gebracht hat und immer noch bringt. Danke, dass Du ein Teil von mir geworden bist.

Abschließend möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und insbesondere meiner Schwester für die unermüdliche Unterstützung, das beharrliche Nachfragen und die Ratschläge bedanken. Durch Euren Rückhalt war diese Arbeit erst möglich.

Eidesstattliche Versicherung

Entnommen aus: „Antragspaket auf Zulassung zur Promotion – Antragspaket Dr. med.“ der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Stand: 31.01.2013

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

Hinweisreize für Nikotin und ihre neurophysiologischen Korrelate in der funktionellen MRT

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

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

Veitshöchheim, 03.04.2019

Ort, Datum

Jens Klemme

Unterschrift Doktorand (Jens Klemme)