

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Darstellung von Veränderungen der Hirnaktivität infolge der transkraniellen  
Gleichstromstimulation (tDCS) bei Tabakabhängigkeit mit Hilfe von funktioneller  
Magnetresonanztomographie (fMRT)**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Nadezda Reichenbach, geb. Yakovleva  
aus Koldino  
2019

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

Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter:	PD Dr. Janusch Blautzik Prof. Dr. Markus Backmund
Betreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. Dipl.-Psych. S. Karch
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung	09.05.2019

## Inhalt

1.	Stand des Wissens und theoretischer Hintergrund .....	6
1.1.	Tabakabhängigkeit .....	6
1.1.1.	Störungsbild der Tabakabhängigkeit.....	6
1.1.2.	Die gesundheitlichen Folgeschäden durch das Rauchen .....	11
1.1.3.	Epidemiologie des Rauchens.....	15
1.1.4.	Kulturelle Einflüsse auf das Rauchen.....	17
1.1.5.	Behandlungskonzepte der Tabakabhängigkeit .....	17
1.2.	Transkranielle Gleichstromstimulation .....	20
1.2.1.	Funktionsweise der tDCS.....	20
1.2.2.	Nebenwirkungen von tDCS.....	22
1.2.3.	Therapeutische Ansätze der tDCS .....	23
1.2.4.	tDCS-Therapie und Rauchen.....	24
1.3.	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	24
1.3.1.	Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	24
1.3.2.	Ansätze der funktionellen Magnetresonanztomographie.....	28
1.3.3.	Nachteile der funktionellen Magnetresonanztomographie .....	29
1.3.4.	Funktionelle Bildgebung bei Rauchern.....	30
2.	Fragestellungen und Hypothesen .....	32
3.	Methoden.....	34
3.1.	Beschreibung der Stichprobe .....	34
3.2.	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).....	38
3.2.1.	Ablauf der Untersuchung .....	38
3.2.2.	fMRT-Aufnahmeparameter .....	39
3.2.3.	Auswertung der fMRT-Daten .....	39
3.3.	Statistische Analyse .....	42
3.4.	Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	43
3.5.	Verhaltenstherapie.....	43

3.6.	Fragebögen.....	44
3.7.	Zusatzuntersuchungen .....	44
4.	Ergebnisse .....	45
4.1.	Ergebnisse der funktionellen Bildgebung.....	45
4.1.1.	Hämodynamische Reaktionen vor der Therapie bei Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern .....	45
4.1.2.	Therapie-assozierte neuronale Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie .....	50
4.1.3.	Hämodynamische Reaktionen der Verum-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral .....	53
4.1.4.	Hämodynamische Reaktionen der Placebo-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral .....	57
4.1.5.	Hämodynamische Reaktionen der Probanden, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten.....	60
4.1.5.1.	Hämodynamische Reaktionen der Probanden der Placebo-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern .....	60
4.1.5.2.	Hämodynamische Reaktionen der Verum-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral .....	63
4.1.5.3.	Hämodynamische Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie, für die Probanden die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral .....	66
4.2.	Korrelationen zwischen den Fragebögen und den BOLD-Reaktionen .....	69
4.2.1.	Die Zusammenhänge zwischen den BOLD-Reaktionen vor der Therapie und den Ergebnissen des Fagerström-Tests (FTND).....	69
4.2.2.	Die Zusammenhänge zwischen den BOLD-Reaktionen vor der Therapie und den Ergebnissen des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) .....	70

4.2.3.	Die Zusammenhänge zwischen den Werten den BOLD-Reaktionen nach der Therapie und den Ergebnissen des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) .....	71
4.2.4.	Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe für die Probanden, die aufgehört haben zu rauchen. ....	72
4.2.5.	Veränderungen der ROI-Aktivierungen innerhalb der Verum- und der Placebo-Gruppe bei Probanden, die aufgehört haben zu rauchen.....	72
5.	Diskussion.....	73
5.1.	Hämodynamische Reaktionen der Verum- und Placebo-Gruppe vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern .....	74
5.2.	Hämodynamische Reaktionen der Verum- und Placebo-Gruppe nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern .....	76
5.3.	Hämodynamischen Reaktionen der Verum-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern .....	77
5.4.	Hämodynamischen Reaktionen der Placebo-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern .....	78
5.5.	Hämodynamische Reaktionen der Probanden, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	78
5.6.	Rolle der Insula bei Nikotinabhängigkeit.....	79
5.7.	Rolle der Amygdala bei Nikotinabhängigkeit .....	80
5.8.	Einfluss der Nikotinabhängigkeit auf weitere Gehirnregionen .....	81
5.9.	tDCS als Therapie zur Raucherentwöhnung.....	81
5.10.	Limitationen der Studie .....	82
6.	Zusammenfassung.....	83
7.	Literaturverzeichnis.....	87
8.	Abbildungsverzeichnis.....	119
9.	Tabellenverzeichnis .....	121
	Danksagung .....	123
	Eidesstattliche Versicherung .....	124

# **1. Stand des Wissens und theoretischer Hintergrund**

## **1.1. Tabakabhängigkeit**

### **1.1.1. Störungsbild der Tabakabhängigkeit**

Laut WHO ist der Tabakkonsum eine der größten Gefahren für die Gesundheit in der Welt. Es rauchen über eine Milliarde Menschen auf der Welt. Sie konsumieren etwa 5 Billionen Zigaretten und Zigarillos pro Jahr (WHO, 2015). Unter den zehn wichtigsten Risikofaktoren für die Krankheitshäufigkeit steht in den westlichen Industrieländern der Tabakkonsum vor Bluthochdruck, Alkoholkonsum, Hypercholesterinämie, Übergewicht usw. an erster Stelle (Ezzati et al., 2002).

Die diagnostischen Kriterien der Nikotinabhängigkeit bzw. Tabakabhängigkeit werden im Wesentlichen durch zwei Klassifikationssysteme definiert. Der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10-GM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification) und dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV, entwickelt von der American Psychiatric Association.

ICD-10 spricht von der Tabakabhängigkeit und ordnet diese Störung der Gruppe "Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen" (F10-F19) zu. ICD-10-GM definiert das Abhängigkeitssyndrom als eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung und manchmal ein körperliches Entzugssyndrom. Das Abhängigkeitssyndrom kann sich auf einen einzelnen Stoff beziehen (ICD-10-SGB-V Version 1.3). Es werden insgesamt sechs diagnostische Kriterien formuliert, von denen drei oder mehr innerhalb des vergangenen Jahres erfüllt sein müssen, um von einer Tabakabhängigkeit ausgehen zu können.

Das von der American Psychiatric Association entwickelte Diagnostische und Statistische Manual psychiatrischer Störungen DSM-IV spricht von einer Nikotinabhängigkeit. Diese Klassifikation beinhaltet sowohl allgemeine Kriterien bezüglich einer Substanzabhängigkeit als auch spezifische Kriterien zur Nikotinabhängigkeit. Im Rahmen der DSM-Systematik geht man

davon aus, dass eine Nikotinabhängigkeit vorliegt, wenn wenigstens drei von sieben Kriterien innerhalb eines 12-Monats-Zeitraumes erfüllt sind (Hendricks et al., 2008):

1. Toleranzentwicklung.
2. Der Nikotinkonsum ist notwendig, um Entzugssymptome zu vermeiden.
3. Substanz wird in größeren Mengen oder über längeren Zeitraum als ursprünglich beabsichtigt eingenommen.
4. Wunsch oder erfolglose Versuche, Substanzgebrauch zu reduzieren oder zu kontrollieren.
5. Es wird viel Zeit verbracht mit Substanzbeschaffung, Substanzkonsum oder Erholung von Substanzwirkungen.
6. Substanzmissbrauch führt zum Rückzug von sozialen, beruflichen und Freizeitaktivitäten.
7. Substanzgebrauch wird fortgesetzt, obwohl erkannt wird, dass es psychisch oder körperlich schadet.

Für eine quantitative Beschreibung der Tabakabhängigkeit wird häufig der Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTND) verwendet. Der Test stützt sich auf sechs Fragen, die das Rauchverhalten des Abhängigen reflektieren:

- Die Dauer bis zum Rauchen der ersten Zigarette am Morgen nach dem Erwachen.
- Die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten.
- Den Schwierigkeitsgrad des Rauchverzichts an Orten, an denen das Rauchen verboten ist.
- Die Bedeutung der morgendlichen Zigaretten.
- Die Intensität des morgendlichen Rauchens.
- Das Rauchen bei Krankheit (Kröger et al., 2007).

Die Fragen sind skaliert formuliert, mit Antwortmöglichkeiten, die es ermöglichen, den Schweregrad der Abhängigkeit feststellen (Heatherton et al., 1991). Fagerström und Schneider haben gezeigt, dass der FTND stark mit Kohlenmonoxid Gehalt der ausgeatmeten Luft sowie der Nikotin- und Cotininkonzentrationen im Blut beim Rauchen korreliert (Fagerström et al., 1989).

Nikotinabhängigkeit und die Stärke dieser Abhängigkeit wird durch individuelle und psychosoziale Faktoren sowie durch Kombinationen dieser beiden Faktoren bestimmt (Schmidt et al., 2010). Am Anfang der Entwicklung einer Suchterkrankung steht häufig die beglückende oder berauschende Erfahrung, die alltäglichen Mühen hinter sich zu lassen;

indem sich ein Mensch leidenschaftlich und exzessiv einer Tätigkeit hingibt (Tölle et al., 2012). Nikotinabhängigkeit ist eine mehrdimensionale Sucht, die psychologische, physiologische und verhaltensbedingte Komponenten beinhaltet (Mokdad et al., 2000). Man unterscheidet zwischen psychischer und physischer Abhängigkeit. Psychische Abhängigkeit wird definiert als übermächtiges, unwiderstehliches Verlangen nach einer bestimmten Substanz/Droge. Physische (auch körperliche genannt) Abhängigkeit ist charakterisiert durch Toleranzentwicklung (Dosissteigerung) sowie das Auftreten von Entzugserscheinungen (Möller et al., 2013).

Tabak wird aus den getrockneten Blättern der Tabakpflanze-Nicotiana hergestellt. Eine Zigarette wird vor allem wegen des Nikotins geraucht. Neben Nikotin enthalten Tabakblätter zusätzlich etwa 5300 Inhaltsstoffe, die unterschiedlich stark schädlich wirken können: z.B. Kohlenmonoxid, Formaldehyd, Benzol, Cyanid, welche fast alle Organe des menschlichen Körpers schädigen. So haben die International Agency for Research on Cancer (IARC) und die MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) etwa 90 chemische Verbindungen im Tabakrauch festgestellt, die krebserregend sind bzw. sein können (Pötschke-Langer et al., 2015; Groneberg et al., 2008; Loeb, 2016).

Beim Rauchen durch Verbrennen einer Zigarette entstehen zwei Strömungen: ein Haupt- und ein Nebenstromrauch, die unterschiedliche Menge an Schadstoffen erhalten. Der Hauptstromrauch, bei dem in der Glut Zone Temperaturen von etwa 900°C erzeugt werden, hat gegenüber dem Nebenstromrauch einen niedrigeren Anteil an Schadstoffen wie Kohlenmonoxid, Benzol, Cadmium und wird daher als weniger toxischer bewertet. Bei dem Nebenstromrauch, der zwischen den Rauchzügen entsteht, erreicht man nur Temperaturen bis zu 650°C. Trotzdem ist der Hauptstromrauch auch als sehr schädlich zu betrachten, da er etwa 100-mal mehr gewebeschädigte Partikel enthält als der Nebenstromrauch (Groneberg et al., 2008).

Für die psychotropen Wirkungen des Tabakrauches ist hauptsächlich die Inhalation von Nikotin verantwortlich. Eine Zigarette kann bis zu 14 mg Nikotin beinhalten (Connolly et al., 2007). Die Nikotinaufnahme beim Rauchen hängt von der Nikotinkonzentration und vom pH-Wert des Tabakrauchs ab. Nikotin wird beim Verbrennen von Tabakblättern freigesetzt und bei der Inhalation des Rauchs über die Mundschleimhaut und die Atemwege aufgenommen. In der Regel gelangen beim Rauchen 0,5 bis 1,5 mg Nikotin pro Zigarette ins Blut und somit innerhalb weniger Sekunden ins Gehirn (Pötschke-Langer et al., 2015). Eine Person, welche 25 Zigaretten pro Tag konsumiert, absorbiert etwa 0,43 mg Nikotin pro kg Körpermasse (Benowitz et al., 2009). Dabei können Blutkonzentrationen von 4 – 72 ng Nikotin pro ml erreicht werden (Russell et al., 1980). Abhängig vom psychophysiologischen Befinden des Organismus kann Nikotin aktivierend, stimulierend und stimmungsaufhellend aber auch

entspannend und beruhigend wirken (Kröger et al., 2007). Nikotin beeinflusst viele Aspekte der menschlichen Wahrnehmung einschließlich Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Heishman, 2010). Die Aktivierung der nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren in neuronalen Netzen moduliert die Aktivität und die Informationsverarbeitung während kognitiver Aufgaben (Mansvelder et al., 2006). Durch Einfluss auf verschiedene Transmitter z.B. Serotonin, Noradrenalin,  $\beta$ -Endorphin, Glutamat und Gammaaminobuttersäure (GABA) kann Nikotin in Abhängigkeit von der Dosis stimulierend oder sedierend wirken; es erhöht die Konzentration und mindert den Appetit (Heinz et al., 2003). Es gibt Anhaltspunkte für die Annahme, dass zwischen Nikotinabhängigkeit und Änderungen im Verhalten bei Entscheidungsprozessen (Impulsivität, Risikobereitschaft), welche sich nicht nur auf die Sucht beziehen, ein Zusammenhang besteht. Unter psychisch kranken Personen ist die Tabakabhängigkeit stärker verbreitet als unter Gesunden (Naude et al., 2015).

Nikotin kann unter anderem auch eine mutagene und tumorfördernde Wirkung haben, in dem es die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) aktiviert, die durch Aktivierung von mehreren Signalwegen und Wachstumsfaktoren kreberregend wirken können. So kann Nikotin ein Genom schädigen, zelluläre Stoffwechselprozesse stören und das Wachstum und die Metastasierung unterstützen (Grando et al., 2014)

Nikotin ist die wesentlichste Suchtkomponente des Tabaks, welches - trotz seiner schädlichen Effekte - zu fortgesetztem Gebrauch motiviert. Das Nikotin bindet sich wie die körpereigenen Transmitter Acetylcholin an die nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren (nAChRs). Dieser Rezeptor befindet sich sowohl im peripherem als auch im zentralen Nervensystem und ist ein Pentamer, der aus fünf Untereinheiten besteht, die rosettenförmig eine Kanalpore bilden. Es gibt mehrere Subtypen von nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren, die sich in ihrem Aufbau und ihrer Funktion unterscheiden (Dani et al., 2001a). Molekularbiologische Studien deuten darauf hin, dass Rezeptorsubtyp  $\alpha_4\beta_2$  eine hohe Affinität für Nikotin hat und eine große Rolle im Zusammenhang mit der Nikotinabhängigkeit spielt. Dabei scheint der  $\beta_2$  Subtyp für Verhaltenseffekte; der  $\alpha_4$  Subtyp für die Empfindlichkeit gegenüber dem Nikotin verantwortlich zu sein (Benowitz, 2008; Picciotto et al., 2008; Mineur et al., 2008).

Bei konstanter Zufuhr von Nikotin kommt es zu einer prolongierten Desensibilisierung der nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren. Dies führt offensichtlich zu einer Zunahme von Nikotinrezeptoren  $\alpha_4\beta_2$  Subtyps, das heißt, einer Neuroadaption. Beim Ausbleiben von Nikotin erhöhen sich die frei verfügbaren Bindungskapazitäten für Nikotin, da die inaktivierten Rezeptoren ihre Funktion wieder aufnehmen. Damit liegt beim Ausbleiben von Nikotin eine überdurchschnittliche Anzahl reaktionsfähiger nikotinergerer Acetylcholin-Rezeptoren vor, die gesättigt werden wollen (Physiologische Komponente der Abhängigkeit). Die erhöhte Anzahl

dieser Rezeptoren und das Ausbleiben der Nikotinzufuhr können für die Entzugssymptome verantwortlich sein (Dani et al., 1996).

Die Halbwertszeit von Nikotin im Plasma beträgt etwa zwei Stunden (Hukkanen et al., 2005). Über 80% des aufgenommenen Nikotins wird in der Leber verstoffwechselt, primär durch CYP2A6, UDP-Glucuronosyltransferase und eine Flavin enthaltende Monooxygenase. Insgesamt werden 85-90% des Nikotins umgewandelt bevor es über den Harnweg den Körper verlässt (Benowitz et al., 2009).

Pharmakologische Wirkungen von Nikotin (Henschler et al., 1992):

- Freisetzung von Adrenalin aus der Nebenniere, von Noradrenalin im Hypothalamus (zentrale Erhöhung des Sympathikotonus) sowie von Dopamin im mesolimbischen System
- Anstieg der Katecholamine im strömenden Blut mit Beeinflussung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, von Blutgerinnungsfaktoren und Fettstoffwechsel
- Unterschiedliche Steigerung der Magensäuresekretion, ulzerogene Wirkung (Ulcus pepticum) über eine verminderte Durchblutung der Schleimhaut
- Erregende Wirkung auf das ZNS (niedrige Dosen): Tremor, Dämpfung von Emotionen, Steigerung des Konzentrationsvermögens
- Atemstimulierende Wirkung über die Glomera carotica und aortica
- Stimulation des Brechzentrums

Vergiftung: Kreislaufkollaps, Depolarisationsblock der neuromuskulären Übertragung, Atemlähmung (zentral).

Nikotin entfaltet wie andere Drogen seine suchterzeugende Wirkung über das Belohnungssystem, indem es die Freisetzung oder Rückaufnahme bestimmter Botenstoffe im Gehirn beeinflusst und das mesokortikolimbische Dopaminsystem aktiviert. Bindung des Nikotins an nAChRs bewirkt die Konformationsänderung des Rezeptors, was wiederum zur Öffnung des Ionenkanals für wenige Millisekunden führt. Der resultierende Kationen-Einstrom führt zu einer Depolarisation der Membran und erzeugt ein intrazelluläres Ionensignal mit daraufhin resultierender Freisetzung verschiedenen Neurotransmitter, u.a. Dopamin. Dopamin kann als einer der bedeutendsten Neurotransmitter im Prozess der Suchtentstehung bewertet werden. Einer der wichtigsten Signalwege des Dopamins beginnt im VTA des Mittelhirns und projiziert zum Vorderhirn einschließlich des präfrontalen Kortexes und Bereichen des mesolimbischen Systems, wie Amygdala und Nucleus accumbens. (Dani et al., 1996; Dani et al., 2001b; Balfour, 2004).

Um die Wirksamkeit von Therapien zur Aufgabe des Rauchens zu verbessern, ist es erforderlich, die Mechanismen des Gehirns zu verstehen, die dem Versagen, selbst diese Gefahr zu vermeiden, zu Grunde liegen (Kenny et al., 2001). Man geht davon aus, dass der Nucleus accumbens maßgeblich mit der Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex interagiert, um die Verstärkung der Sucht (Everitt et al., 2005; Whitelaw et al., 1996; Alderson et al., 2000) sowie einen Rückfall zu vermitteln (Kalivas et al., 2003). Da die Amygdala eine wichtige Rolle sowohl bei der Aufmerksamkeit (Gallagher et al., 1994) als auch bei der Schlaflosigkeit (Schaefer et al., 2007) spielt, ist es denkbar, dass sie zumindest teilweise mit den emotionalen Reaktionen beim Rauchen assoziiert ist. Das Belohnungssystem ist über das kortiko-thalamo-striatale Netzwerk mit dem Thalamus und dem Frontalhirn (orbitofrontaler Kortex, dorso-lateraler präfrontaler Kortex, cingulärer Kortex) verbunden und steht unter deren Kontrolle. Im anterioren und medialen Cingulum werden suchtmittelbezogene Reize affektiv bewertet und erhalten hohe Aufmerksamkeits-zuwendung (Schmidt et al., 2006). Der dorso-laterale präfrontale Kortex wird mit der Speicherung von entscheidungsrelevanten Suchterinnerungen in Verbindung gebracht. Im orbitofrontalen Kortex wird das suchtbundene Handeln kontrolliert (Schmidt et al., 2006).

### **1.1.2. Die gesundheitlichen Folgeschäden durch das Rauchen**

Rauchen bleibt eine der führenden Ursachen für vermeidbare Morbidität und Mortalität (Doll et al., 2004). Tabakrauchen verursachte im Jahr 2015 weltweit 6,4 Millionen vorzeitige Todesfälle. Im Jahre 2004 konnten jährlich etwa 600.000 Todesfälle dem passiven Rauchen zugeordnet werden. Sollten keine kurzfristig wirksamen Gegenmaßnahmen ergriffen werden, könnte sich die Anzahl der dem Tabakkonsum zurechenbaren Todesfälle im 21. Jahrhundert auf über eine Milliarde belaufen (Mathers et al., 2006; Öberg et al., 2011).

In Deutschland sterben jährlich ca. von 110.000 bis 140.000 Rauchern an den Folgen von mit dem Rauchen assoziierten Erkrankungen (John et al., 2001). Das Rauchen ist schädlich für die Gesundheit und stellt ein hohes Risiko für somatische sowie psychische Erkrankungen dar (USDHHS, 2014).

Bereits in den frühen 50-er Jahren deckten einige epidemiologische Studien einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lungenkrebs und dem Rauchen auf (Burney, 1957). Darüber hinaus, ergaben sich schwächere Korrelationen zwischen dem Rauchen von Zigaretten und Krebsarten in Mundhöhle, Larynx und Speiseröhre. Gegenwärtig geht die International Agency for Research on Cancer davon aus, dass 72 der über 7000 Bestandteile

des inhalierten Tabakrauches krebserregend sind. (Loeb, 2016). An Mausmodellen konnte bei Lungenkrebs gezeigt werden, dass das Nikotin die Größe und Anzahl der Tumore in der Lunge signifikant erhöht und die Metastasierung erleichtert (Davis et al., 2009). Ähnliche Ergebnisse wurde bei männlichen Syrischen Goldhamster beobachtet, die subcutane Injektionen von Nikotin für eine Dauer von bis zu 64 Wochen erhalten haben und eine geringe, aber signifikante Anzahl von Tumoren in den Nasennebenhöhlen, der Nebenniere und der Lunge entwickelten. Hier allerdings wurden keine Metastasen beobachtet (Schuller et al., 1995). Des Weiteren wurde eine stimulierende Wirkung von Nikotin auf die Angiogenese für eine Reihe von Tumorzellen nachgewiesen, wie zum Beispiels im Brust-, Kolon- und Lungengewebe (Heeschen et al., 2002; Mousa et al., 2006).

Es gibt Hinweise, dass einen Zusammenhang zwischen Rauchen und bronchialer Hyperreagibilität besteht. So konnte gezeigt werden, dass der IgE-Spiegel bei Rauchern moderat mit dem Grad des Rauchens korreliert. Zudem war der mittlere IgE-Spiegel bei Exrauchern viel niedriger als bei Rauchern mit geringem Konsum, aber immer noch höher als bei Nichtrauchern (Bahna et al., 1983). Es konnte auch gezeigt werden, dass das Zigarettenrauchen bei Männern mit einer hohen Prävalenz der chronischen Rhinitis und niedriger Prävalenz von allergischer Rhinitis assoziiert ist (Eriksson et al., 2013).

Nicht nur das aktive Rauchen sondern auch das Passivrauchen gefährdet das Gesundheit (DKFZ 2005; USDHHS 2006). Kinder und Jugendliche sind durch Passivrauchen stark beeinträchtigt, weil sie infolge ihrer erhöhten Atemfrequenz mehr Schadstoffe aufnehmen. Kinder und Jugendliche, die regelmäßig mit dem Tabakrauch in Kontakt kommen, leiden häufiger an Mittelohrentzündungen, Atemwegsinfektionen und Asthma bronchiale (DKFZ 2005; Lampert et al., 2010). Vor allem in Familien, in denen beide Elternteile rauchen, wird das Passivrauchen bei Kindern und Jugendlichen oft mit Bronchitiden und asthmatischen Zuständen in Zusammen gebracht (Burchfiel et al., 1986).

Schwangere Frauen, die rauchen, gefährden das ungeborene Kind. Die im Tabakrauch erhaltene Stoffe, welche Gifte für den Fötus darstellen, gelangen in den Kreislauf des ungeborenen Kindes und können so eine Reihe von Komplikationen verursachen (DiFranza et al., 2004). Rauchen während der Schwangerschaft stört die Entwicklung des Fötus z.T. bis ins Kindesalter hinein. Diese Kinder sind in der Regel kleiner und wiegen auch weniger. Darüber hinaus wird die Reifung des Gehirns und der Lunge beeinträchtigt. Für Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, besteht sowohl ein erhöhtes Risiko abhängig zu werden als auch für ADHS und Lernstörungen. Auch im Jugendalter beeinträchtigt das Rauchen nachhaltig die Gehirnreifung hinsichtlich des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit. Raucher haben ein höheres Risiko an einer depressiven Störung zu erkranken als Nichtraucher (Picciotto et al., 2014; Pötschke-Langer et al., 2015). Im Ergebnis

einer Studie, die sich mit der Untersuchung von 533 Ehepaaren in den Jahren 2011 bis 2014 in Taiwan befasste, stellte man fest, dass Väter, die während der perinatalen Periode in Gegenwart der Mutter rauchten, stärkere Symptome von Depression und Angst aufwiesen als Nichtraucher. Bei Müttern, deren Partner während der perinatalen Periode in ihrer Gegenwart rauchten, war zu verzeichnen, dass diese vermehrt an Depressionen während der Schwangerschaft und an Ängsten in der Zeit nach der Geburt litten (Alibekova et al., 2016). Aus einer systematischen Auswertung von zehn Studien, die insgesamt 374.212 Frauen, davon 7612 mit Gebärmutter Myom, einbezog, geht hervor, dass statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Gebärmutter Myoms und dem Rauchen besteht (Chiaffarino et al., 2016). Rauchen ist einer der führenden Risikofaktoren für Gebärmutterhalskrebs, dabei kann das Nikotin selbst eine erhebliche Rolle spielen. Es konnte gezeigt werden, dass Nikotin die zelluläre Proliferation erhöht und auch eine Rolle bei der lymphogenen Metastasierung von Gebärmutterhalskrebs spielen kann (Lane et al., 2005). Im Rahmen einer Studie, die in den USA von 2008 bis 2011 mit 3703 Frauen erfolgte, wurde festgestellt, dass weibliche Raucher eineinhalb Mal häufiger unter ständigen Rückenschmerzen leiden als Nichtraucher (Schmelzer et al., 2016). Zigarettenrauchen ist verantwortlich für 50% aller vermeidbaren Todesfälle in der industriellen Welt (Bartecchi et al., 1994; MacKenzie et al., 1994). Die Hälfte dieser Todesfälle sind auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen (Inoue, 2004). Das Rauchen ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Fagard, 2009; Ridderstrale et al., 2006; Preis et al., 2009). Raucher haben eine höhere Inzidenz der koronaren Herzkrankheit, Bluthochdruck, Gefäßerkrankungen und Schlaganfall (Mainali et al., 2015). Wesentliche Aspekte des pathologischen Prozesses umfassen die endotheliale Dysfunktion, die prothrombotische Wirkung, entzündliche Veränderungen, Dyslipidämie, vasomotorische Dysregulation und oxidativen Stress (Ross et al., 1999; USDHHS, 2004). Inhaltsstoffe des Tabakrauchs haben einen negativen Einfluss auf Gefäßwände. So werden durch Rauchen Thrombozyten aktiviert und endotheliale Dysfunktion erzeugt, die Herzfrequenz gesteigert und der Blutdruck erhöht. Somit kann ein akutes Koronarsyndrom hervorgerufen werden (Groppelli et al., 1992; Rahman et al., 2007). Das durch Rauchen bedingte kardiovaskuläre Risiko scheint unter jüngeren Rauchern am größten zu sein. Die multinationale Studie zu Trends und Ursachen kardiovaskulärer Erkrankungen der WHO (MONICA-Projekt) (Mahonen et al., 2004) zeigte, dass, während die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen mit dem Alter zunimmt (Rosamond et al., 2008), war bei erwachsenen Rauchern, die einen Myokardinfarkt mit 35-39 Jahren (81% der Männer und 77% der Frauen) überlebt hatten, die Prävalenz höher als in der 60 bis 64-jährigen Altersgruppe (45% der Männer und 36% der Frauen). Während das Risiko für einen Herzinfarkt bei

Rauchern mit einem Alter über 60 Jahren mindestens doppelt so hoch ist wie bei Nichtrauchern, ist diese Gefahr für die unter 50-jährigen mehr als verfünffacht (Edwards, 2004). Rauchstopp reduziert das Risiko an akutem Myokard Infarkt deutlich in einer, über einen Zeitraum von ein bis drei Jahren, exponentiellen Weise. Nach fünf rauchfreien Jahren nähert sich das Risiko an das eines Ex-Rauchers an (Rosenberg et al., 1985; Lightwood et al., 1997).

Rauchen ist seit langem als prädisponierender Faktor für die Entwicklung der symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bekannt. Diese steigt mit zunehmender Dosis. Diese Abhängigkeit ist stärker ausgeprägt, wenn die Individuen in jungen Jahren (insbesondere unter 16) mit dem Rauchen begannen (Planas, 2002).

Des Weiteren gilt das Rauchen als wichtigster modifizierbarer Risikofaktor für Schlaganfall (Apelberg et al., 2010; Dietrich et al., 1999) und trägt damit zu einer erhöhten Rate von Todesfällen bei (Haheim et al., 1996).

Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Chron wird seit Jahrzehnten untersucht (Somerville et al., 1984; Holdstock et al., 1984). Die Mechanismen sind zwar noch nicht vollständig verstanden, sie könnten jedoch Veränderungen im Immunsystem, Veränderungen in Darmpermeabilität und Motilität sowie erhöhte Cytokinpiegel beinhalten (Birrenbach et al., 2004). Daher stellt das Tabakrauchen einen potenziellen Risikofaktor bei der Genese des Morbus Chrons dar (Cosnes et al., 2001; Lawrance et al., 2013).

Untersuchungen der letzten Jahre ergaben, dass die Abhängigkeit vom Tabakkonsum signifikant von Stimmungslage und der Lebenszufriedenheit des Menschen beeinflusst wird (Haller, 2016). Des Weiteren kann die Aufnahme von Nikotin über Tabakprodukte als Versuch der Selbstmedikation bei affektiven Störungen (Launen, Angst, Aggression sowie dies bezügliche Verhaltensweisen wie Reizbarkeit und Unruhe) gesehen werden (Picciotto et al., 2015). Tabakabhängigkeit ist weit verbreitet unter Menschen mit psychischen Störungen oder bei den Menschen mit Drogenabhängigkeit (Lasser et al., 2000; Kalman et al., 2005). Aktivrauchen kann mit einem erhöhten Suizidrisiko aufgrund gemeinsamer Störvariablen in Zusammenhang gebracht werden. Diese schließen affektive Symptome wie Depressionen, Angst und emotionale Labilität ein (Kessler et al., 2007).

Frauen haben ein höheres Risiko für Krankheiten, die mit dem Rauchen zusammenhängen, da es ihnen schwerer fällt, das Rauchen aufzugeben. Frauen sind stärker anfällig für Angstzustände und daher eher geneigt durch Rauchen, Stresssituationen zu meistern (Torres et al., 2016; Fiore et al., 2011). Ein häufiger Grund für das Rauchen ist die Appetitkontrolle. Weibliche Jugendliche berichten, dass für sie in erster Linie die Gewichtskontrolle ein Motiv für das Rauchen ist (Voorhees et al., 2002).

### 1.1.3. Epidemiologie des Rauchens

Weltweit steigt die Zahl der Raucher stetig an und könnte zu bis zum Jahr 2025 etwa 1,7 Milliarden betragen (Mathers et al., 2006; WHO, 2004). Allein in den Vereinigten Staaten verursacht der Tabakkonsum pro Jahr mehr als 480.000 Todesfälle sowie fast US \$ 300 Milliarden Kosten in der Gesundheitsversorgung (USDHHS, 2014; CDC 2000-2004).

Der Tabakkonsum beginnt in der Regel in der Kindheit oder Jugend. 80% der Raucher beginnen mit dem Tabakrauchen im Alter von 18 Jahren. Zu den Risikofaktoren für den Rauchbeginn in der Kindheit und in der Jugend zählen unter anderem der Einfluss Gleichaltriger und sowie der Eltern, Verhaltensprobleme, Persönlichkeitsmerkmale, Depression und Angst sowie die Genetik (Lynch et al., 1994). Obwohl zwei Drittel der Jugendlichen mit dem Zigarettenrauchen beginnen, werden im Erwachsenenstadium nur 20 bis 25% von ihnen abhängige, tägliche Raucher (Johnston et al., 2007; Kandel et al., 2005). Der Anteil der Jugendlichen, die rauchen, ist in den letzten Jahren zurückgegangen. Dies lässt sich teilweise auch dadurch erklären, dass das Durchschnittsalter, in dem zum ersten Mal geraucht wird, im gleichen Zeitraum angestiegen ist. Den KiGGS-Daten zufolge hat sich das durchschnittliche Einstiegsalter in den regelmäßigen Tabakkonsum bei 17-Jährigen von 14,2 Jahre (2003–2006) auf 15,1 Jahre (2009–2012) erhöht (Lampert et al., 2007 und 2014).

Nach den Daten des Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes rauchen in Deutschland 24,5 % der Bevölkerung im Alter ab 15 Jahren. Das bedeutet, dass in Deutschland ca. 13,6 Millionen Frauen und Männer rauchen. Die Raucherzahlen sind in Vergleich zum Jahr 2009 leicht zurückgegangen. So rauchten in Deutschland im Jahr 2009 14,7 Millionen Männer und Frauen ab 15 Jahren (25,7%). Der Anteil der Männer, die rauchen, ist größer als der der Frauen. Unter Männern sind dies 7,8 Millionen (29 %), unter Frauen 5,8 Millionen (20 %). Das Einstiegsalter für beide Geschlechter liegt etwa bei 17 bis 18 Jahren. Die Männer rauchen häufiger als Frauen, 25,1% regelmäßige Raucher unter den Männern bzw. 17,1% unter den Frauen. Die Zahl der Nichtraucher ist im Jahr 2013 in Vergleich zum 2009 fast unverändert: 79,7% der Frauen und 71% der Männer bezeichneten sich im Jahr 2013 als Nichtraucher. Im Jahr 2009 waren es fast genau so viel: 79% der Frauen und 69% der Männer. In der Altersgruppe zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr ist die Raucherprävalenz mit 36,2% am größten und ab dem 55. Lebensjahr nimmt die Prävalenz ab. Die Zahl der Raucher, die mit dem Rauchen aufhörten, steigt ab 40. Lebensjahr stetig an. Die Ausstiegsquote ist bei den Frauen (14,9%) geringer als bei den Männern (23,9%).

In Deutschland werden mit ca. 97% überwiegend Zigaretten geraucht, nur 2,3% der Raucher greifen zu Zigarren und Zigarillos. Geringe Anteile der Raucher (unter 1%) benutzen Pfeifentabak. 81% der regelmäßigen Zigarettenraucher konsumieren täglich im Durchschnitt 5 bis 20 Zigaretten. Mehr als eine Packung rauchen gut 11% der regelmäßigen Zigarettenverbraucher. Dabei konsumieren Männer im Durchschnitt mehr Zigaretten als Frauen. Die sozialen Unterschiede sind bei Raucher offensichtlich: Erwerbstätigkeit, Beruf, Arbeitslosigkeit beeinflussen die Prävalenz des Rauchens. Bei Personen mit niedrigem sozialen Status sind die Raucheranteile deutlich höher als bei Personen mit hohem sozialem Status (Statistisches Bundesamt, 2014).

Nach Daten einer vom RKI durchgeführten Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA-Studie) waren in Jahr 2012 ca. 27% der nichtrauchenden Bevölkerung ab 18 Jahren mindestens an einem Tag in der Woche einer Passivrauchbelastung ausgesetzt. Dabei sind die Nichtraucher häufiger als die Nichtraucherinnen der Passivrauchbelastung ausgesetzt. 10% nichtrauchender Männer und 8% nichtrauchender Frauen sind täglich einer Passivrauchbelastung ausgesetzt. Weitere 6% der Nichtraucher und 2% der Nichtraucherinnen sind an vier bis sechs Tagen pro Woche belastet. An einem bis drei Tagen in der Woche sind 18% der Männer und 12% der Frauen, die selbst nicht rauchen, mit Tabakrauch konfrontiert (Lampert et al., 2015).

In der Europäischen Union (EU) werden etwa 700 000 Todesfälle pro Jahr mit Tabak in Verbindung gebracht (Daten der European Commission, 2012).

Nach Angaben der WHO zählt der Europäische Region zu den Gebieten mit dem höchsten Tabakkonsum unter Erwachsenen (ab einem Alter von 15 Jahren) unter den WHO-Regionen. Ungefähr 41% der Männer und 22% der Frauen rauchen. Dabei sind 22% ein sehr hoher Wert. Im Vergleich hierzu rauchen in Afrika, Asien und im Mittleren Osten nur 3-5% der Frauen. Während der Tabakkonsum in Europa bisher weitgehend ein männliches Phänomen war, wird die Kluft in der Prävalenz zwischen männlichen und weiblichen Erwachsenen in Ländern wie Österreich, Dänemark, Irland, den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich immer geringer. In Schweden und Norwegen ist die Prävalenz des täglichen Tabakverbrauchs bei Frauen höher als bei Männern. Auch in Bulgarien, Kroatien, Polen und Slowenien rauchen mehr Mädchen als Jungen (WHO Europe, 2016).

Unterschiede im Verhältnis von Menschen dem Passivrauchen ausgesetzt sind, können auch unter den EU-Mitgliedstaaten beobachtet werden: Die Unterschiede sind größer bei jungen Menschen und Menschen, die sich in finanziellen Schwierigkeiten befinden (Filippidis et al., 2015).

Auch weltweit bleibt die Zigarette, die am meisten verkaufte Tabakware, sie steht für 96 Prozent des Gesamtumsatzes. Asien, Australien und der Fernen Osten sind bei Weitem die

größten Verbraucher (2715 Milliarden Zigaretten), gefolgt von Amerika (745 Milliarden), Osteuropa und der ehemaligen Sowjetländer (631 Milliarden) und Westeuropa (606 Milliarden) (Der Tabakatlas der WHO, 2017).

#### **1.1.4. Kulturelle Einflüsse auf das Rauchen**

Rauchen und Alkoholkonsum sind in einigen Kulturen des Ostens, wie China, nur eine Form des sozialen Kontaktes, die komplexe Emotionen beinhaltet, während die westlichen Kulturen sich dadurch unterscheiden, dass die Menschen in der Regel für sich selbst rauchen oder trinken. Dem entsprechend sind die emotionalen Faktoren in verschiedenen Kulturen nicht immer dieselben (Wanwan et al., 2016). Bei chronischen Rauchern in China wurde eine geringere Aktivierung in der linken Thalamus-Hälfte festgestellt (Liao et al., 2012), während andere Studien mit Rauchern aus Australien darauf hindeuten, dass sich die verringerte Aktivierung des Thalamus auf die rechte Hälfte bezieht (Almeida et al., 2008).

#### **1.1.5. Behandlungskonzepte der Tabakabhängigkeit**

Tabak ist das wichtigste Krankheiten verursachende Produkt, mit seinem Suchtpotential, welches das Verhalten der Menschen schon für mehr als vier Jahrhunderte beeinflusst (Tiwari et al., 2014). Während 70% der Raucher mit dem Rauchen aufhören wollen, versuchen es nur 41%, aber weniger als 5% sind damit erfolgreich (CDC, 2004). Personen, die mit dem Rauchen aufhören, leben länger und leiden seltener an tabakbedingten Krankheiten. Ältere Menschen können mehr unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse verhindern, indem sie mit dem Rauchen aufhören, als mit jeder anderen vorbeugenden Behandlung wie Aspirin, Statine, Bewegung oder Diäten (Gohlke et al., 2013).

Klinische Studien zeigen, dass erhöhter Motivationsdruck ein Katalysator sein kann, der Raucher veranlassen kann, das Rauchen einzustellen bzw. abstinent zu bleiben (West, 2004). Die alleinige Empfehlung des Arztes, den Tabakkonsum zu beenden, ist zwar wirksam und sollte bei jeder passenden Gelegenheit ausgesprochen werden, hat aber nur beschränkten Einfluss auf die Erhöhung der Abstinenzquote. Die Beratung und Psychotherapie des Rauchers ist in Abhängigkeit von der Veränderungsbereitschaft des Rauchers gestufte Interventionen anzugehen: Die alleinige Aufforderung zum Rauchverzicht, hat ebenso einen geringen Effekt auf die Aufhörmotivation und die langfristigen Abstinenzquoten (Batra, 2002 und 2014).

Eine Reihe von Maßnahmen zur Unterstützung des Rauchstops, wie z.B. medikamentöse Therapie (u.a. Nikotinersatzpräparate, Vareniclin, Bupropion) sowie verhaltens-therapeutische Maßnahmen, stehen zur Verfügung (West et al., 2000; Casella et al., 2010; Kotz et al., 2014; CDC, 2004; Sweeney et al., 2001; Rigotti, 2009; Moore, 2009; Jorenby et al., 1999).

Die S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums" 2015 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt: „Raucherinnen und Rauchern, die sich als entwöhnungswillig, wenn auch als nicht ohne Unterstützung entwöhnungsfähig einschätzen, sollen zunächst Angebote niederschwelliger Verfahren (insbesondere Kurzberatung, motivierende Gesprächsführung, Telefonberatung) gemacht werden. Wenn eine intensivere Behandlung benötigt und gewünscht wird, soll eine verhaltenstherapeutische Einzel- oder Gruppenbehandlung ggf. in Verbindung mit Medikamenten vorgeschlagen werden. Bei einer ausgeprägten Entzugssymptomatik sollen Medikamente vorgeschlagen werden. Wenn eine Nikotinersatztherapie oder eine Kombination von Nikotinersatztherapien nicht wirksam sein sollte, soll nach Prüfung von Indikationen bzw. Kontraindikationen Vareniclin oder Bupropion angeboten werden“ (AWMF).

Psychotherapeutische Behandlungsprogramme basieren meist auf den theoretischen und strategischen Bausteinen der kognitiv-behavioralen Therapie (Martin-Lujan et al., 2016). Sie gehen von der Annahme aus, dass Rauchen ein komplexes gelerntes Verhaltensmuster ist (Lernmechanismen: Modelllernen, klassisches und operantes Konditionieren), das von psychophysiologischen und neurobiologischen Prozessen begleitet wird (Hoch et al., 2008). Die Behandlung kann in Gruppen oder als Individualbehandlung angeboten werden. Bewährt haben sich sogenannte „Raucherentwöhnungsgruppen“, die in 6 bis 10 Terminen zu je zwei Therapieeinheiten (90–120 Minuten) in Gruppen mit sechs bis zwölf Personen durchgeführt werden (Batra, 2014).

Nikotinersatzpräparate (z.B. Pflaster, Lutschtabletten, Kaugummi, Nasensprays und Nikotin-Inhalatoren) erzielen langfristig sehr bescheidene Ergebnisse. Im Allgemeinen liegt die Erfolgsrate unter 10% (Alpert et al., 2014; Teneggi et al., 2002).

Nikotinersatzpräparate sind in Ihrer Wirksamkeit in Bezug auf ihre Verbesserung der Abstinenzraten vergleichbar und haben eine ähnliche Wirksamkeit wie Bupropion. Nikotinersatztherapien, die Kombinationen verwenden (z.B. Patch + Kaugummi oder Pflaster + Nasenspray), verbessern die Abstinenzergebnisse im Vergleich zu Einzeltherapien (Cahill et al., 2013; Stead et al., 2012). Der begrenzte Nutzen von Nikotinersatzpräparaten ist in erster Linie mit einer relativ langsamen Absorption von Nikotin in die Blutbahn verbunden, und folglich mit seiner langsamen Aufnahme in das Gehirn. So sind die gegenwärtig vorhandenen Nikotinersatzpräparate kein wirksamer Ersatz für Zigaretten, da sie nicht in der gleichen Weise

wie Zigaretten die neuronalen Belohnungsbahnen aktivieren können (Caldwell et al., 2012). Ein weiterer Faktor für die Wirkungslosigkeit von Nikotinersatzpräparaten könnte das Fehlen der „airway sensation“, welche während des Zigarettenrauchens auftritt sein. Auch Signale aus der Umwelt, wie das Beobachten von anderen Raucher oder Tabakgeruch, können Rückfälle begünstigen (Caldwell et al., 2012).

Prädiktive Faktoren die mit langfristiger Abstinenz nach dem Rauchstopp im Zusammenhang stehen sind unter anderem: Geschlecht (höhere Raten Abstinenz von der Basislinie bei Männern); das Alter, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde; die Anzahl der gerauchten Zigaretten und die Art der Behandlung (bessere Ergebnisse bei kombinierten verhaltens- und pharmakologischen Behandlungen). Persönliche Faktoren, psychische Störungen, familiäre oder soziale Umgebung werden in Zusammenhang mit höheren Rückfallquoten gebracht (Caponnetto et al., 2008; Pisinger et al., 2011). Alkoholismus ist ein negativer prognostischer Faktor für eine erfolgreiche Raucherentwöhnung. Demgegenüber ist Alkoholkarenz wahrscheinlich ein positiver Prädiktor für einen erfolgreichen Rauchstopp (Breslau et al., 1996).

Im Vergleich zu Männern können Frauen Nikotin schneller verstoffwechseln (Benowitz et al., 2006). Das kann einer von den mehreren Gründen dafür sein, dass es für Frauen schwieriger ist, mit dem Rauchen aufzuhören (Perkins et al., 2008). Menschen mit genetisch bedingtem langsamem Stoffwechsel rauchen täglich weniger Zigaretten als Personen mit schnellem Metabolismus (Malaiyandi et al., 2005). Schneller Metabolismus von Nikotin wird, in Verbindung mit schweren Entzugerscheinungen und mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit das Rauchen im Rahmen einer Nikotin-Pflaster Therapie aufzugeben, gesehen (Lerman et al., 2006; Rubinstein et al., 2008).

Zur Reduzierung der Gefährdung durch Tabak wurde eine Strategie entwickelt (Tobacco harm-reduction), das Rauchen von Tabak durch weniger schädliche Produkte zu ersetzen und damit zu erreichen, die Prävalenz für das Tabakrauchen und die damit verbundenen Erkrankungen und Todesfälle zu reduzieren (Royal College of Physicians, 2008). Elektronische Zigaretten sind die neueste Ergänzung zur Reduktion des Tabakrauchen (Polosa et al., 2013), dabei bleibt ihre Wirksamkeit als Entwöhnungshilfe unklar (Franck et al., 2014). Zwar existiert bei der Auslegung und Leistung von E-Zigaretten eine große Variabilität; im Grunde bestehen sie jedoch aus einer Batterie oder einer anderen Energiequelle, einem Heizelement, welches, wenn es aktiviert wird, Aromastoffe und andere Inhaltsstoffe freisetzt (Trtchounian et al., 2010; Williams et al., 2011; Eastwood et al., 2015). E-Zigaretten enthalten typischerweise eine Lösung von Propylenglykol oder Glycerin, mit oder ohne Nikotin, die bei Inhalation verdampft wird (Goniewicz et al., 2013). Analysen der amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) haben gezeigt, dass E-Zigaretten eine Reihe von Toxinen

und Karzinogenen wie Tabak-spezifische Nitros, Diethylenglykol und andere Komponenten enthalten, die für den Menschen schädlich sein können (<http://www.fda.gov>). Forscher haben versucht, einen Zusammenhang zwischen E-Zigaretten und potentiellen karzinogenen Carbonylverbindungen, wie Formaldehyd, Acetaldehyd und Acrolein zu finden. Formaldehyd (ein bekanntes Karzinogen) und Acetaldehyd (ein potenzielles Karzinogen) wurden in E-Zigaretten-Patronen und deren Dampf gefunden. Akrolein, eine die Schleimhaut reizende Substanz, wurde ebenfalls im Dampf von E-Zigaretten nachgewiesen (Goniewicz et al., 2014; Coulson et al., 2009; Laugesen et al., 2008; Uchiyama et al., 2010). E-Zigaretten können für viele Zigarettenraucher attraktiv sein, da sie zum einem rauchfreies Nikotin liefern und zum anderem - im Vergleich zu Nikotinersatztherapien - die tatsächliche Erfahrung des Rauchens nachahmen. Obwohl es einige Hinweise darauf gibt, dass E-Zigaretten in bescheidener Weise helfen können, mit dem Rauchen aufhören, sind sie durch die amerikanische Behörde für Lebens – und Arzneimittel (FDA) nicht für die Raucherentwöhnung zugelassen und werden auch nicht mit diesem Hinweis vermarktet (Bhatnagar et al., 2014).

## **1.2. Transkranielle Gleichstromstimulation**

### **1.2.1. Funktionsweise der tDCS**

Die transkranielle Gleichstromstimulation, transcranial direct current stimulation (tDCS), zählt zu neuen, nicht-invasiven Techniken der Hirnstimulation.

Die beiden am häufigsten verwendeten Techniken für die nicht-invasive Hirnstimulation (NIBS) sind die transkranielle Magnetstimulation (TMS) (einschließlich der Einzelimpuls-TMS, repetitive (rTMS) und Theta-Burst-TMS) und die transkranielle elektrische Stimulation (tES) (einschließlich transkranielle Gleichstromstimulation; tDCS) (Nitsche et al., 2000 und 2001), hochauflösende tDCS, transkranielle Wechselstromstimulation (tACS), transkranielle Zufallsrauschenstimulation (tRNS) (Peterchev et al., 2012). Des Weiteren wird die gepaarte assoziative Stimulation (PAS) eingesetzt (Stefan et al., 2000).

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) wird zur nichtinvasiven und schmerzfreien Modulation der menschlichen Gehirnaktivität durch den Schädel insbesondere am dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) eingesetzt. Die tDCS verwendet schwache Gleichströme (1-2 mA) über Schwammelektroden am Schädel (Priori et al., 2009). Dabei wird ein kontinuierlicher Stromfluss durch an der Kopfhaut platzierten Elektroden appliziert, was zu

einer unterschweligen Auslenkung des Ruhemembranpotenzials kortikaler Neurone führt. In dessen Folge steigt indirekt die Häufigkeit spontaner Aktionspotenziale (Nitsche et al., 2007). Die Potentialverschiebungen sind von der verwendeten Stromstärke, der Stromdichte und des Stromflussvektors abhängig. Beispielweise stellte man fest, dass bei Verwendung von stimulierenden Strömen von etwa 2,0 mA die Stromdichte in den relevanten Gehirnregionen im Bereich von 0,1A/m<sup>2</sup> liegt, was einer elektrischen Feldstärke von 0,22 V/m entspricht (Miranda et al., 2006). Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein effizientes Mittel, um verbreitete Änderungen der regionalen neuronalen Aktivität zu provozieren.

Für die tDCS sind vier Stimulationsparameter von Bedeutung: Ort, Polarität, Dauer und Intensität der Stimulation (Nitsche et al., 2008). Die Effektivität der tDCS zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der jeweils gewählten Elektrodenpositionierung: vor allem die Anordnung Motokortex / kontralaterale Stirn ergaben signifikante Veränderungen in der Erregbarkeit (Nitsche et al., 2008).

Räumlich ausgedehnte und zeitliche Effekte der tDCS müssen berücksichtigt werden, wenn man tDCS verwendet, um Gehirnfunktionen zu beeinflussen (Lang et al., 2005). Die Konditionierungseffekte der tDCS auf die Entladungsraten werden auf Verschiebungen des Ruhepotenzials der Membranen der kortikalen Neuronen zurückgeführt (Purpura et al., 1965). Wenn tDCS stetig über 5 Minuten oder länger angewendet wird, kann sie nachhaltige Änderungen der Entladungsraten provozieren, welche noch Stunden nach Beendigung der tDCS anhalten können (Bindman et al., 1962). Die Dauer der tDCS –Sitzung spielt eine wichtige Rolle für die Länge der Erregbarkeitsmodifikation. Während 5- bis 7-minütige tDCS bei einer Stromstärke 1mA nur etwa 5 Minuten nachwirkten, hielt die Wirkung bei 9- bzw. 13-minütigen tDCS über 30 bzw. 90 Minuten an. Dabei wurde festgestellt, dass nach Beendigung der kurzfristigen Stimulationen die neuronale Erregbarkeit unmittelbar linear abfällt, während längerfristige tDCS bezüglich der neuronalen Reizbarkeit zunächst auf einem Plateau verharren und erst gegen Ende linear abfallen (Nitsche et al., 2001). Im Allgemeinen wurde die Reagibilität des Gehirns durch kathodische Stimulierung verringert, da diese die Neuronen hyperpolarisiert. Die anodale Stimulierung verursacht eine Depolarisierung, welche zur Erhöhung der Reagibilität führt (Bindman et al., 1962; Purpura et al., 1965). Darüber hinaus zeigten die Autoren, dass neurophysiologisch die anodale Stimulation des motorischen Kortex zu verstärkter Reizbarkeit führt, während es bei kathodaler Stimulation zu entgegengesetzten Reaktionen kommt. Man geht davon aus, dass die anodale Stimulation zu einer neuronalen Depolarisation führt. Hingegen ruft die kathodale Stimulation eine Hyperpolarisation hervor (Nitsche et al., 2000). Elektrophysiologische Daten deuten darauf hin, dass tDCS die synaptischen Verbindungen durch einen Mechanismus stimuliert, der der Langzeitpotenzierung (LZP) ähnelt, der die Neurotransmittersysteme moduliert und die

neurotrope synaptische Plastizität (aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung) fördert (Priori et al., 2009; Nitsche et al., 2003). Nichtinvasive Gehirnstimulationstechniken (NIBS) wie tDCS sind in der Lage Neuroplastizität (d.h. Reorganisationsfähigkeit des Gehirns) beim Menschen zu induzieren und zu modulieren (Kuo et al., 2014). Mehrere Studien wurden am Menschen durchgeführt, um die physiologischen Mechanismen von tDCS zu verstehen. Es wurde gezeigt, dass die Auswirkungen von tDCS auf die motorisch evozierten Potentiale (MEP) durch Neuromodulatoren, die auf das zentrale Nervensystem wirken, modifiziert, verlängert oder sogar umgekehrt werden können (Stagg und Nitsche, 2011). Wichtig ist, dass neuroplastische Nachwirkungen der tDCS vom NMDA-Rezeptor abhängig zu sein scheinen (Liebetanz et al., 2002). Darüber hinaus können anodische Nachwirkungen sowohl vom Natriumkanalblocker Carbamazepin als auch vom Calciumkanalblocker Flunarizin selektiv unterdrückt werden (Nitsche et al., 2003). tDCS und PAS induzieren NMDA- und vom Kalziumkanal abhängige Plastizität (Stefan et al., 2002; Nitsche et al., 2003 und 2004). Allerdings induziert tDCS eine nichtselektive Art der Plastizität, da sie die Mehrzahl der Neuronen beeinflusst, die sich unter den großen Elektroden befinden (Purpura u. McMurtry, 1965; Nitsche et al., 2007), während die PAS-induzierte Plastizität sich stark auf die synaptischen Verbindungen zwischen den Neuronen des somatosensorischen Kortex und des motorischen Kortex beschränken (Weise et al., 2006). FMRT-Studien haben gezeigt, dass sich die Wirkung der tDCS nicht nur auf den Kortex in unmittelbarer Nähe der stimulierenden Elektrode beschränkt, sondern auch entferntere Gehirnregionen moduliert, was auf mögliche Netzwerkeffekte schließen lässt (Clemens et al., 2014; Ellison et al., 2014; Weber et al., 2014).

### **1.2.2. Nebenwirkungen von tDCS**

Poreisz und Kollegen konnten zeigen, dass die Anwendung von tDCS bei gesunden Menschen und Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen nur mit geringen Nebenwirkungen verbunden sind. In einem Review wurden die Nebenwirkungen von 567 tDCS-Sitzungen über motorische und nicht motorische kortikale Areale (occipital, temporal, parietal) zusammengefasst. Unter den 102 Probanden befanden sich 75,5% Gesunde, 8,8% an Migräne Erkrankte, 5,9% Schlaganfallpatienten und 9,8% an Tinnitus Erkrankte. Die Probanden wurden mittels eines Fragebogens nach folgenden tDCS-Nebenwirkungen befragt: Vorhandensein und Schwere von Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, akute Stimmungsänderungen, Sehstörungen, sowie unangenehme Empfindungen während und nach der tDCS (Schmerz, Kribbeln, Jucken oder Brennen unter den Elektroden). Nach den

tDCS-Sitzungen wurde an häufigsten über Kopfschmerzen (11.8 %), Übelkeit (2.9 %) und Schlaflosigkeit (0.98 %) berichtet. Während der Sitzungen kam es zu leichter Müdigkeit (35.3 %), leichtem Kribbeln (70.6 %) sowie leichtem Jucken (30.4 %) unter den Elektroden (Poreisz et al., 2007). Sicherheitsgrenzwerte für tDCS werden in (Bikson, 2009) diskutiert.

### **1.2.3. Therapeutische Ansätze der tDCS**

In den letzten Jahrzehnten wurden nicht-invasive Hirnstimulationstechniken (NIBS) zu einem wichtigen Ansatz für potenzielle therapeutische Methoden zur Verbesserung der Ergebnisse der kognitiven Rehabilitation bei Patienten, die zum Beispiel durch Schlaganfall, neurodegenerative Störungen oder psychiatrische Erkrankungen betroffen sind (Rossini et al., 2015).

Darüber hinaus haben bestimmte Merkmale der tDCS, wie die Tatsache, dass sie nicht-invasiv ist und vorwiegend nur gut verträgliche, vorübergehende und leichte nachteilige Wirkungen hat, eine Zunahme der klinischen Studien insbesondere für neuropsychiatrische Erkrankungen wie depressive Störungen, chronische und akute Schmerzen, Schlaganfalls-rehabilitation und Drogenabhängigkeit bewirkt (George et al., 2010; Nitsche et al., 2009).

Des Weiteren kann die tDCS in der Schmerzmedizin eingesetzt werden. Schmerz-assoziierte Erkrankungen werden in Zusammenhang mit folgenden Regionen gesehen: anteriorer insularer, cingulärer Kortex und präfrontaler Kortex. Vegetative und neuroendokrine Effekte der Schmerzempfindung sind eng verknüpft mit verschiedenen subkortikalen Gebieten (Zaghi et al., 2009). Neuroplastische Veränderungen der Konnektivität zwischen diesen Gebieten können zur Chronifizierung des Schmerzes beitragen. Kortikale Stimulierung erwies sich als effektiv, um den zentralen Schmerz zu reduzieren (Zaghi et al., 2009). Dabei sind die primären Ziele der primäre motorische Kortex und der dorso-laterale präfrontale Kortex (Marlow et al., 2013).

Bei Migräne, deren Pathophysiologie sich von denen anderer Schmerzsyndrome unterscheidet, führten 10 anodale tDCS-Sitzungen für den motorischen Kortex über vier Wochen nur zu geringfügiger Reduzierung des Schmerzes mit einer Verzögerung von etwa 120 Tagen (Dasilva et al., 2012).

Es wurde gezeigt, dass tDCS verwendet werden kann, um Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit und Leistungen bezüglich der Wachsamkeit, der Erkennung von Bedrohungen und visueller Suchaufgaben zu verbessern (Falcone et al., 2012; Parasuraman und Galster, 2013; Nelson et al., 2014). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass tDCS auch das Lernen und die Leistungen bei Wahrnehmungs- und Erkennungsaufgaben steigert (Clark et al., 2012;

Parasuraman und McKinley, 2014) sowie motorische und kognitive Funktionen bei Patienten mit Gehirnschäden, neuropsychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen verbessert (Flöel, 2014; Kuo et al., 2014; O'Shea et al., 2014). Die transkraniale Gleichstromstimulation kann auch Änderungen im menschlichen Gehirn bewirken, die implizites Lernen fördert (Nitsche et al., 2003). Auf die Occipitallappen angewandt, kann sie visuell-motorisches Lernen begünstigen (Antal et al., 2004).

#### **1.2.4. tDCS-Therapie und Rauchen**

tDCS –Therapie wird auch zur Rauchentwöhnung verwendet. Im Rahmen einer Studie wurden Raucher in zwei Fünf-Tage-Sitzungen mit tDCS (rechter DLPFC mit 2mA über 30 min.) stimuliert. Im Ergebnis konnte festgestellt werden, dass die Vertreter in der Verum-Gruppe nach dieser Behandlung wesentlich weniger Zigaretten konsumierten als die der Placebo-Gruppe. Dieser Effekt hielt bis zu vier Tage nach der Stimulation an (Fecteau et al., 2014). Demgegenüber stellte man in einer ähnlichen Studie fest, dass tDCS die Sucht der Raucher nicht reduziert (Xu et al., 2014). Im Rahmen einer weiteren Studie erhielten die Probanden zwei fünf Tage dauernde tDCS – Behandlungen (Stimulation der rechten DLPFC mit 2mA über 30 min.; Verum versus Placebo). Die Nikotinabhängigkeit, Zigarettenkonsum und Entscheidungsfindung wurden vor und nach jeder Sitzung überprüft. Für die Verum-Gruppe konnte eine signifikante Reduzierung der Anzahl gerauchter Zigaretten gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Dieser Effekt dauerte bis zu einigen Tagen nach der Behandlung an (Fecteau et al., 2014). Frühere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnisse (Fregni et al., 2008). Bei Nikotinentzug fehlt die unterstützende Plastizität (facilitatory plasticity) des Gehirns, unabhängig davon welche, die Plastizität bewirkende Therapie ist (tDCS oder PAS25), während, dem gegenüber, die hemmende Plastizität (inhibitory plasticity) weitgehend unverändert bleibt (Grundey et al. 2012).

### **1.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

#### **1.3.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stützt sich auf die Kernmagnetresonanz von Atomkernen mit ungerader Nukleonen Anzahl. In der klinischen Kernspintomographie verwendet man die Kerne von Wasserstoffatomen (Protonen; H<sup>+</sup>). Die positive Ladung jedes

Protonen bewegt sich mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um eigene Achse (Kernspin). Diese Rotation erzeugt ein magnetisches Feld, das als magnetisches Dipolmoment bezeichnet wird (Reiser et al., 2011).

Werden die magnetischen Dipole der Wasserstoffkerne in ein starkes Magnetfeld gebracht, so richtet sich das magnetische Dipolmoment entlang des Feldes aus. Die Ladung der Protonen in einem starken Magnetfeld rotiert dabei mit der sogenannten Larmorfrequenz (stoffspezifische Konstante multipliziert mit der Stärke des äußeren Magnetfeldes). Das eigentliche MR-Signal wird durch kurze elektromagnetische Hochfrequenz-Impulse erzeugt, die deutlich schwächer als das konstante starke äußere Magnetfeld sind. Nach Aussetzen des Impulses wird die aufgenommene Energie von den Protonen in Form eines magnetischen Impulses wieder abgegeben. Dieser wird in Empfangsspulen gemessen und mit Hilfe von Verstärkern und Computern für die Bildgebung weiterverarbeitet (Weishaupt et al., 2009).

In Abhängigkeit von den Relaxationszeiten für Magnetisierungen der untersuchten Gewebe werden zwei Vorgänge unterschieden:

- Die Zeitkonstante der Längsrelaxation oder Spin-Gitter-Relaxationzeit T1, während der die Protonen in die ursprüngliche Längsmagnetisierung unter Energieabgabe an die Umgebung zurückkehren beträgt 300-2000ms.
- Die Querrelaxation oder Spin-Spin-Relaxation erfolgt mit der Zeitkonstante T2 (30 – 150ms), dabei findet eine Desynchronisierung der Präzessionsbewegungen durch Spin-Spin-Interaktionen ohne Energieabgabe an die Umgebung statt.

Die Gewebeparameter (T1, T2, Wassergehalt) spielen eine wichtige Rolle bei der Erzeugung eines Bildkontrastes (Reiser et al., 2011).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine spezielle Anwendung der Magnetresonanztomographie, die nichtinvasiv ist, und es ermöglicht, Aussagen über die zerebrale Aktivierung aufgrund der intrinsischen Kontrasteigenschaften des Blutes zu treffen. Es handelt sich dabei um den sogenannten BOLD-Effekt („blood oxygen level dependent contrast“), dem der Oxygenierungsgrad des Blutes zu Grunde liegt (Schneider und Fink, 2007).

Der Sauerstoff wird im Blut durch das in den Erythrozyten (rote Blutkörperchen) vorhandene Protein Hämoglobin transportiert. Dabei geht das Hämoglobin mit dem Sauerstoff eine reversible chemische Bindung ein. Wenn Sauerstoff an Hämoglobin gebunden ist, so heißt es Oxyhämoglobin, andernfalls spricht man von Desoxyhämoglobin (Klinke et al., 2005).

Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins werden vor allem durch sein Eisenatom bestimmt. Die magnetischen Eigenschaften des Oxyhämoglobins unterscheiden sich praktisch

nicht von denen des umgebenden Hirngewebes. Demgegenüber ist Desoxyhämoglobin paramagnetisch und führt daher zu einer Reduzierung des MR-Signals.

Die meiste Energie, die für neuronale Aktivitäten gebraucht wird, wird im Ergebnis einer postsynaptischen Depolarisation verbraucht; ein geringerer Anteil für erzeugte Aktionspotentiale (Attwell et al., 2001). Der Energieaufwand ergibt sich daher aus der Informationsübertragung und ihrer postsynaptischen Integration. Die Zuführung der Substrate für den energetischen Stoffwechsel erhöht sich gemeinsam mit dem lokalen Blutfluss. Jedoch ist es nicht der erhöhte Energieverbrauch, welcher direkt eine Erhöhung des Blutflusses bewirkt (Attwell et al., 2002). Stattdessen scheint der erhöhte Blutfluss eine direkte Folge von Neurotransmitteraktionen zu sein und steht somit für lokale Signalübermittlung. Tatsächlich erhöht sich der Blutfluss über ein größeres Volumen und in größerem Ausmaße als dies notwendig wäre, um Sauerstoff und Glucose für die erhöhte Energieproduktion zu liefern. Folglich reduziert sich die Sauerstoffextraktion mit zunehmender neuronaler Aktivität. Dem entsprechend unterscheidet sich das Verhältnis von sauerstoffreichen und sauerstoffarmen Hämoglobin des Blutes in der Nähe von metabolisch aktiven Geweben vom dem untätiger Gewebe (Schneider und Fink, 2007). Hämoglobin, welches Sauerstoff transportiert (oxyHb) ist diamagnetisch und Hämoglobin ohne Sauerstoff (deoxyHb) ist im Vergleich zum Hirngewebe leicht paramagnetisch (Pauling et al., 1936). Gefäße, welche sauerstoffreiches arterielles Blut beinhalten verursachen demnach kleine oder keine Störungen des angelegten Magnetfeldes im umgebenden Gewebe, während Kapillaren und Venen, die sauerstoffarmes Blut führen, das Magnetfeld in ihrer näheren Umgebung stören (Ogawa et al., 1990; Turner et al., 1991). Die mikroskopischen Feld-Inhomogenitäten im Zusammenhang mit der Anwesenheit von deoxyHb führen zu destruktiven Interferenzen des Signals innerhalb des Gewebe-Voxel.

Der Kontrast, welcher bestimmt, was man sehen kann, hängt bei der MRT davon ab, wie er gewonnen wird. Werden zusätzlich Radiofrequenzen oder gepulste Gradienten im Magnetfeld verwendet und dabei die entsprechenden Zeitintervalle sorgfältig ausgewählt, ist es möglich, unterschiedliche Eigenschaften eines Gewebes herauszufiltern. Allgemein gilt, dass MRT die Verteilung des Wassers im Gehirn darstellen kann. Ein nützlicher Kontrast ergibt sich beim MRT jedoch nicht nur aus den räumlichen Variationen der Wasserdichte, sondern auch aus den nuklearen Prozessen der Relaxation. Die wichtigsten drei Relaxationszeiten sind die Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation  $T_1$ ), die Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxationszeit  $T_2$ ) und die Dephasierung durch zeitlich unveränderliche Magnetfeldinhomogenitäten ( $T_2^*$ ) (Matthews et al., 2004). Diese Relaxationszeiten beschreiben eine Zeitkonstante für die Rückkehr der Magnetisierung zu ihrem Gleichgewichtswert entsprechend dem statischen Magnetfeld des MRTs. Die Relaxationszeit  $T_2^*$  ist für das Verständnis des Kontrastes bei der MRT die wichtigste (Matthews et al., 2004).

Da die Sauerstoffextraktion mit erhöhtem Blutfluss in einer Region mit größerer neuronaler Aktivität fällt, erhöht sich dem entsprechend die T2\* Relaxationszeit und die Intensität des MRI-Signals steigt relativ zum Grundzustand. Änderungen des BOLD-Signals erhöhen sich linear mit der Stärke des Magnetfeldes des MRT-Scanners bei Blutgefäßen mit einem Radius größer 8 mm und quadratisch für kleinere Blutgefäße (Kennan et al., 1994; Jezzard et. al, 2003). Elektrophysiologisch korrelieren erhöhte BOLD-Signale deutlicher mit dem lokalen Feldpotential als mit neuronalen Feuerungsraten (Logothetis et al., 2001).

### 1.3.2. Ansätze der funktionellen Magnetresonanztomographie

FMRT wird zur Ortsbestimmung von Gehirnfunktionen sowie zur Entwicklung neuer Behandlungsverfahren eingesetzt (Matthews et al., 2004).

Zum Beispiel zur Lokalisierung von Gehirnfunktionen:

- Lateralisation von Sprachfunktionen bei chirurgischen Behandlungen von Epilepsie
- Lokalisierung des eloquenten (redegewandten) Kortex vor Operationen
- Lokalisierung spontaner Hirnaktivität (the ictal focus)
- Plastizität des Gehirns bei Verletzungen oder Krankheiten
- fMRT als Marker für pathologische Zustände
- Identifizierung vorklinischer Anzeichen von Krankheiten

Entwicklung neuer Behandlungsverfahren zum Beispiel in den Bereichen:

- Neurorehabilitation
- Schmerzkontrolle
- Identifizierung der biologischen Grundlagen für kognitive und Verhaltensänderungen
- Identifizierung genetischer Faktoren bei kognitiven Prozessen

Mit 7 Tesla MRTs kann man eine räumliche Auflösung von unter einem Millimeter für strukturelle und funktionale Darstellungen sowie für Abbildungen der Konnektivität erzielen (Heidemann et al., 2008).

Die Erkenntnis, dass es die quantitative MRT gestattet, die Dichten des Myelins und der Eisenionen im lebenden Gehirn zu bewerten, eröffnet neue Möglichkeiten für die Erforschung der Hirnfunktionen (Stüber et al., 2014). So gestattet es eine isotrope Auflösung von 300 µm bei strukturellen MRT-Bildern, dass jedes Voxel nur einige tausend pyramidale Neuronen enthält. In Gehirnbereichen mit säulenförmiger Struktur kann man davon ausgehen, dass viele dieser Neuronen gemeinschaftlich an Netzwerkaktivitäten beteiligt sind (Turner et al., 2014). In der Hirnforschung nutzt man fMRT u.a., um Korrelationen zwischen Verhaltensweisen und Gehirnregionen zu finden, Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Gehirnaktivität bei

unterschiedlichen Aufgaben festzustellen (Jonides et al., 2006; Henson, 2006) sowie psychologische Modelle bzw. Theorien zu testen (Brown und Braver, 2005). Gegenwärtig werden große Anstrengungen unternommen, um die funktionellen Verbindungen zwischen verschiedenen – nur wenige Millimeter großen – Gehirnregionen in großen Datenbasen der Neuro-Bildgebung zu sammeln (Tagliazucchi et al., 2016). Die Entschlüsselung dieses „funktionellen Connectoms“ kann durch ein besseres Verständnis der funktionellen Verbindungen des ruhenden Gehirns gefördert werden (Tagliazucchi et al., 2016). Eine Vielzahl neurologischer und psychologischer Erkrankungen lässt sich durch Abweichungen von einem gesunden Connectome verstehen (Fox et al., 2010; Kelly et al., 2012).

Mit Hilfe eines simultanen EEG-fMRT Verfahrens können Schwächen beider Methoden, die geringe räumliche Auflösung bei EEG und die geringe zeitliche Auflösung bei fMRT, deutlich verringert werden. Diese Herangehensweise gestattet es, die fMRT-Zeitreihensignale in jeder Gehirnregion in multiple Komponentensignale mit eindeutiger EEG-spektraler Zuordnung aufzulösen. Dies führte zu einer neuartigen Interpretation der spontanen Gehirnaktivität und der funktionalen Konnektivität im Gehirn (Zhongming, 2014).

Epileptische Netzwerke bei fokaler kortikaler Dysplasie konnten unter Verwendung einer Kombination von intrakranialer Elektroenzephalographie (EEG) und fMRT festgestellt werden. So ermittelt man, ob hinreichend viel Gewebe, welches epileptische Anfälle auslöst, chirurgisch entfernt wurde (Thornton, 2011).

### **1.3.3. Nachteile der funktionellen Magnetresonanztomographie**

Eine grundlegende Beschränkung der fMRT-Studien, besteht darin, dass die neurale Aktivität nur indirekt gemessen wird (Logothetis, 2008). Die gemessenen Signale können durch nicht-neurale Beiträge von Fluktuationen der Atmung und des Herzschlages (Glover et al., 2000; Birn et al., 2006; Shmueli et al., 2007) sowie unwillkürliche Kopfbewegungen (Power et al., 2012; Van Dijk et al., 2012), die sämtlich schwer korrigierbar sind, verfälscht werden. Eine weitere Schwachstelle der fMRT-Signale besteht darin, dass die BOLD-Reaktionen ihren Ursprung in einer Vielzahl verschiedener neuronaler Prozesse haben können, welche simultan, sequentiell oder periodisch auftreten und entlang individueller neuraler Wege wandern (Logothetis, 2003; Douglas und Martin, 2004).

Ein weiterer Nachteil der fMRT ist, dass im Gehirn nur ein „Ersatzsignal“ gemessen werden kann. Anstelle von gezielter Nervenzellaktivität werden lediglich Durchblutungsänderungen in

bestimmten Hirnregionen erfasst. Zudem können mit dieser Methode keine Signale einzelner Nervenzellen abgeleitet werden. Sie dient eher der Erfassung neuronaler Massenaktivität (DPZ, 2017; Logothetis, 2008).

#### **1.3.4. Funktionelle Bildgebung bei Rauchern**

Analysen der neuronalen Aktivität von Rauchern zeigten deutlich höhere BOLD-Werte während der Präsentation von auf Zigaretten bezogenen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in den folgenden Gehirnbereichen: visueller Kortex in den Occipitallappen, hintere Parietallappen und niedere Temporallappen, dorsales Striatum, Gyrus cinguli, dorso-lateraler präfrontaler Kortex und Insula (Versace et al., 2011):

- visueller Kortex: Die deutlichsten Aktivierungen bei tabak-assoziierten gegenüber neutralen Bildern zeigten sich beidseitig im Cuneus, im inferioren Anteil der Parietallappen und im Gyrus temporalis medius.
- Daneben zeigten sich im dorsalem Striatum (rechter Caudatus-Kopf), im linken anterioren und posterioren Gyrus cinguli, im linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex (Gyrus frontalis medius und superior) sowie in der linken Insula relevante Aktivierungen bei tabak-assoziierten gegenüber neutralen Bildern
- Keine bzw. nur geringe Unterschiede in den BOLD-Reaktionen auf tabak-assoziierte Bilder fanden sich bei der Amygdala und dem ventralen Striatum.

FMRT-Studien haben gezeigt, dass bei der Präsentation von tabak-assoziierten Bildern Gehirnregionen aktiviert werden, die mit Dopamin-abhängigen Prozessen in mehreren kortikalen und subkortikalen limbischen Regionen in Zusammenhang stehen (Due et al., 2002).

Die Auswertung der Reaktion auf tabak-assoziierte Bildsequenzen mittels fMRT zeigte positive Korrelationen bezüglich abstinenzinduzierter Änderungen des Suchtverhaltens mit der Aktivität in den folgenden Hirnregionen: linker Gyrus frontalis inferior, linker vACC, und bilateraler Gyrus frontalis medius (McClernon et al., 2008).

In einer weiteren Studie wurden mit Hilfe von fMRT erhöhte BOLD-Reaktionen bei rauch-assoziierten Stimuli gegenüber neutralen Stimuli zusätzlich in folgenden Gehirnregionen festgestellt: Amygdala, ventrales Striatum, Thalamus und Hippocampus (Franklin et al., 2007). Die Veränderungen im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und im hinteren

cingulären Kortex (PCC) korrelierten positiv mit subjektiver Abhängigkeit (Franklin et al., 2007). Die selektive Aktivierung dieser wichtigen neuronalen Regionen, deutet darauf hin, dass sie als ein Kreislauf zur Verstärkung des Gedächtnisses verstanden werden könnten (Phan et al., 2005). Die Aktivierung dieses Kreislaufes, welcher auch während Konditionierungsprozessen aktiviert ist, lässt darauf schließen, dass dieser eine Rolle bei der Tabakabhängigkeit spielen kann. Die Wechselwirkung mit Regionen, die mit Belohnungen assoziiert sind (u.a. orbitofrontaler Kortex, Striatum), Regionen, die mit kognitiver Kontrolle assoziiert sind (u.a. dorso-lateraler präfrontaler Kortex, mediale präfrontale Areale) und Regionen, welche die Erwartung von Stimuli sowie der Aufmerksamkeitsprozesse unterstützen (z.B. DLPFC und posteriorer Gyrus cinguli) können zur subjektiven Erfahrung einer Abhängigkeit führen (Grant et al., 1996). Die Reaktionen im DLPFC korrelieren mit Reiz-assozierten Craving (Franklin et al., 2007).

Bei tabakabhängigen Personen rufen mit dem Rauchen assoziierte Hinweise (Bilder) eine Erhöhung der Aktivität in Gehirnregionen hervor, die mit der Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis, den Emotionen und der Motivation verbunden sind (Smolka et al., 2006). In Übereinstimmung mit der Incentive Sensitization Theory fand man in fMRT-Studien, in denen Raucher und eine Kontrollgruppe von Nichtrauchern mit für das Rauchen relevanten Bildern konfrontiert wurden, dass sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern die Aktivitäten in den mesolimbischen Strukturen (einschl. Amygdala, Hippocampus, Area tegmentalis ventralis (VTA), Thalamus und präfrontaler Kortex) sowie in den Systemen, die die Aufmerksamkeit steuern (parietaler and präfrontaler Kortex, Gyrus fusiformis), erhöhten (Due et al., 2002).

Bei stärkerer Nikotinabhängigkeit (nach FTND) ergaben sich höhere BOLD-Reaktionen in Gehirnregionen, die in die Zuordnung der Aufmerksamkeit, der motorischen Vorbereitung und der bildlichen Vorstellung einbezogen sind. Die Stärke der Nikotinabhängigkeit und das Craving bei tabak-assozierten Bildern wirken sich jedoch unterschiedlich auf die Aktivierungen im Gehirn aus (Smolka et al., 2006).

Eine stärkere Aktivierung der Region ventrales Striatum/Nukleus accumbens (VS/NAcc) zeigte sich bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern bei der Präsentation tabak-assoziierter Bilder (David, 2005).

## 2. Fragestellungen und Hypothesen

Die funktionelle Bildgebung findet bei der Hirnforschung seit langem ihre Anwendung. Unter anderem nutzt man fMRT um suchst-assoziierte Gehirnareale zu erforschen. Eine relativ neue Behandlungsmöglichkeit in der Suchtmedizin ist die nichtinvasive Hirnstimulation. Am häufigsten wird die transkranielle Magnetstimulation (TMS) verwendet. Dagegen wird transkranielle elektrische Stimulation einschließlich transkranielle Gleichstromstimulation erst seit kurzem eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen der Hirnaktivität infolge der transkraniellen Gleichstromstimulation bei Tabakabhängigkeit mit Hilfe von Magnetresonanztomographie dargestellt.

### **Fragestellungen:**

1. Gibt es Unterschiede in den hämodynamischen Reaktionen bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern bei allen Probanden (Verum- und Placebo-Gruppe) vor der Therapie?
2. Welche Hirnregionen wurden durch die transkranielle Gleichstromstimulation in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die nur eine Verhaltenstherapie bekommen hat, bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie aktiviert?
3. Wie ändert sich der Anteil der Probanden, die das Rauchen aufgeben, durch die tDCS-Therapie?
4. Welche Hirnregionen wurden nach der Therapie bei den Probanden, die mit dem Rauchen aufhörten (in der Placebo-Gruppe und der Verum Gruppe) bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern aktiviert?
  - Gibt es Unterschiede vor und nach der Therapie in den beiden Gruppen?
  - Gibt es Unterschiede zwischen Verum-Gruppe und Placebo Gruppe?

## Hypothesen:

1. Bei nicht therapierten Rauchern werden bei der Präsentation von den Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern Gehirnbereiche, die unter anderem die Aufmerksamkeit und Konzentration beeinflussen (Versace et al., 2011).
2. Die hämodynamischen Reaktionen von Placebo – und Verum-Gruppe nach der Therapie unterscheiden sich unter anderem in den Bereichen, die durch tDCS direkt beeinflusst wurden wie Regionen des dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC)
3. Wenn man zusätzlich zu einer Verhaltenstherapie noch eine vorausgehende tDCS-Therapie einsetzt, erhöht sich der Anteil der Probanden, die das Rauchen aufgeben.
4. Die tDCS-Therapie beeinflusst nicht nur die unmittelbar an die Elektroden angrenzenden Gehirnregionen sondern auch weiter entfernte Gebiete (Clemens et al., 2014; Ellison et al., 2014; Weber et al., 2014).

### 3. Methoden

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt. Die Studienteilnehmer wurden per Zeitungsanzeige, Anzeige auf der Internetseite der Tabakambulanz und durch Aushänge in Schaukästen der Psychiatrischen Klinik für Psychiatrie der LMU angeworben. Jeder Proband wurde mündlich und schriftlich bezüglich der geplanten Untersuchungen aufgeklärt. Dazu wurde eine entsprechende Patienteninformation und Einverständniserklärung verwendet. Die Probanden mussten selbst einsichts- und zustimmungsfähig sein. Die Einverständniserklärung konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Studienteilnehmer erhielten keine Aufwandsentschädigung. Die üblichen Therapiegebühren wurden Ihnen erlassen.

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie.

#### 3.1. Beschreibung der Stichprobe

Die Studie umfasst die Untersuchung von 48 Rauchern (22 Frauen, 26 Männer). Es wurden vor Therapiebeginn 48 Raucher untersucht.

Nachstehende Einschlusskriterien wurden eingehalten:

- Volljährigkeit
- Raucher seit >1Jahr, >10 Zig./Tag
- CO>10ppm; Messung in der Expirationsluft mittels Mikro-Smokerlyzer (Bedfont Scientific Ltd.)
- Quantifizierung der Nikotinabhängigkeit mittels Fagerström-Test
- Es sollte mindestens 3 Monate vor Studienbeginn kein Aufhörversuch oder keine medikamentöse Therapie zur Rauchentwöhnung stattgefunden haben.
- Einwilligungsfähigkeit

Zu den Ausschlusskriterien für die Probanden gehörten Folgende:

- akute psychiatrische Erkrankungen nach ICD-10/DSM-IV
- Bestehen einer Betreuung
- Bestehende Schwangerschaft
- Verhütungsmethode mit Pearl-Index >1
- akute Suizidalität
- Platzangst und Tätowierungen
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch zum Zeitpunkt der Studie

- Schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese
- Hinweise auf strukturelle Schädigung des Gehirns
- Schwere neurologische Erkrankungen (wie Diskusprolaps in den letzten 6 Monaten, Polyneuropathien, Parkinson-Syndrom, Epilepsie, Demenz, systemische neurologische Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall in der Anamnese, wiederholte zerebrale Ischämien mit einer stufenweisen Verschlechterung, erhöhter Hirndruck, Normaldruckhydrozephalus)
- Schwere internistische Erkrankungen (wie manifeste arterielle Hypertonie, schwere Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, respiratorische Insuffizienz)
- Elektronische oder metallische Implantate
- Maligne Erkrankungen jeglicher Art, auch in der Vorgeschichte
- Schwere aktive Infektionskrankheiten
- Chronische und systemische Hauterkrankungen
- Knochenerkrankungen (wie M. Paget, Osteoporose mit Spontanfrakturen, frische Frakturen).

Zum Ausschluss einer Schwangerschaft wurde bei weiblichen Probandinnen vor Aufnahme in die Studienpopulation ein Schwangerschaftstest gemacht.

Ein Teil der fMRT Daten war qualitativ nicht auswertbar (z.B. infolge von Kopfbewegungen der Probanden bei den Messungen). So konnten insgesamt 41 der vor der Therapie durchgeführten Messungen ausgewertet werden. Die Probanden waren zwischen 22 und 76 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 52,76 Jahre (SD=12,42). 5 (12%) Probanden waren Linkshänder, 36 (88%) Probanden waren Rechtshänder (Edinburgh Fragebogen zur Händigkeit; (Oldfield RC, 1971). Etwas mehr als die Hälfte 21 (51,2%) der Probanden waren Frauen, 20 (48,8%) Männer (siehe Tabelle 3-1).

<b>Kriterium</b>	<b>N=41</b>	<b>100%</b>
<b>Geschlecht</b>		
männlich	20	48,8
weiblich	21	52,2
<b>Händigkeit</b>		
links	5	12
rechts	36	88

Tabelle 3-1: Probandenkollektiv nach Geschlecht und Händigkeit  
Abkürzungen: N: Anzahl der Probanden

10 (24%) Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 13 (32%) Probanden erreichten die Mittlere Reife, 6 (15%) Probanden hatten Abitur, 4 (10%) Probanden hatten eine Lehre abgeschlossen, 7 (17%) Probanden hatten studiert, 1 (2%) Proband machte keine Angaben (siehe Abbildung 3-1).

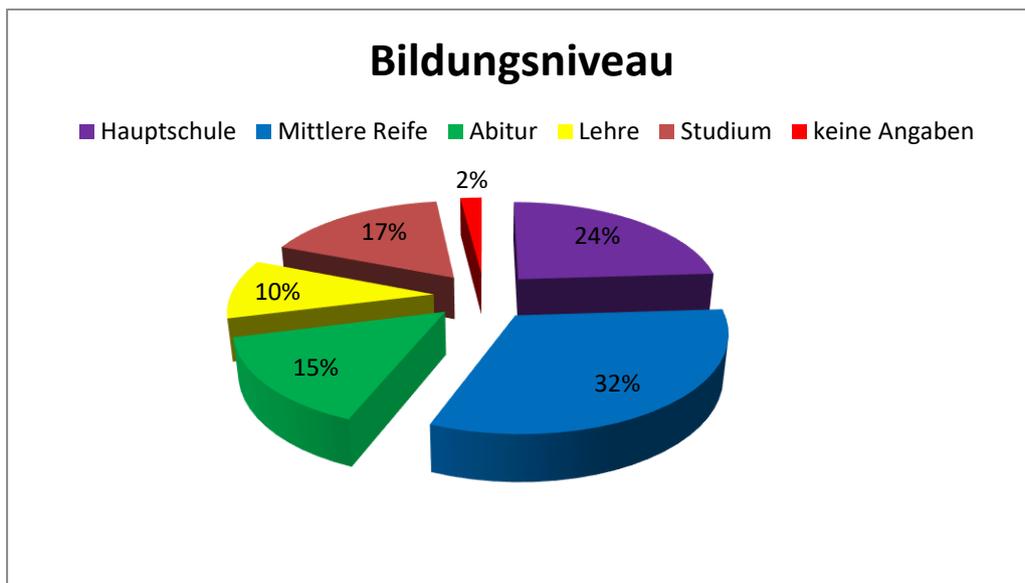


Abbildung 3-1: Bildungsniveau der Probanden

Die Raucher wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt; in eine Placebo- und eine Verum-Gruppe. Das mittlere Alter der 21 Probanden der Verum-Gruppe betrug 49,38 Jahre (SD 12,90). Bei den 20 Probanden der Placebo-Gruppe war das durchschnittliche Alter etwas höher und betrug 56,30 Jahre (SD 11,13).

Aufgrund des Ausscheidens einiger Probanden aus der Studie und Nichterscheinen einiger Probanden zur zweiten Messung konnten nach der Therapie 31 Untersuchungen durchgeführt werden.

	Verum-Gruppe			Placebo-Gruppe			p-Wert
	MW	SD	N	MW	SD	N	
Alter	49,38	12,90	21	56,30	11,13	20	0,074
FTND	5,10	1,57	21	5,45	1,82	20	0,508
QSU_1	2,81	0,99	20	2,58	0,58	17	0,404
QSU_2	1,35	0,32	16	1,89	0,89	16	0,036

Tabelle 3-2: Beschreibung der Stichprobe nach Alter und Beantwortung der Fragebögen.

Abkürzungen: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Anzahl der Probanden.

Es zeigte sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsniveau.

Die Placebo-Gruppe bestand aus 13 Probanden, mit denen sowohl am Anfang als auch am Ende des Kurses jeweils eine Messung durchgeführt und ausgewertet wurde. Darunter waren 7 Probanden, die rauchfrei geworden sind und 6 Probanden, die weiter rauchten. Die Verfügbarkeit und Qualität der Messdaten ließ es bei insgesamt 18 der Probanden der Verum-Gruppe zu, dass diese sowohl am Anfang und als auch am Ende des Kurses ausgewertet werden konnten. Davon wurden 12 Probanden rauchfrei; 6 Probanden rauchten weiter.

Gruppe	Gesamt		Verum		Placebo	
	N	%	N	%	N	%
Probanden vor der Therapie	48	100	24	100	24	100
Probanden nach der Therapie	31	65	18	75	13	54
Anzahl der auswertbaren Probanden vor der Therapie	41	84	21	88	20	83
Anzahl der auswertbaren Probanden vor und nach der Therapie	31	65	18	75	13	64
Anzahl der auswertbaren Probanden, die aufgehört haben zu rauchen, vor und nach der Therapie	19	40	12	50	7	29

Tabelle 3-3: Anzahl der Probanden

## **3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)**

MRT ist eine Technik, die in der klinischen Praxis allgemein genutzt wird, um strukturelle Anomalitäten zu untersuchen. Das Verfahren stützt sich auf verschiedene magnetische Eigenschaften des Wasserstoffions in verschiedenen Geweben und ohne Radioaktivität auskommt. Obwohl sie in einer ganzen Reihe klinischer Situationen nützlich sind, eignen sich standardmäßige MRT-Bilder nicht, Aussagen zu Funktionen zu machen. Es gibt viele klinische Zustände, wie z.B. die primäre Dysmenorrhö, bei denen das Organ strukturell normal erscheint, jedoch die Symptome mit seiner Funktion zusammenhängen. Bisher kam die beste Beurteilung der Funktion vom subjektiven Bericht des Patienten selbst. Allerdings ergab sich aus der Beobachtung der BOLD-Reaktion im Jahre 1990 der Beginn einer neuen Ära funktioneller Bildgebung (Ogawa et al., 1990; Turner et al, 1991). Als BOLD-Kontrast (blood-oxygen-level dependent) bezeichnet man in der Magnetresonanztomographie (MRT) die Abhängigkeit des (Bild-)Signals vom Sauerstoffgehalt in den roten Blutkörperchen.

### **3.2.1. Ablauf der Untersuchung**

Die fMRT-Aufnahmen für diese Studie fanden im Institut für Klinische Radiologie Campus Innenstadt der LMU statt. Es waren pro Proband eine Untersuchung vor dem Kursbeginn und eine nach dem Kurs vorgesehen. Vor jeder fMRT Untersuchung wurden die Probanden über den Ablauf der fMRT-Aufnahmen aufgeklärt. Die Probanden wurden in einer möglichst bequemen Position auf der MRT-Liege gelagert. Ihre Köpfe wurden gemeinsam mit einem Kopfhörer zur Unterdrückung der MRT-Geräusche in der Spule fixiert, um Kopfbewegungen zu verhindern.

Im Verlaufe der Sitzungen wurden den Probanden Bilder mit und ohne Bezug zum Rauchen in pseudorandomisierter Reihenfolge auf einem Bildschirm in etwa 2 m Entfernung über eine Spiegelvorrichtung auf der Spule gezeigt, welche sie sich aufmerksam ansehen sollten. Zur Verfügung standen insgesamt 36 verschiedene Bilder mit Bezug zum Rauchen und 15 verschiedene neutrale Bilder. Die Bilder wurden für jeweils 1s abwechselnd in Blöcken von 20 s (neutrale Bilder) und 40 s (Bilder mit Bezug zum Rauchen) auf dem Bildschirm präsentiert. Beim ersten Block insgesamt 25 Bilder gezeigt wurden, von denen jedoch die ersten beiden Bilder aus technischen Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Innerhalb jedes Blockes wurde eine pseudorandomisierte Abfolge der Bilder mit Hilfe des Programms PsychoPy ermittelt. Jede Sitzung begann jeweils mit einem Block neutraler Bilder. Insgesamt beinhaltete jede Sitzung 5 Blöcke mit neutralen Bildern und 4 Blöcke rauch-assoziiertes

Bildern. Die gesamte Untersuchung dauerte (zusammen mit anderen Sequenzen) etwa 45 Minuten.

Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5	Block 6	Block 7	Block 8	Block 9
„neutral“	„rauchen“	„neutral“	„rauchen“	„neutral“	„rauchen“	„neutral“	„rauchen“	„neutral“
25 s	40 s	20 s						

Abbildung 3-2: Bilderabfolge während einer Sitzung

### 3.2.2. fMRT-Aufnahmeparameter

Die Aufnahme der BOLD-Reaktionen erfolgte mit einem Philips 3 Tesla, Repetitionszeit (Zeit zwischen zwei Anregungen) TR=2000 ms, Messzeit pro Schicht 80 ms, Anzahl der Schichten 25, Anzahl der Messzeitpunkte des Experiments 265, Schichtdicke 4,15.

### 3.2.3. Auswertung der fMRT-Daten

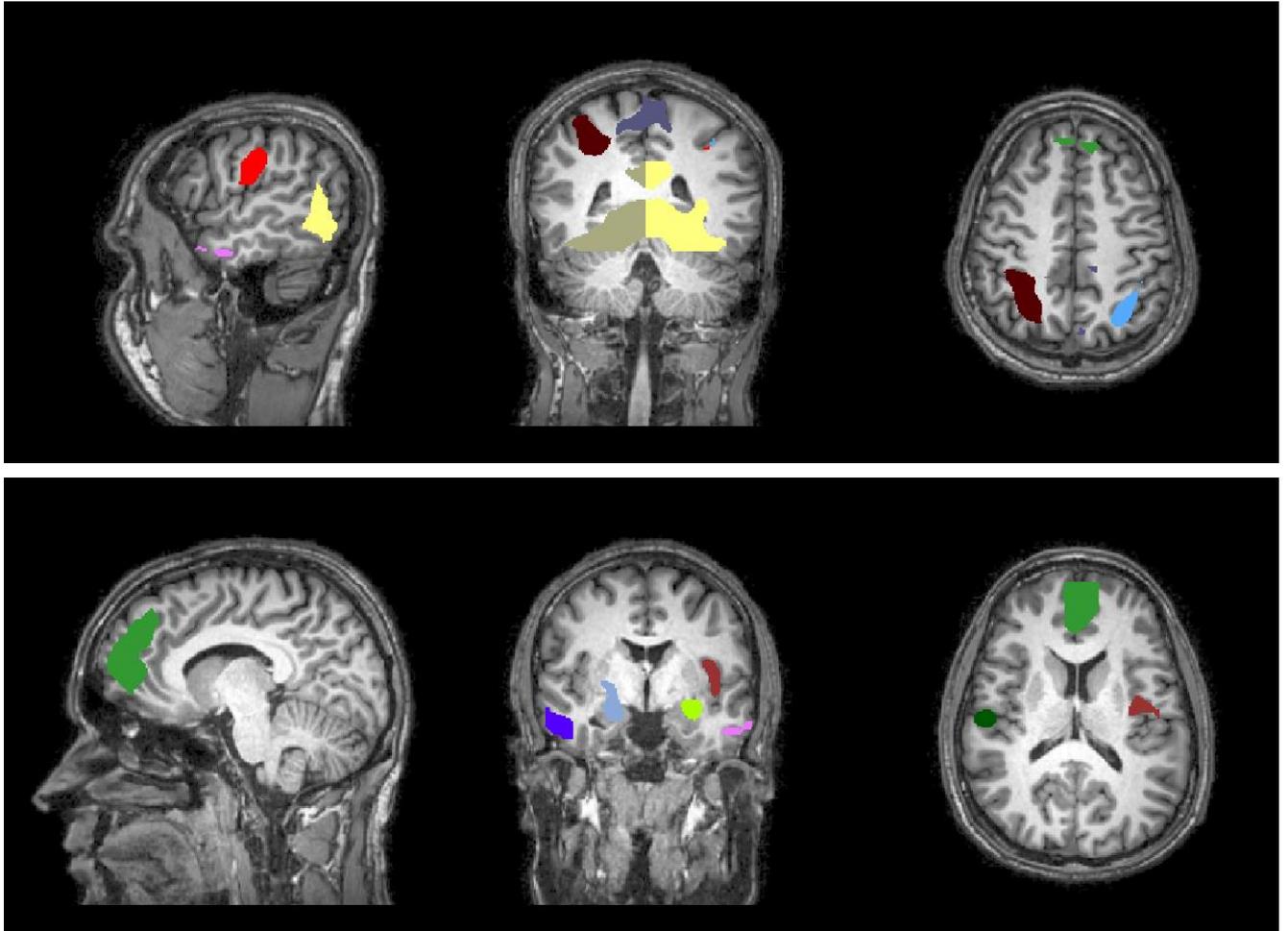
Für die weitere Verarbeitung der Daten kam die Software Brain Voyager 2.4 (Brain Innovation, Maastricht) zum Einsatz. Bei den funktionellen Daten wurden die ersten zwei Bilder aufgrund des T1-Sättigungs-Effekts aus der Analyse ausgeschlossen, so dass von den jeweils 265 Messzeitpunkten 263 weiterverwendet wurden. Die 3D-Bewegungskorrektur erfolgte durch trilineare Interpolation mit einem reduzierten Datensatz. Die zeitliche Glättung erfolgte mit einem High-Pass Filter.

Die anatomischen Daten wurden im Brain Voyager analysiert und die jeweilige Kopflage korrigiert. Um die unterschiedlichen Gehirne vergleichbar zu machen, nutzt man die Talairachtransformation. Durch manuelle Markierung von Referenzpunkten und Ausrichtung entlang definierter Achsen erfolgt die Anpassung der anatomischen Aufnahmen an das Talairachkoordinatensystem. Es schloss sich eine Überlagerung der funktionellen und der anatomischen Daten an. Mit Hilfe des General Linear Models (GLM) wurde eine statistische Analyse der Daten durchgeführt. Dazu erstellte man zunächst ein Protokoll, in dem zwei Prädiktoren (Bilder mit bzw. ohne Bezug zum Rauchen) definiert und anschließend deren Zusammenhang mit der BOLD-Reaktion analysiert wurden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden Vergleiche vorgestellt, welche geeignet erscheinen, die Effekte der tDCS-Therapie zu beurteilen:

- Unterschiede der hämodynamischen Reaktionen der Probanden auf rauch-assoziierte Bilder gegenüber neutralen Bildern vor der Therapie
- Vergleich der Probanden der Verum-Gruppen mit der Placebo-Gruppe bezüglich ihrer hämodynamischen Reaktionen auf rauch-assoziierte Bilder gegenüber neutralen Bildern nach der Therapie
- Unterschiede der hämodynamischen Reaktionen auf rauch-assoziierte Bilder gegenüber neutralen Bildern für die Placebo-Gruppe vor und nach der Therapie
- Unterschiede der hämodynamischen Reaktionen auf rauch-assoziierte Bilder gegenüber neutralen Bildern für die Verum-Gruppe vor und nach der Therapie
- Vergleich der Unterschiede der hämodynamischen Reaktionen auf rauch-assoziierte Bilder gegenüber neutralen Bildern zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe für Probanden, die das Rauchen nach der Therapie einstellten, darunter:
  - BOLD-Reaktionen bei rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern für die Placebo-Gruppe
  - BOLD-Reaktionen bei rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern für die Verum-Gruppe
  - Unterschiede der BOLD-Reaktionen bei rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe

Um die BOLD-Reaktionen in verschiedenen Hirnregionen zu quantifizieren, wurde eine Region of Interest (ROI) - Analyse durchgeführt. Manuell als ROIs ausgewählt, wurden Gehirnbereiche, die in Auswertung der Unterschiede in den BOLD-Reaktionen für rauch-assoziierten Bilder gegenüber neutralen Bildern (Random effects analysis,  $p < 0,05$ ; T:2-8) für Probanden vor und nach der Therapie signifikante Mehraktivierungen aufwiesen. Dem entsprechend wurden folgende ROIs festgelegt: Gyrus frontalis superior/medialis/inferior, anteriorer cingulärer Kortex, Nucleus Lentiformis, Gl. Pallium, Amygdala, Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis superior/medialis, Precuneus, Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis, Kleinhirn, Thalamus, Gyrus postcentralis, Inselregion (s. Abbildung 3-3).



- |          |  |          |  |
|----------|--|----------|--|
| <b>A</b> | Gyrus frontalis superior/medialis/anteriorer cingulärer Kortex; rechts u. links      | <b>B</b> | Insel; links   |
| <b>C</b> | Ncl. lentiformis/Gl. Pallidus / Amygdala; rechts                                     | <b>D</b> | Gyrus postcentralis; rechts  |
| <b>E</b> | Gyrus parahippocampalis/Amygdala; links  | <b>F</b> | Gyrus postcentralis; links   |
| <b>G</b> | Gyrus temporalis superior/medialis /Gyrus frontalis inferior; rechts                 | <b>H</b> | Lobulus paracentralis/Precuneus rechts /Gyrus postcentralis links            |
| <b>I</b> | Gyrus temporalis superior/medialis /Gyrus fusiformis/Gyrus frontalis inferior; links | <b>J</b> | Lobulus parietalis superior/inferior/Precuneus; links                        |
| <b>K</b> | Lobulus parietalis inferior/Precuneus; rechts  | <b>L</b> | Precuneus/Cuneus/Gyrus lingualis/Gyrus fusiformis/Kleinhirn/Thalamus; rechts |
| <b>M</b> | Precuneus/Cuneus/Gyrus lingualis/Gyrus fusiformis/Kleinhirn/Thalamus; links          |          |  |

Abbildung 3-3: Regions of Interest (ROIs)

Für jeden Probanden wurde Anhand von vordefinierten Hirnregionen die Anzahl der signifikanten Voxel unter der Bedingung rauch-assoziierte Bilder minus neutrale Bilder bestimmt. Es wurden grundsätzlich nur ROIs berücksichtigt, die mehr als 30 Voxel hatten.

### **3.3. Statistische Analyse**

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS in der Version 21.0 für Windows berechnet. Die Zusammenhänge zwischen der neuronalen Aktivität in den verschiedenen Hirnregionen und dem Fagerström-Test (FTND) sowie dem Questionnaire on Smoking Urges (QSU) wurden mit der Korrelation nach Pearson ermittelt. Durch Einbeziehung des FTND-Tests sollte erkennbar werden, ob ein Zusammenhang zwischen den BOLD-Aktivierungen in verschiedenen Hirnregionen und der körperlichen Abhängigkeit von Rauchern besteht. Durch die Verwendung des QSU-Tests vor und nach der Therapie sollte ermittelt werden, ob es einen Einfluss des Rauchverlangens bzw. der Erwartung einer Erleichterung von Nikotinentzugserscheinungen auf die gemessenen neuronalen Aktivitäten hat.

Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben wurden demografische Unterschiede und Bildungsniveau zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe auf Signifikanz geprüft. D. h., dass die Mittelwerte dieser Gruppen miteinander verglichen und deren Unterschiede auf Signifikanz geprüft werden.

Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe für die Probanden, die aufgehört hatten zu rauchen, wurde mittels eines nichtparametrischen Tests geprüft. Dabei wurde der Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben benutzt. Mit Hilfe dieses Tests wurde für bestimmte Hirnregionen sowohl vor als auch nach der Therapie überprüft, ob es signifikante Unterschiede der BOLD-Reaktionen zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe gab.

Für die abhängigen Stichproben des Probandenkollektivs der rauchfreien Gruppe (Verum und Placebo) wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede der BOLD-Reaktionen vor und nach der Therapie zum einen in der Verum-Gruppe und zum anderem in der Placebo-Gruppe vorhanden sind. Die beiden Tests basieren auf einem Vergleich von Rangunterschieden.

### **3.4. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Im Rahmen dieser Studie wurde für die tDCS-Stimulation ein DC-Stimulator MC (Fa. neuroConn GmbH, Ilmenau) verwendet. Es handelt sich um eine mikroprozessorgesteuerte Konstant-Stromquelle mit bis zu 16 frei programmierbaren unabhängigen Kanälen, mit einer maximalen Stromstärke von bis zu 5mA und einer maximalen Stimulationsdauer von bis zu 30 Minuten. In der aktuellen Studie wurde ein kontinuierlicher Stromfluss (2mA) für 20 Minuten durch an die Kopfhaut platzierte, mit Gummibändern befestigte Schwammelektroden (35cm<sup>2</sup>) übertragen. Als Kontaktmittel wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet. Die Anode wurde über dem linken dorso-lateralen Kortex platziert, die Kathode über dem rechten temporalen Kortex.

In der Studie sind insgesamt 5 Kurse mit bis zu 12 Probanden pro Kurs erfolgt. Die Kursteilnehmer wurden gleichzeitig über 7 Wochen 7-mal stimuliert. Jeder Proband wurde per Zufallsprinzip einer Placebo- oder Verum-Behandlung zugeordnet.

### **3.5. Verhaltenstherapie**

Im Anschluss jede Stimulation fand eine Sitzung des standardisierten Rauchfrei Programms statt. Sie richtet sich nach dem zertifizierten „Rauchfrei Programm“ des Institutes für Therapieforschung (IFT) (Kröger et al., 2007). Die Verhaltenstherapie lief über 7 Wochen, 90 Minuten pro Sitzung, einmal die Woche. Außerdem fanden zwei individuelle Telefontermine von jeweils 10 Minuten statt.

Die Behandlung gliederte sich in drei Phasen: in der ersten Phase steht die Motivationsbildung mit dem Ziel, die Entscheidung für den Rauchstopp zu treffen, im Mittelpunkt. In der zweiten Phase wird der Ausstieg durch die konkrete Planung des rauchfreien Lebens vorbereitet. Der Stabilisierung der Veränderung dient der dritte Behandlungsabschnitt (Kröger et al., 2007).

- Inhaltlicher Ablauf:

- 1. Kurstermin: Rauchen und rauchfreies Leben
  - 2. Kurstermin: Die Ambivalenz des Rauchers
  - 3. Kurstermin: Denkfehler und Alternativen
  - 4. Kurstermin: Vorbereitung der Rauchstopps
- RAUCHSTOPP**
- 5. Kurstermin: Erfahrungen mit dem Rauchstopp
  - 6. Kurstermin: Identität als rauchfreie Person
  - 1. Telefontermin: individuelle Telefonbetreuung

- 2. Telefontermin: individuelle Telefonbetreuung
- 7. Kurstermin: Zukunftsplanung

### **3.6. Fragebögen**

Edinburgh Handedness Test: Test zur Erfassung der Links- oder Rechtshändigkeit zur Bewertung der dominanten Hemisphäre;

Fagerström-Test: Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Nikotinabhängigkeit;

Questionnaire on Smoking Urges (Tiffany et al., 1991) (ins Deutsche: Müller et al., 2001) zur Messung des Craving/Rauchverlangen.

### **3.7. Zusatzuntersuchungen**

Als Zusatzuntersuchungen wurden vor Beginn der Stimulation und zu vier follow up-Terminen (1, 3, 6 und 12 Monate) der Cotininwert (Abbauprodukt von Nikotin) im Mundspeichel der Probanden gemessen, sowie der Kohlenmonoxid Gehalt in der Ausatemluft mittels Mikro-Smokerlyzer (Bedfont Scientific Ltd.).

Außerdem wurde nach Abschluss jeder tDCS-Behandlung von den Probanden ein Comfort Rating Questionnaire (CRQ) zur Erfassung den Nebenwirkungen der tDCS ausgefüllt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung**

#### **4.1.1. Hämodynamische Reaktionen vor der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Der Vergleich der hämodynamischen Reaktionen bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen zu neutralen Bildern vor der Therapie zeigte vor allem größere Aktivierungen im Gyrus frontalis superior und medialis (BA 9/10), Gyrus temporalis medialis, Gyrus fusiformis (BA 19), Gyrus parahippocampalis (BA 27), Gyrus occipitalis medialis (BA 18), Cuneus, Gyrus lingualis (BA 18), Gyrus occipitalis inferior (BA 19), Gyrus Cinguli und Declive. Demgegenüber zeigte sich eine Zunahme der BOLD-Reaktionen bei der Präsentation von neutralen Bildern im Vergleich zu rauch-assoziierten Bildern im Frontallappen (Gyrus frontalis superior, medialis und inferior (BA 6, 9, 46)), Insula, Gyrus Cinguli (BA 32), Gyrus temporalis superior und inferior, Parietallappen (Gyrus supramarginalis), Basalganglien (Putamen, Nucleus Lentiformis) (siehe nachfolgende Tabellen und Abbildung):

**Zunahme der BOLD-Reaktionen bei Präsentationen von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern vor der Therapie**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T- Wert	max. T- Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen/Parietallappen/Insula</b>								
Gyrus praecentralis/ Gyrus postcentralis	1/3/4	L	3.439	4.374	518	-62	-13	25
Gyrus frontalis superior/ Gyrus frontalis medialis	9/10	L	3.326	4.002	2402	-4	59	22
Insula	13	R	3.093	3.337	34	36	-15	17
<b>Parietallappen</b>								
Gyrus postcentralis	3/4	R	3.192	3.723	280	53	-17	28
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus fusiformis /Gyrus parahippocampalis	37	L	2.992	4.896	1864	-25	-39	-13
Gyrus fusiformis	19	R	4.197	6.176	8888	38	-65	-11
Gyrus parahippocampalis	27	R	3.116	3.380	257	25	-32	-6
<b>Occipitallappen</b>								
Gyrus occipitalis medialis/ Cuneus	18	L	3.656	4.731	1578	-17	-87	19
Gyrus occipitalis medialis/ Gyrus lingualis/Cuneus	17/18	R	4.215	7.134	5107	17	-82	14
Gyrus lingualis		R	4.491	8.944	11897	24	-77	6
Gyrus lingualis	18	L	4.939	8.015	13972	-20	-73	-11
Gyrus occipitalis inferior	19	L	4.912	7.049	6377	-37	-76	-4
Gyrus lingualis	18	L	5.513	9.675	23659	-5	-82	-8
<b>Gyrus Cinguli</b>								
	23	I	3.114	3.317	85	1	-22	29
	29/30	L	3.487	5.359	11205	-5	-53	8
	30/31	L	3.168	3.606	833	-7	-66	15
	29/30	R	3.345	3.990	2690	8	-50	5
<b>Kleinhirn</b>								
Cerebellum/Declive		R	4.106	6.674	9941	30	-57	-13
Cerebellum/Declive/ Gyrus fusiformis		L	4.203	7.544	20864	-28	-61	-10

Tabelle 4-1 Zunahme der BOLD-Reaktionen bei Präsentationen von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern vor der Therapie (Random effects analysis; q(FDR)<0.05; p<0.005301; T:2.99-8)

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären;  
Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des  
entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

**Zunahme der BOLD-Reaktionen bei Präsentationen von neutralen Bildern im Vergleich zu rauch-assoziierten Bildern vor der Therapie**

Hirnregion	BA	Seite	Ø	max.	Größe	Talairach-Koordinate		
			T- Wert	T- Wert		x	y	z
<b>Frontallappen/Insula</b>								
Gyrus frontalis medialis/ Gyrus frontalis inferior	9/46	L	3.630	5.134	5254	-46	16	23
Gyrus frontalis medialis/ Gyrus frontalis superior	9	R	3.091	3.265	578	38	32	28
Gyrus frontalis medialis	6	L	3.434	4.652	3891	-5	-1	56
Insula		R	3.437	4.480	770	29	15	3
Gyrus frontalis inferior/ Gyrus temporalis superior	47/38	R	3.116	3.440	123	47	17	-5
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus temporalis inferior	13	L	3.630	5.351	3443	-55	-41	16
<b>Parietallappen</b>								
Gyrus supramarginalis		L	3.259	4.220	1201	-34	-51	28
Gyrus supramarginalis/ Lobulus parietalis inferior	40	L	3.427	5.011	3261	-48	-44	27
	40	R	3.630	5.251	2424	45	-52	39
<b>Subcortikale Areale</b>								
Putamen/ Nucleus lentiformis		L	3.311	4.068	473	-15	8	0
Corpus Caudatus		R	3.076	3.259	44	14	2	13
<b>Gyrus Cinguli</b>								
	32	I	3.144	3.664	454	-1	13	40
<b>Weißer Substanz</b>								
		L	3.332	4.219	2586	-28	34	5

Tabelle 4-2: Zunahme der BOLD-Reaktionen bei Präsentationen von neutralen Bildern im Vergleich zu rauch-assoziierten Bildern vor der Therapie (Random effects analysis;  $q(\text{FDR}) < 0.05$ ;  $p < 0.005301$ ;  $T: 2.99-8$ )

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

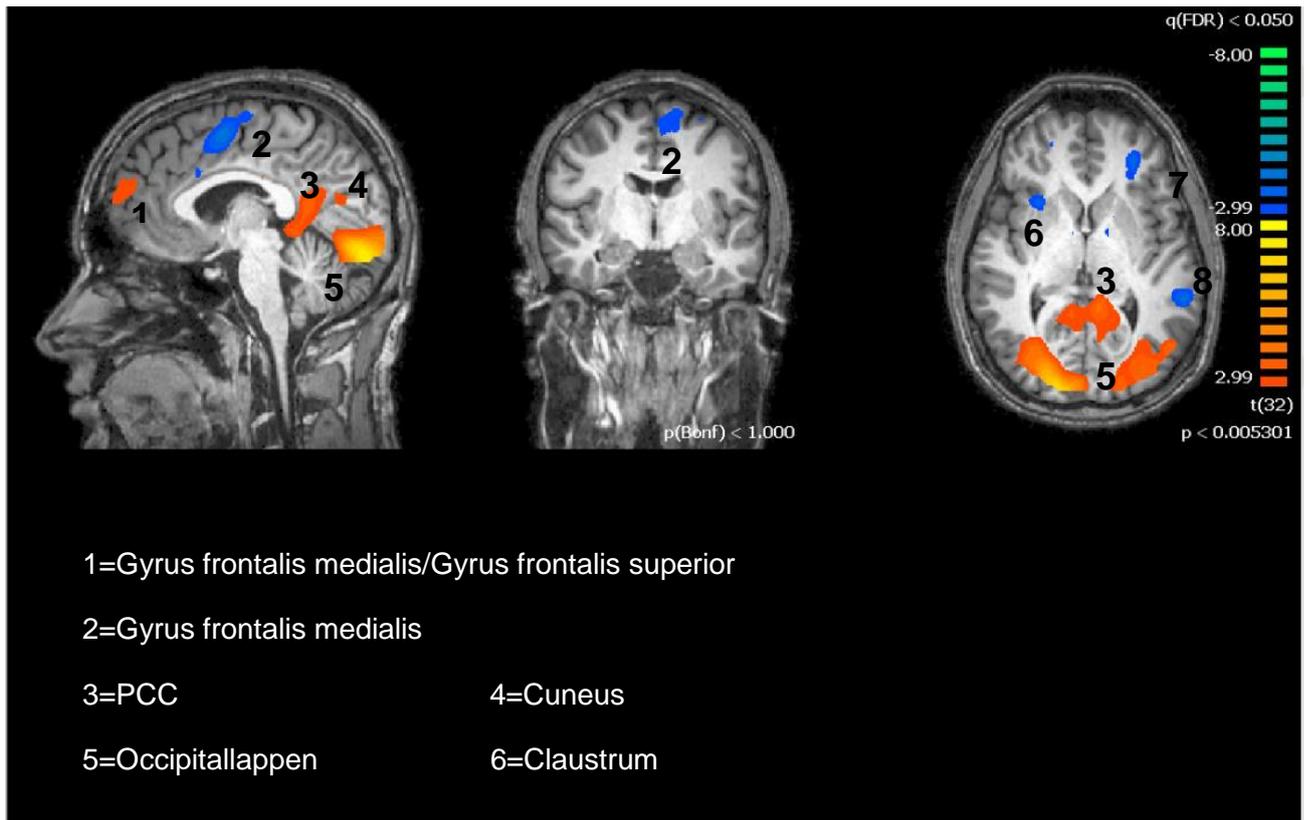


Abbildung 4-1: Hämodynamische Reaktionen bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern vor der Therapie (Random effects analysis;  $q(\text{FDR}) < 0.05$ ;  $p < 0.005301$ ;  $T: 2.99-8$ )

#### **4.1.2. Therapie-assoziierte neuronale Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie**

Nach der Therapie ergeben sich für die Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Präsentation von rauch-assoziierten im Vergleich zu neutralen Bildern erhöhte BOLD-Reaktionen vor allem in frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis medius, inferior (BA 6, 46), Gyrus praecentralis), Insula (BA 44/13), in temporalen Bereichen (Gyrus temporalis superior und medialis (BA 40, 21), im Corpus Callosum, und im Gyrus Cinguli (BA 24,32).

Reduzierte Reaktionen für die Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Präsentation von rauch-assoziierten im Vergleich zu neutralen Bildern waren im Gyrus frontalis inferior und Gyrus praecentralis (BA 6) festzustellen (siehe nachfolgende Tabellen und Abbildung):

**Erhöhte neuronale Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen/Insula</b>								
Gyrus frontalis inferior		L	3.169	3.696	662	-48	33	7
	46	L	3.221	3.696	285	-49	31	9
Gyrus frontalis inferior/ Gyrus praecentralis/ Insula	44/13	L	2.982	3.334	108	-40	15	11
Gyrus frontalis medius	6	L	3.012	3.383	206	-12	1	53
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus temporalis superior		R	2.949	3.344	131	43	-47	15
Gyrus temporalis superior/ Gyrus supramarginalis	40	L	3.130	3.744	1313	-52	-51	20
Gyrus temporalis medialis/ Gyrus temporalis superior	21	L	3.017	3.314	109	-41	1	-24
<b>Subkortikal</b>								
Corpus Callosum		R	3.172	3.937	1029	14	-36	19
<b>Gyrus Cinguli</b>								
		L	2.929	3.208	109	-7	-20	31
	24/32	L	3.061	3.520	116	-17	14	28
	32	R	3.244	4.125	739	17	14	37

Tabelle 4-3: Erhöhte neuronale Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie (fixed effects Analyse;  $p < 0.005$ ;  $T: 2.82-8$ )

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

**Reduzierte BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen</b>								
Gyrus frontalis inferior/ Gyrus praecentralis	6	L	-3.166	-3.912	418	-31	-3	34

Tabelle 4-4: Reduzierte BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie (fixed effects Analyse;  $p < 0.005$ ;  $T: 2.82-8$ )

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

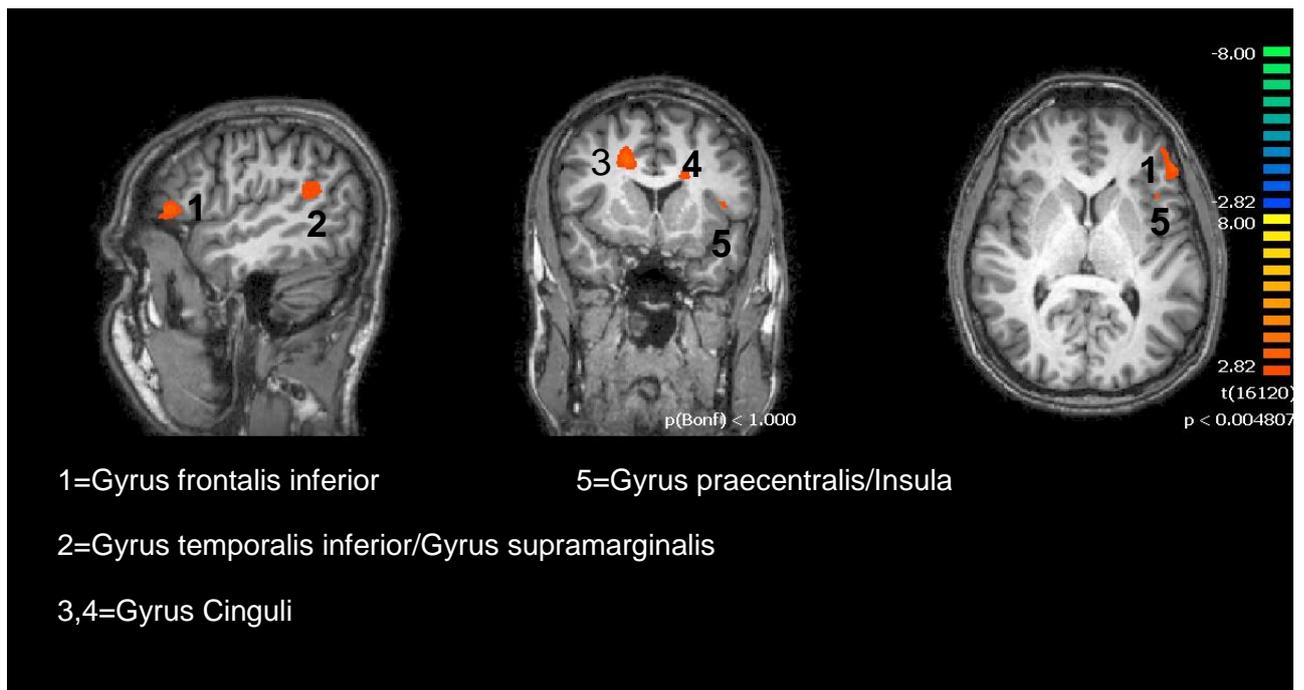


Abbildung 4-2: BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects Analyse;  $p < 0.005$ ;  $T: 2.82-8$ ; xyz: -49; 13; 8)

#### **4.1.3. Hämodynamische Reaktionen der Verum-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral**

Nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie zeigten die Probanden der Verum-Gruppe bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen gegenüber neutralen Bildern Aktivierungen vor allem in Frontallappen (Gyrus frontalis inferior (BA 47) und superior/medius (BA 6) und in Temporallappen (Gyrus temporalis medialis (BA 21).

Vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie ergab sich bei den Probanden der Verum-Gruppe bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen gegenüber neutralen Bildern im Bereich des Gyrus Cinguli, Gyrus frontalis medius (BA6), in den Basalganglien (Nucleus lentiformis, Putamen, Thalamus), Insula (BA13) erhöhte hämodynamische Aktivität (siehe nachfolgende Tabellen und Abbildung).

**Erhöhte BOLD-Reaktionen nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Verum-Gruppe**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen</b>								
Gyrus frontalis inferior	47	R	3.572	4.064	355	32	26	-11
Gyrus frontalis superior/ Gyrus frontalis medius	6	R	3.572	4.151	587	4	4	64
	9	R	3.433	3.651	37	10	52	32
Gyrus temporalis medialis	21	R	3.816	4.938	620	56	-23	-12

Tabelle 4-5: Erhöhte BOLD-Reaktionen nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Verum-Gruppe (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8)

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

**Erhöhte BOLD-Reaktionen vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Verum-Gruppe**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach- Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen/Insula</b>								
Gyrus frontalis medius		L	3.486	3.867	219	-15	-19	48
	6	R	3.405	3.617	191	5	-15	50
Insula		R	3.576	4.070	236	31	-3	20
	13	R	3.423	3.770	39	36	-18	18
Gyrus Cinguli		L	3.636	4.527	522	-14	-22	28
<b>Occipitallappen</b>								
Precuneus		R	3.520	4.014	408	12	-39	45
<b>Subkortikal</b>								
Nucleus lentiformis/ Putamen		L	3.597	4.138	276	-28	-2	-4
Putamen		L	3.680	4.409	409	-31	-14	-2
Thalamus		L	3.372	3.564	102	-14	-19	8

Tabelle 4-6: Erhöhte BOLD-Reaktionen vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Verum-Gruppe (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8)

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

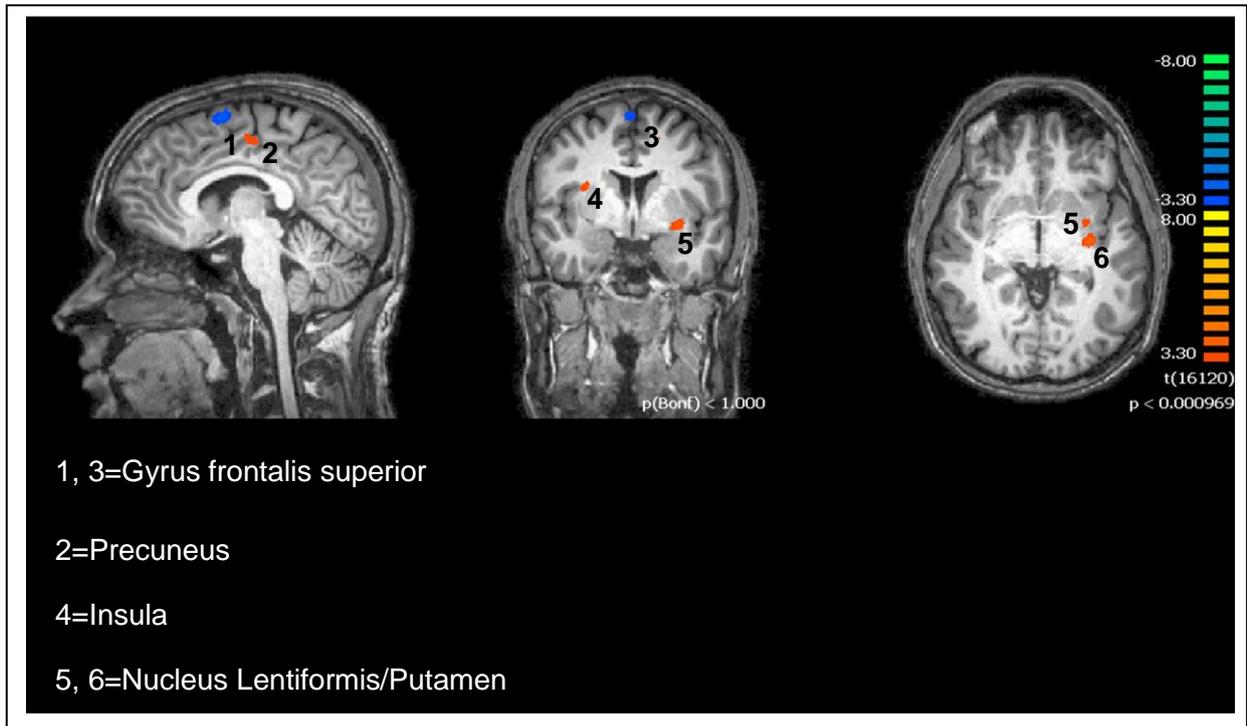


Abbildung 4-3: BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe vor der Therapie minus nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral (fixed effects analysis;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8; xyz:5;-1;-1)

#### **4.1.4. Hämodynamische Reaktionen der Placebo-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral**

Nach der Therapie zeigten die Probanden der Placebo-Gruppe bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen gegenüber neutralen Bildern Aktivierungen vor allem in Frontallappen (Gyrus frontalis inferior (BA 13) und medialis (BA 6), Gyrus praecentralis (BA 6), der Insula, in Temporallappen (Gyrus temporalis superior und medialis (BA 20, 39)), in den Basalganglien (Nucleus lentiformis, Putamen, Globus Pallidus) und im Kleinhirn.

Vor der Therapie ergab sich bei den Probanden der Placebo-Gruppe im Bereich des Gyrus Cinguli und des Corpus Callosum erhöhte hämodynamische Aktivität (siehe nachfolgende Tabellen).

**Erhöhte BOLD-Reaktionen nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern der Placebo-Gruppe**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen/Insula</b>								
Gyrus frontalis inferior		L	3.460	3.766	105	-24	25	-1
Gyrus frontalis inferior/ Insula	13	L	3.699	4.625	646	-40	26	8
Gyrus frontalis medialis/ Gyrus Cinguli	6/24	L	3.414	3.673	87	-5	2	46
Gyrus frontalis medius/ Gyrus praecentralis	6	L	3.624	4.114	299	-31	-8	64
Gyrus frontalis medialis Insula	9	L	3.434	3.673	101	-36	18	30
		L	3.304	4.497	753	-32	15	15
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus temporalis medialis/ Gyrus temporalis superior	39	L	3.422	3.747	199	-31	-58	30
Gyrus temporalis medialis		L	3.532	4.085	260	-53	-50	-3
	20	L	3.404	3.549	97	-56	-42	-12
<b>Subkortikal</b>								
Nucleus lentiformis/ Putamen		R	3.465	3.750	130	24	-4	19
Nucleus lentiformis/ Globus Pallidus		L	3.449	3.639	40	-12	1	-7
<b>Kleinhirn / Declive</b>								
		L	3.475	3.648	222	-10	-71	-18

Tabelle 4-7: Erhöhte BOLD-Reaktionen nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Placebo-Gruppe (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8)

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

**Erhöhte BOLD-Reaktionen vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Placebo-Gruppe**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
Gyrus Cinguli/ Corpus Callosum		R	3.567	4.221	210	9	-19	26
		R	3.453	3.891	130	10	14	23

Tabelle 4-8: Erhöhte BOLD-Reaktionen vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Placebo-Gruppe (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8)

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

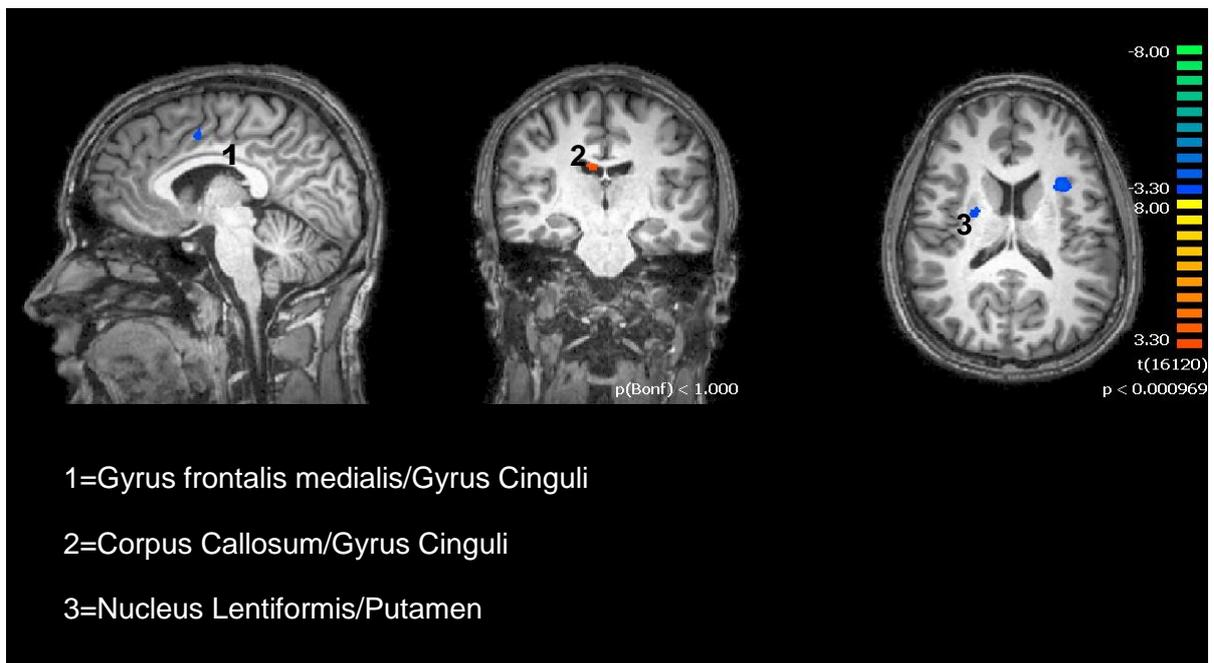


Abbildung 4-4: BOLD-Reaktionen in der Placebo-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8; xyz: -4,-19,18)

#### **4.1.5. Hämodynamische Reaktionen der Probanden, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten**

##### **4.1.5.1. Hämodynamische Reaktionen der Probanden der Placebo-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Für die Probanden der Placebo-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, ergaben sich durch die Therapie (bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern) erhöhte BOLD-Reaktionen vor allem in den Frontallappen (Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 10,13)), Insula, im anterioren cingulären Kortex (BA 32/10) und in den Basalganglien: Nucleus Caudatus, Nucleus lentiformis, Putamen. Dabei war in dieser Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern eine erhöhte Reaktion im Corpus Callosum und im anterioren cingulären Kortex festzustellen (siehe nachfolgende Tabellen).

**Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Probanden in der Placebo-Gruppe, die das Rauchen aufgaben, nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach- Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen/Insula</b>								
Gyrus frontalis inferior	13	L	3.464	3.897	90	-41	26	7
Insula		L	3.375	3.554	61	-32	11	17
Gyrus frontalis medialis/ ACC	32/10	L	3.495	3.894	169	-18	43	1
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus temporalis superior	38	R	3.447	3.874	78	31	9	-21
<b>Subkortikal</b>								
Nucleus Caudatus/ Corpus Callosum		L	3.414	3.642	73	-16	21	12
Nucleus lentiformis/ Putamen		L	3.439	3.643	128	-12	10	-8

Tabelle 4-9: Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Probanden in der Placebo-Gruppe, die das Rauchen aufgaben, nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ;  $T: 3.3-8$ );

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

**Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Probanden in der Placebo-Gruppe, die das Rauchen aufgaben, vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach- Koordinate		
						x	y	z
Corpus Callosum/ Anteriorer cingulärer Kortex	33	R	3.584	4.273	122	8	17	21

Tabelle 4-10: Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Probanden in der Placebo-Gruppe, die das Rauchen aufgaben, vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ;  $T: 3.3-8$ );

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

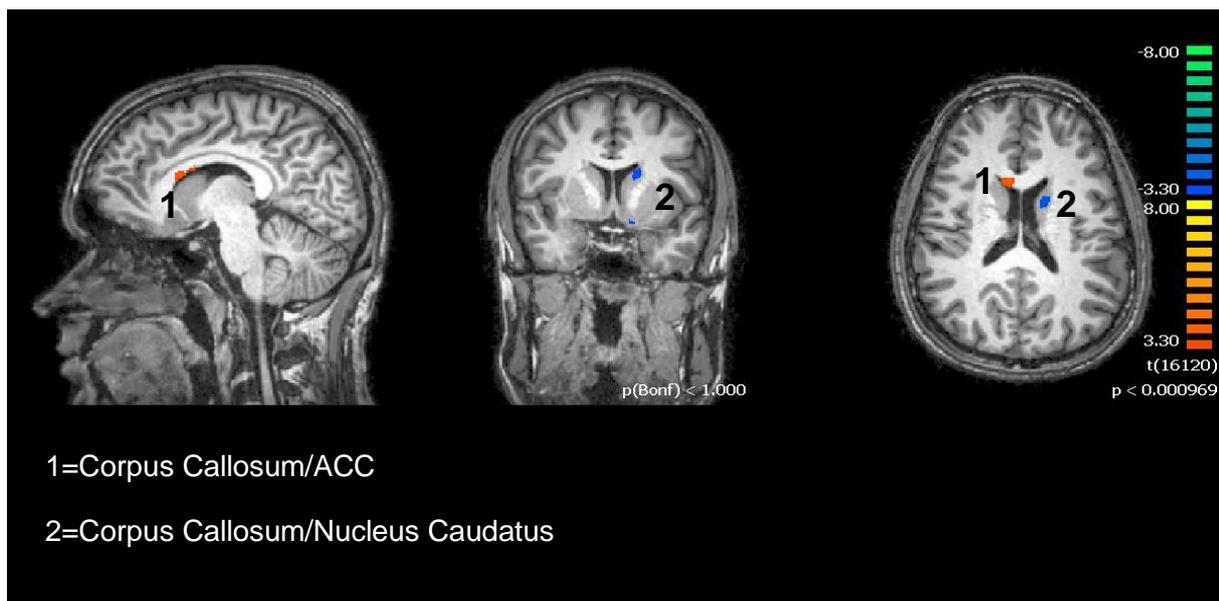


Abbildung 4-5 BOLD-Reaktionen in der Placebo-Gruppe, für die Probanden, die aufgehört zu rauchen, vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ;  $T: 3.3-8$ ;  $xyz: 8, 5, 21$ )

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

**4.1.5.2. Hämodynamische Reaktionen der Verum-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral**

Für die Probanden der **Verum-Gruppe**, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, ergaben sich durch die Therapie (bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern) erhöhte BOLD-Reaktionen vor allem in Frontallappen (Gyrus frontalis superior, medialis und inferior (BA 6, 47)), Gyrus parahippocampalis/Amygdala (BA 34). Vor der Therapie traten in dieser Gruppe Aktivierungen vor allem im Parietallappen (Gyrus postcentralis (BA 40), Precuneus (BA 7)), in Basalganglien (Thalamus, Nucleus lentiformis, Putamen), Gyrus Cinguli und im frontalen Bereich auf (siehe nachfolgende Tabellen).

<b>Erhöhte BOLD-Reaktionen der Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) durch die Therapie bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern</b>									
Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate			
						x	y	z	
<b>Frontallappen</b>									
Gyrus frontalis inferior	47	R	3.584	4.256	301	31	28	-10	
Gyrus frontalis superior/ Gyrus frontalis medius	6	R	3.562	4.076	422	2	3	64	
<b>Temporallappen</b>									
Gyrus parahippocampalis/ Amygdala	34	R	3.597	4.217	248	21	-8	-16	

Tabelle 4-11: Erhöhte BOLD-Reaktionen der Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) durch die Therapie bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8);  
Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

**Erhöhte BOLD-Reaktionen für die Verum-Probanden, die das Rauchen aufgaben, vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T- Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach- Koordinate x y z		
<b>Frontallappen/Insula</b>								
Gyrus frontalis medialis		L	3.659	4.310	473	-14	-18	47
Insula	13	R	3.539	4.116	523	35	-12	19
<b>Parietallappen</b>								
Gyrus postcentralis/Lobulus parietalis inferior	40	L	3.383	3.621	88	-34	-36	46
Precuneus	7	L	3.459	3.800	408	-18	-52	46
<b>Gyrus Cinguli</b>								
Gyrus Cinguli/Precuneus		R	3.680	4.473	624	12	-38	44
Gyrus Cinguli		L	3.902	5.179	1174	-12	-20	29
<b>Subkortikal</b>								
Thalamus		L	3.410	3.657	20	-19	-18	10
		R	3.469	3.749	111	18	-24	7
Putamen/Nucleus Lentiformis		L	3.462	3.834	163	-30	-12	-1

Tabelle 4-12: Erhöhte BOLD-Reaktionen für die Verum-Probanden (die das Rauchen aufgaben) vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects Analyse;  $p < 0.001$ ;  $T: 3.3-8$ );

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

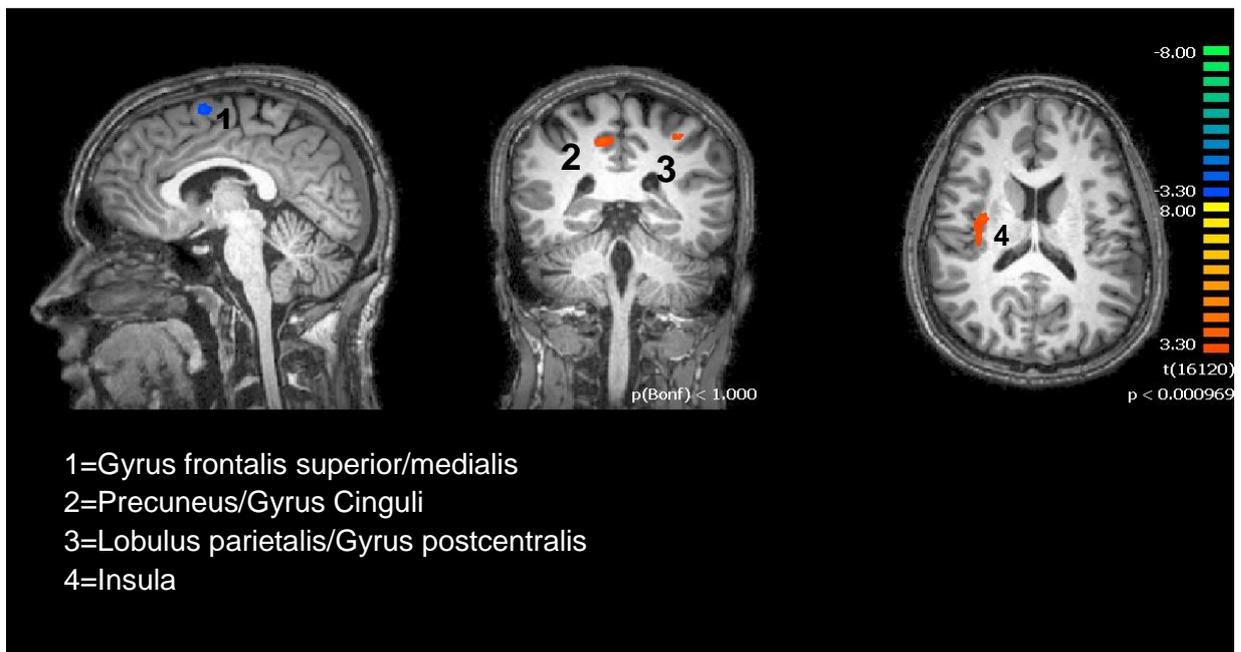


Abbildung 4-6: BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe, bei den Probanden, die nicht mehr rauchen, vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral (fixed effects analysis;  $p < 0.001$ ; T:3.3-8; xyz: 4,-36,19)

**4.1.5.3. Hämodynamische Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie, für die Probanden die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral**

Für die Probanden, die das Rauchen aufgaben, sind erhöhte BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (siehe nachfolgende Tabelle) in folgenden Regionen festzustellen: Occipitallappen (Gyrus occipitalis inferior, Gyrus lingualis BA (17)), Temporallappen (Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis/Amygdala) und im Kleinhirn. Im Gegensatz dazu stellen wir in der Placebo-Gruppe (wiederum für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) vor allem in den Frontallappen: (Gyrus frontalis medialis, Gyrus praecentralis, (BA 6, 9, 32)), Cuneus/Precuneus, Subcortikal und im Gyrus Cinguli eine Zunahme der BOLD-Reaktionen fest.

**Erhöhte BOLD-Reaktionen der Verum-Probanden (die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Occipitallappen</b>								
Gyrus occipitalis inferior/Gyrus lingualis	17	R	3.596	3.893	138	22	-93	-7
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus fusiformis	19	R	3.935	4.692	574	44	-69	-15
Gyrus parahippocampalis/Amygdala		R	3.717	4.233	270	22	-7	-18
<b>Kleinhirn</b>								
Cerebellum, Declive		R	3.534	3.815	359	2	-82	-17

Tabelle 4-13 Erhöhte BOLD-Reaktionen der Verum-Probanden (die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects analysis; q(FDR)<0.05; p<0.000648; T:3.41-8) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen Hemisphären; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

**Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Placebo-Probanden, (die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinate		
						x	y	z
<b>Frontallappen</b>								
Gyrus frontalis medialis	6	R	3.894	4.923	1209	25	-2	52
Gyrus frontalis medialis/Gyrus praecentralis	6	L	3.478	3.646	56	-29	-8	46
	9	L	3.572	4.013	264	-41	14	32
Gyrus frontalis medialis/Gyrus Cinguli	6/32	R	3.759	4.524	1004	4	15	44
<b>Temporallappen</b>								
Gyrus temporalis inferior	37	L	3.611	4.029	177	-46	-53	-4
<b>Gyrus Cinguli/Cingulärer Kortex</b>								
Gyrus Cinguli		L	4.191	6.011	2081	-15	-22	29
		R	3.491	3.618	69	9	-28	44
Gyrus Cinguli/Anteriorer cingulärer Kortex	32	R	3.493	3.676	50	9	28	24
Posteriorer cingulärer Kortex	23/30	R	3.635	4.152	172	22	-56	13
<b>Subcortikal</b>								
Corpus Callosum		L	3.585	3.864	102	-14	4	26
		I	3.586	3.838	111	1	27	2
		L	3.627	4.221	136	-10	21	14
Putamen/Nucleus lentiformis		L	3.594	4.027	336	-20	19	-3
		R	3.619	3.929	137	19	14	-4
<b>Parietal/Occipitallappen</b>								
Precuneus/Cuneus	31/7	R	3.918	5.148	3457	3	-71	31

Tabelle 4-14: Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Placebo-Probanden, (die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern (fixed effects analysis;  $q(\text{FDR}) < 0.05$ ;  $p < 0.000648$ ;  $T: 3.41-8$ )

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen Hemisphären; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

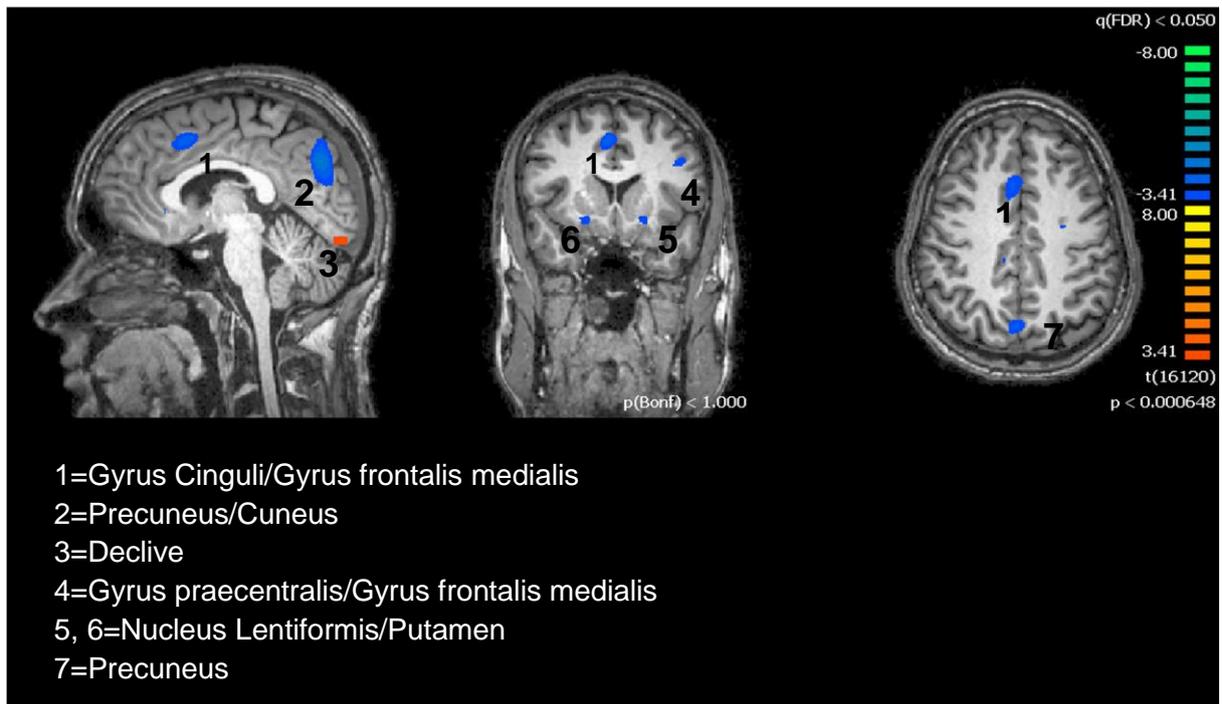


Abbildung 4-7: BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral (fixed effects analysis;  $q(\text{FDR}) < 0.05$ ;  $p < 0.000648$ ;  $T: 3.41-8$ ;  $xyz: 4; 14; 42$ ).

## **4.2. Korrelationen zwischen den Fragebögen und den BOLD-Reaktionen**

### **4.2.1. Die Zusammenhänge zwischen den BOLD-Reaktionen vor der Therapie und den Ergebnissen des Fagerström-Tests (FTND)**

Die Ergebnisse der FTND korrelieren positiv mit der Anzahl der aktivierten Voxel im Gyrus parahippocampalis und in Amygdala auf der linken Seite ( $KK=0,331$ ;  $p=0,035$ ). In den selben Hirnregionen zeigte sich vor der Therapie ein Zusammenhang zwischen der körperlichen Abhängigkeit von Probanden und dem mittleren t-Wert ( $KK=0,328$ ;  $p=0,039$ ) und dem gewichteten p-Wert ( $KK=0,342$ ;  $p=0,031$ ). Dagegen ergab die Korrelation des FTND mit dem mittleren p-Wert einen negativen Zusammenhang ( $KK=-0,337$ ;  $p=0,034$ ).

Auch die BOLD-Reaktionen im Temporallappen links (Gyrus temporalis superior/medialis; Gyrus fusiformis) und im Gyrus frontalis inferior auf der linken Seite korrelierte positiv mit den Ergebnissen des FTND-Test für maximale t-Wert ( $KK=0,362$ ;  $p=0,028$ ).

Die Anzahl der aktivierten Voxel im Parietallappen links (Lobulus parietalis superior/inferior, Precuneus) korrelierte positiv mit der körperlichen Abhängigkeit von Rauchern ( $KK=0,320$ ;  $p=0,042$ ).

Die BOLD-Reaktionen des Cuneus/Gyrus lingualis/Gyrus fusiformis/Kleinhirn und Thalamus links wiesen einen positiven Zusammenhang mit dem FTND-Test auf ( $KK=0,354$ ;  $p=0,023$  für Anzahl der aktivierten Voxel). Demgegenüber wurde auf der rechten Seite in denselben Hirnregionen ein negativer Zusammenhang mit dem FTND-Test festgestellt ( $KK=-0,316$ ;  $p=0,044$  für mittlere p-Wert) (siehe Tabelle 4-15).

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Gyrus parahippocampalis/Amygdala; links</b>		
Anzahl der aktivierten Voxel	0,331	0,035
Mittlerer t-Wert	0,328	0,039
Gewichteter p-Wert	0,342	0,031
Mittlerer p-Wert	-0,337	0,034
<b>Gyrus temporalis superior/medialis; Gyrus fusiformis; Gyrus frontalis inferior; links</b>		
Maximaler t-Wert	0,362	0,028
Mittlerer t-Wert	0,362	0,028
Mittlerer t-Wert	0,362	0,028
Gewichteter t-Wert	0,362	0,028
Gewichteter t-Wert	0,362	0,028
<b>Lobulus parietalis superior/inferior, Precuneus; links</b>		
Anzahl der aktivierten Voxel	0,320	0,042
<b>Cuneus/Gyrus lingualis/Gyrus fusiformis/Kleinhirn und Thalamus; links</b>		
Anzahl der aktivierten Voxel	0,354	0,023

Tabelle 4-15: Zusammenhänge zwischen den BOLD-Reaktionen pro ROI vor der Therapie und den Ergebnissen des Fagerström-Tests (FTND)

Die Korrelation zwischen den BOLD-Reaktionen nach der Therapie und den Ergebnissen des Fagerström-Tests erwiesen sich als nicht signifikant.

#### **4.2.2. Die Zusammenhänge zwischen den BOLD-Reaktionen vor der Therapie und den Ergebnissen des Questionnaire on Smoking Urges (QSU)**

Die Berechnung des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) und den Werten der BOLD-Reaktionen erbrachte einen negativen Zusammenhang im Temporallappen rechts (Gyrus temporalis superior/medialis) und im Gyrus frontalis inferior rechts (KK= -0,335; p=0,046 für mittleren p-Wert).

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Ergebnissen des QSU und dem maximalen T-Wert (KK=0,389; p=0,025), dem mittleren t-Wert (KK=0,412; p= 0,017) und eine negative Korrelation mit dem mittleren p-Wert (KK=-0,377; p=0,031) im Gyrus postcentralis rechts.

Auch die Anzahl der aktivierten Voxel im Gyrus postcentralis auf der rechten Seite korrelierte positiv mit den Ergebnissen des QSU.

Ebenso standen die mittleren t-Werte im Gebiet des Lobulus paracentralis und den Precuneus rechts und dem Gyrus postcentralis auf der linken Seite im positiven Zusammenhang mit den Ergebnissen des QSU (KK=0,351;  $p=0,033$ ).

Des Weiteren korrelierte die Anzahl der aktivierten Voxel im Parietallappen links und rechts (Lobulus parietalis superior/inferior, Precuneus) ebenfalls positiv mit den Ergebnissen des QSU (siehe Tabelle 4-16).

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Gyrus temporalis superior/medialis; Gyrus frontalis inferior; rechts</b>		
Mittlerer p-Wert	-0,335	0,046
<b>Gyrus postcentralis rechts</b>		
Maximaler t-Wert	0,389	0,025
Mittlerer t-Wert	0,412	0,017
Mittlerer p-Wert	-0,377	0,031
<b>Gebiet des Lobulus paracentralis/ Precuneus rechts; Gyrus postcentralis links</b>		
Mittlerer t-Wert	0,351	0,033
<b>Lobulus parietalis superior/inferior, Precuneus; links</b>		
Maximaler t-Wert	0,400	0,023
Mittlerer t-Wert	0,372	0,036
Mittlerer p-Wert	-0,361	0,043
<b>Lobulus parietalis inferior, Precuneus; rechts</b>		
Mittlerer t-Wert	0,415	0,012

Tabelle 4-16: Zusammenhänge zwischen den Werten den BOLD-Reaktionen vor der Therapie und den Ergebnissen dem Questionnaire on Smoking Urges (QSU)

#### **4.2.3. Die Zusammenhänge zwischen den Werten den BOLD-Reaktionen nach der Therapie und den Ergebnissen des Questionnaire on Smoking Urges (QSU)**

Die Ergebnisse des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) korrelierte mit BOLD-Reaktionen im Nucleus lentiformis, Globus Pallidus und Amygdala rechts (KK=0,505;  $p=0,009$  für den gewichteten p-Wert).

#### **4.2.4. Vergleich der ROI-Aktivierungen zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe für die Probanden, die aufgehört haben zu rauchen.**

Der Vergleich der hämodynamischen Reaktionen vor der Therapie der Verum- und der Placebo-Gruppe für die Probanden, die aufgehört haben zu rauchen, ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Beim Vergleich der hämodynamischen Reaktionen nach der Therapie der Verum- und der Placebo-Gruppe für die Probanden, die aufgehört haben zu rauchen, zeigten sich Unterschiede für die Anzahl der aktivierten Voxel im Parietallappen links (Lobulus parietalis superior/inferior, Precuneus) ( $p=0,035$ ). Daneben zeigte sich ein Trend in den Bereichen des Precuneus/Cuneus/Gyrus lingualis/Gyrus fusiformis/Kleinhirn und Thalamus links ( $p=0,052$ ) und den Bereichen des Gyrus frontalis superior/medialis/ anteriorer cingulärer Kortex sowohl auf der rechten als auch auf der linken Gehirnhälfte (gewichteter  $p$ -Wert= $0,028$ ).

Insgesamt sind die Unterschiede in den beiden Gruppen gering.

#### **4.2.5. Veränderungen der ROI-Aktivierungen innerhalb der Verum- und der Placebo-Gruppe bei Probanden, die aufgehört haben zu rauchen.**

In der Verum-Gruppe sind die Gebiete des Temporallappen links (Gyrus temporalis superior/medialis; Gyrus fusiformis) und des Gyrus frontalis inferior vor der Therapie weniger aktiviert als nach der Therapie ( $p$ -Wert= $0,012$  für die Anzahl der aktivierten Voxel). Tendenziell zeigte sich ein Unterschied zwischen zwei Messterminen im Temporallappen auf der rechten Hemisphäre und im Frontalbereich rechts und links.

In der Placebo-Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den hämodynamischen Reaktionen vor und nach der Therapie festgestellt. Allerdings zeigte sich in der Frontalregion, im Precuneus, im Cuneus, im Kleinhirn und im Thalamus rechts und links ein Trend.

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel festzustellen, ob bzw. in welchen Gehirnregionen bei Personen mit nachgewiesener Tabakabhängigkeit die Anwendung der tDCS zu Veränderungen der neuronalen Aktivität führt. Jeweils unmittelbar nach der Anwendung der tDCS-Therapie nahmen sämtliche Probanden (Verum- und Placebo-Gruppe) auch an verhaltenstherapeutischen Interventionen teil. Die Studie sollte auch einer besseren Beurteilung der neurobiologischen Grundlagen dieser Therapie dienen. Die Untersuchungen stützten sich hierbei auf die funktionelle Magnetresonanztomographie.

Die Verum- und Placebo-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich: Alter, Geschlecht und Bildungsniveau. Die Region of Interest Analyse bezog sich auf Gyrus frontalis superior/medialis/inferior, anteriorer cingulärer Kortex, Nukleus lentiformis, Globus pallidus, Amygdala, Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis superior/medialis, Precuneus, Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis, Kleinhirn, Thalamus, Gyrus postcentralis, Inselregion. Es wurden grundsätzlich nur ROIs berücksichtigt, die mehr als 30 Voxel auswiesen.

Mit Hilfe statistischer Verfahren wurde für bestimmte Hirnregionen sowohl vor als auch nach der Therapie überprüft, ob es signifikante Unterschiede der BOLD-Reaktionen zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe, für die Probanden, die aufgehört haben zu rauchen, gab. Vor der Therapie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Nach der Therapie zeigten sich Unterschiede im Parietallappen links. Daneben zeigte sich ein Trend in den Bereichen des Occipitallappen, Kleinhirn, Thalamus links sowie frontalen Bereichen rechts und links. Für die abhängigen Stichproben des Probandenkollektivs der rauchfreien Gruppe (Verum und Placebo) wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede der BOLD-Reaktionen vor und nach der Therapie zum einen in der Verum-Gruppe und zum anderem in der Placebo-Gruppe vorhanden sind. In der Verum-Gruppe waren die Bereiche des Temporallappen links und des Gyrus frontalis inferior vor der Therapie weniger aktiviert als nach der Therapie. Tendenziell zeigte sich ein Unterschied zwischen zwei Messterminen im Temporallappen auf der rechten Hemisphäre und im Frontalbereich rechts und links. In der Placebo-Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den hämodynamischen Reaktionen vor und nach der Therapie festgestellt. Allerdings war in der Frontalregion, im Precuneus, im Cuneus, im Kleinhirn und im Thalamus rechts und links ein Trend festzustellen.

## **5.1. Häodynamische Reaktionen der Verum- und Placebo-Gruppe vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Bei der Betrachtung rauch-assoziiertes Bilder zeigten sich bei den Probanden vor Beginn der Therapie unter anderem im visuellen Kortex ausgeprägte häodynamische Reaktionen gegenüber neutralen Bildern. Die Veränderungen traten vor allem in den Occipitallappen (Gyrus occipitalis medius, Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior) auf und stehen in Übereinstimmung mit anderen Studien (McClernon et al., 2008). Des Weiteren wurde auch in dieser Arbeit, ähnlich wie bei Smolka und Kollegen (Smolka et al., 2006) festgestellt, dass Cue-induzierte Aktivierungen mit Bezug zum Rauchen in folgenden Gehirnregionen auftreten: Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis und Bereiche des Kleinhirns. Diese Bereiche sind unter anderem mit Gedächtnisprozessen assoziiert. Daneben zeigten sich neuronale Reaktionen in Bereichen des Frontallappens, wie z.B. Gyrus frontalis superior und medius und Gyrus praecentralis sowie der Insula. Die beiden Gyri medialis und frontalis superior zählen zum präfrontalen Kortex. Der Gyrus praecentralis als Teil des Motorkortexes ist an der Bewegungssteuerung beteiligt. Der präfrontale Kortex empfängt sensorische Signale und steht in korrelativem Zusammenhang mit der Integration von Gedächtnisinhalten und emotionalen Bewertungen (Sutherland et al., 2016). Auf dieser Basis besteht weiterführend ein Zusammenhang zwischen präfrontaler Hirnaktivität und der Handlungsplanung. Frontale Strukturen integrieren Informationen aus den sensorischen und motorischen Systemen. Sie sind damit maßgeblich an einer Vielzahl kognitiver Funktionen, wie einerseits Handlungsplanung, Handlungskontrolle, Arbeitsgedächtnis und Inhibition irrelevanter Informationen, und andererseits Erkennung und Evaluation neuartiger Reize sowie an Enkodierungs- und Abrufprozessen des Langzeitgedächtnisses beteiligt (Ullsperger et al., 2006). Es bestehen starke Verbindungen der frontalen Strukturen zum limbischen System und zum retikulären Aktivierungssystem. Bestimmte Regionen des präfrontalen Kortex sind in verschiedene kognitive Funktionen einbezogen. So wird die kognitive Kontrolle (d.h. die Fähigkeit, ungewollte Reaktionen zu unterdrücken sowie Konflikt-Monitoring und – Beherrschung) mit dem dorso-lateralen präfrontalen Kortex und dem ACC in Zusammenhang gesehen. Die wertorientierte Entscheidungsfindung soll auf einem Netzwerk basieren, welches den orbitofrontalen, den ventro-medialen und den frontopolen Kortex beinhaltet (Gläscher et al., 2012). FMRT-Studien zeigen, dass es auch im präfrontalen Kortex bei rauch-assoziierten Reizen zu Aktivierungen kommt (Hartwell et al., 2011). Des Weiteren zeigten sich signifikante Aktivierungen im Bereich des Gyrus cinguli bzw. des posteriorer cingulären Kortex (PCC). Der Gyrus cinguli, als größter Teil des limbischen Systems, beeinflusst die Aufmerksamkeit und die Konzentration, verarbeitet Schmerzen und reguliert Affekte. Zu seinen Funktionen gehören

des Weiteren auch Fehlermeldungen, das Risiko- und Konfliktmanagement, die Reaktionsinhibition und die kognitive Kontrolle (Li et al., 2013). Der PCC ist eine stark vernetzte und metabolisch aktive Gehirnregion (Leech et al., 2014). Man geht davon aus, dass der PCC eine wichtige Rolle bei Kognition und Affekten spielt. MRT-Studien weisen darauf hin, dass der PCC während dem Aufruf autobiographischer Gedächtnisinhalte aktiv ist (Maddock et al., 2001). Der PCC wird auch bei emotionalen Stimuli angeregt, so dass man annimmt, dass der Aufruf dieser Gedächtnisinhalte eine emotionale Qualität hat (Maddock et al., 2003). Der PCC wird auch als Bestandteil des Ruhenetzwerkes (DMN) gesehen. Der PCC wird z.B. stimuliert, wenn jemand tagträumt oder seine Erinnerungen abrufen. Auch wird angenommen, dass der PCC hilft, die Balance zwischen interner und externer Aufmerksamkeit zu steuern. Damit wäre der PCC eine entscheidende Struktur für Bewusstsein und dem Focus der Aufmerksamkeit (Leech et al., 2014). Nur leichte Aktivierungen traten im Bereich der Insula auf. Die Inselrinde bzw. Insula gilt als primärer interozeptiver Kortex, also als die für die primäre Verarbeitung von Signalen aus der Körperwahrnehmung zuständige Hirnregion. Die primäre interozeptive Darstellung in der dorsalen posterioren Insula erzeugt eindeutige hoch aufgelöste Gefühle seitens des Körpers, wie Schmerz, Temperatur, Jucken, sinnliche Berührung, muskuläre und viszerale Empfindungen, vasomotorische Aktivitäten, Hunger, Durst und Luftnot. Beim Menschen wird eine Metarepräsentation der primären interozeptiven Aktivität in der rechten anterioren Insula erzeugt, welche die Basis für emotionale Aufmerksamkeit zu bilden scheint (Craig, 2002).

Beim Betrachten von neutralen Bildern vor der Therapie zeigten sich im Vergleich zu rauch-assoziierten Bildern erhöhte BOLD-Reaktionen in den frontalen, temporalen und parietalen Hirnarealen sowie in den Kernen der Basalganglien (Putamen, Nucleus Lentiformis). Anders als bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern gab es im Bereich der Occipitallappen keine relevanten Aktivierungen bei neutralen Bildern. Dies kann mit verminderter Aufmerksamkeit in Verbindung stehen. Über die bis heute nur ansatzweise verstandene komplexe Funktion der Basalganglien wird gegenwärtig postuliert, dass sie maßgeblich sowohl an der Selektion und Verarbeitung von aktuell erforderlichen „motorischen“ und „nicht-motorischen“ (höher-integrativen) Handlungsmustern beteiligt ist als auch gleichzeitig an der Suppression bzw. Inhibition aktuell nicht geforderter, also unerwünschter und damit zu unterdrückender Aktivierungsmuster. Basalganglien sind für wichtige funktionelle Aspekte motorischer, kognitiver und limbischer Regelungen von großer Bedeutung, beispielsweise für Spontaneität, Affekt, Initiative, Willenskraft, Antrieb, schrittweises Planen, vorweggenommenes Denken und Erwartungen sowie motorische Selektion (Mink, 2003).

## **5.2. Hämodynamische Reaktionen der Verum- und Placebo-Gruppe nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Nach der Therapie ergeben sich für die Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe vor allem in frontalen Hirnregionen wie Gyrus frontalis medius, inferior, Gyrus praecentralis, Insula, in temporalen Bereichen (Gyrus temporalis superior und medialis), im Corpus Callosum sowie im vorderen Bereich des Gyrus Cinguli (ACC) erhöhte BOLD-Reaktionen bei der Präsentation von rauch-assoziierten Reizen. In der Placebo-Gruppe zeigten sich erhöhte hämodynamische Reaktionen im Gyrus frontalis inferior und im Gyrus praecentralis. Was den ACC als Bestandteil des Gyrus cinguli anbetrifft, so werden hier kognitive und emotionale Informationen getrennt verarbeitet. Die zwei größten Regionen des ACC dienen unterschiedlichen Zwecken. Dies betrifft ein dorsales kognitives Gebiet und einen rostral-ventralen affektiven Bereich (Li et al., 2013). Erhöhte neurale Aktivität innerhalb des ACC bei Nikotinentzug kann auch dadurch erklärt werden, dass es sich um einen kompensatorischen Mechanismus handelt, bei dem kognitive Steuerungsnetzwerke verstärkt Energie verbrauchen, um selektive Aufmerksamkeitsprozesse zu unterstützen (Azizian et al., 2010). Der linke anteriore cinguläre Kortex, der linke mittlere cinguläre Gyrus und der bilaterale posteriore cinguläre Gyrus werden durch rauch-assoziierte Bilder aktiviert (Hartwell et al., 2011). Ergebnisse weiterer Studien lassen darauf schließen, dass ACC eine konvergente Struktur sein könnte, die für die diversen Effekte des Nikotins im zentralen Nervensystem ausschlaggebend ist (Hong et al., 2009). Unter Einfluss des Neurofeedbacks mit Nutzung von rtfMRT waren abhängige Zigarettenraucher in der Lage, das BOLD-Signal in ihrem ACC zu reduzieren und so zeitweise ihre subjektiven Suchtverhalten hinsichtlich rauch-assoziierten Reize zu vermindern (Li et al., 2013) In Situationen, in denen man die Probanden instruiert hatte, der Sucht zu widerstehen, wurden ACC und PCC im Allgemeinen durch rauch-assoziierte Anreize aktiviert (Brody et al., 2004 und 2007).

Jüngste Studien zeigen, dass bei Probanden, die Verhaltenstherapien zur Aufgabe des Rauchens absolvierten, die Reaktionen auf Stress (Stroop-Test) in einigen Gehirnregionen wie der Amygdala, der anterioren/mittleren Insula bzw. dem anterioren Cingulum mit Reduzierungen im Zigarettenkonsum nach den Therapien korrelierten. (Kober et al., 2016; Yip et al., 2016). Eine Gegenüberstellung der BOLD-Signale der inkongruenten mit denen der kongruenten Aufgaben des Stroop-Tests ergab, dass ehemalige Raucher im Vergleich zu Rauchern stärkere Reaktionen im rechten superior frontalen Gyrus und im anterioren cingulate Kortex aufwiesen (Krönke et al., 2015).

Im Rahmen einer Studie, die die Wirkungen einer bestimmten Entwöhnungstherapie (nikotinfreie Zigaretten plus Nikotinpflaster über zwei Wochen hin) untersuchte, konnte durch

Bewertung der regionalen zerebralen Umsatzrate für Glukose (rCMRglc) nach nächtlicher Nikotinabstinenz mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) festgestellt werden, dass es hierbei zu reduzierter Aktivität im rechten cingulären Kortex (rechte Hemisphäre) der Probanden kam. Dieser Effekt erwies sich nach zwei Wochen nach dem die Probanden zu ihrem üblichen Zigarettenkonsum zurückkehrten, als reversibel (Rose et al., 2007).

Untersuchungen zeigen, dass abhängige Raucher während einem kurzfristigen Zigarettenentzug nicht nur unter einer beeinträchtigten Selbstregulung, die den Veränderungen der Funktion des anteriorer cingulärer Kortexes (ACC) geschuldet sind, leiden. Hinzu kommen eine erhöhte Sensitivität gegenüber der durch entsprechende Anreize hervorgerufenen Abhängigkeit, die durch gestörte striatale Dopamin-Belohnungspfade, veränderte affektive Reaktionen infolge von Unterbrechungen der Amygdala-Aktivität sowie ein fehlerhaftes Filterungssystem des Thalamus vermittelt wird (Volkow et al., 2009; Pasumarthi et al., 2008). Diese mehrfachen Defizite könnten dafür verantwortlich sein, dass sich Raucher, ungeachtet der Tatsache, dass die primären verstärkenden Effekte des Nikotins im Vergleich zu anderen Drogen eher gering sind, nicht selbst von der Suchterkrankung lösen können (Palmatier et al., 2006).

Obwohl die genaue Rolle der anterioren Insula und des ACC für die Steuerung der Aufmerksamkeit und Kontrolle bei Abhängigkeit noch zu klären ist, ist es wahrscheinlich, dass Anomalitäten in der Insula dazu beitragen, dass eine Abhängigkeit verstärkt sowie Einsicht und Bewusstheit in Bezug auf die Schwere der Erkrankung beeinträchtigt werden, während Anomalitäten im ACC zu einer nachteiligen Entscheidungsfindung beisteuern, welche Rückfälle verursacht (Goldstein et al., 2009).

Addicott und Kollegen stellten 2015 in einer Studie fest, dass bei Rauchern die Anfälligkeit für Rückfälle in Zusammenhang mit einer schwächeren Konnektivität zwischen der posterioren Insula und der primär-sensomotorischen Kortex steht. Folglich wird einer größeren Konnektivität in diesem Netzwerk die Fähigkeit zugesprochen, motorische Reaktionen auf Nikotinsucht zu unterdrücken, wenn diese Sucht im Widerspruch zu dem Ziel, abstinenz zu bleiben, steht (Addicott et al., 2015).

### **5.3. Hämodynamischen Reaktionen der Verum-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Ein Vergleich der hämodynamischen Reaktionen für alle Probanden der Verum-Gruppe vor und nach der Therapie veranschaulicht den Einfluss beider Therapien, der tDCS und der Verhaltenstherapie auf die Probanden. Beim Vergleich der neuronalen Aktivierungen bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern waren vor der

Therapie im Vergleich zu den Ergebnissen nach den Therapien erhöhte Aktivierungen in den Bereichen: Insula, Gyrus frontalis medius, Gyrus Cinguli, den Basalganglien (Putamen, Nucleus lentiformis) sowie Precuneus festzustellen. Durch beide Therapien ergaben sich gegenüber den Ergebnissen vor der Therapie deutliche Aktivierungen bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in folgenden Gehirnregionen: Gyrus frontalis inferior, superior und medius sowie Gyrus temporalis medialis. Die hier durch die Therapien festgestellte Deaktivierung der Insula, kann so interpretiert werden, dass die Insula im Zusammenhang mit dem Suchtverhalten gesehen wird (Versace et al., 2011).

#### **5.4. Hämodynamischen Reaktionen der Placebo-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Ein direkter Vergleich der hämodynamischen Reaktionen für alle Probanden der Placebo-Gruppe vor mit nach der Therapie veranschaulicht den Einfluss der verhaltenstherapeutischen Interventionen auf die Probanden. Dabei zeigten sich vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten im Vergleich zu neutralen Bildern erhöhte Reaktionen im Gyrus cinguli sowie im Corpus Callosum. Nach der Verhaltenstherapie zeigten sich bei Präsentation rauch-assoziiertes Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern Aktivierungen insbesondere im Bereich der Inselrinde, in frontalen und temporalen Bereichen sowie subkortikal. Die Aktivierungen in diesen Bereichen können als Reaktionen im Rahmen der Restsymptomatik erklärt werden.

#### **5.5. Hämodynamische Reaktionen der Probanden, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern**

Für die Probanden der Verum Gruppe, die nach der Therapien mit dem Rauchen aufhörten, wurden beim direkten Vergleich von hämodynamischen Reaktionen vor der Therapie mit nach den Therapien erhöhte BOLD-Reaktionen durch die Therapien bei rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in folgenden Regionen festgestellt: Frontallappen (Gyrus frontalis superior, medialis und inferior (BA 6, 47)), Gyrus parahippocampalis sowie Amygdala. Demgegenüber traten in dieser Gruppe Aktivierungen vor der Therapie vor allem im Parietallappen (Gyrus postcentralis (BA 40), Precuneus (BA 7), in den Basalganglien (Thalamus, Nucleus lentiformis, Putamen) und im Gyrus cinguli auf.

Zur genaueren Beurteilung des Einflusses der Verhaltenstherapie wurden die kortikalen Reaktionen vor der Therapie und nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten im Vergleich zu neutralen Bildern für die Probanden der Placebo Gruppe, welche mit dem

Rauchen aufgehört haben, analysiert. Im Ergebnis der reinen Verhaltenstherapie ergaben sich bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie erhöhte BOLD-Reaktionen vor allem in den Frontallappen (Gyrus frontalis inferior und medialis (BA10,13)), der Insula, dem anterioren cingulären Kortex (BA 32) sowie in den Basalganglien (Nucleus Caudatus, Nucleus lentiformis und Putamen).

Wenn man die hämodynamischen Reaktionen der Verum- und Placebo-Gruppe für die Probanden, die mit dem Rauchen aufgehört haben, nach der Therapie direkt vergleicht, so sieht man in der Verum Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe deutlichere Aktivierungen in den Occipitallappen, im temporalem Bereich: Gyrus fusiformis, Gyrus Parahippocampalis / Amygdala sowie im Kleinhirn.

Im Gegensatz dazu stellen wir in der Placebo-Gruppe (wiederum für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) vor allem in Gyrus frontalis medialis, Gyrus praecentralis, Subcortikal und im Gyrus Cinguli eine Zunahme der BOLD-Reaktionen fest. Es wurden am stärksten der Precuneus und der Cuneus aktiviert, was für eine erhöhte Aufmerksamkeit sprechen könnte. Des Weiteren zeigten sich hohe Aktivierungen im Bereich des limbischen Anteils des Gyrus Cinguli. Für die erhöhten hämodynamischen Reaktionen in der Verum Gruppe in der Amygdala fanden sich keine analogen Aussagen in der relevanten Literatur.

## **5.6. Rolle der Insula bei Nikotinabhängigkeit**

Die Insula ist Teil des Belohnungssystems und trägt zur motorischen Anpassung nach Belohnung bzw. Bestrafung bei (Wrase et al., 2007). Der insulare Kortex ist in ein verzweigtes neurales System eingebunden, das die emotionale Willensbildung unterstützt (Clark et al., 2008). Zudem spielt die Insula eine Rolle im Suchtverhalten chronischer Raucher (Wang et al., 2007). Auf neuroanatomischem Niveau ist die Insula dafür bekannt, dass sie sowohl über nikotinerge und cholinerge Rezeptoren (Picard et al., 2013) als auch über Dopamin D1 Rezeptoren verfügt (Hurd et al., 2001). Die Insula empfängt auch starke dopaminerge Innervationen (Gaspar et al., 1989). Der Ausfall dieser Innervationen unterbricht direkt das aversive Lernen (Zito et al., 1988). Es überrascht daher nicht, dass Störungen der Insula sowohl mit pathologischer Entscheidungsfindung (Paulus, 2007) als auch mit subjektiven Craving bei Abhängigkeit in Verbindung gebracht werden (Brody, 2007; Volkow et al., 2009). Zusätzlich ist die funktionale Konnektivität zwischen Insula und Amygdala bei Nikotinentzug erhöht. Diese erhöhte Konnektivität konnte mit Hilfe von Vareniclin und Nikotin vermindert werden (Sutherland et al., 2013). Sutherland und Kollegen (2016) beobachteten des Weiteren, dass sich die mit dem Rauchen zusammenhängende Verringerung der grauen Substanz mit akuten funktionalen Effekten der Regulierung des nikotinhaltigen Agonisten in der linken

Insula, dem ventro-medialen PFC und dem mediodorsalen Thalamus überlagert. Auch konnte festgestellt werden, dass die aufgabenbezogenen funktionalen Wechselwirkungen der linken Insula mit verschiedenen anderen, strukturell betroffenen Regionen der Schmerzwahrnehmung, dem Zusammenspiel des rechten Kleinhirns mit anderen Regionen bei offenkundigen Körperbewegungen, den Interaktionen zwischen dem Parahippocampus und dem Thalamus bei Gedächtnisprozessen sowie den Wechselwirkungen zwischen medialen PFC Regionen mit der Gesichtserkennung gekoppelt sind (Sutherland et al., 2016). Eine Beschädigung der Insula reduziert das Craving und die interozeptive Darstellung von Drogen bei Abhängigkeit (Naqvi et al., 2007; Dani et al., 2007). Je mehr Zigaretten Raucher täglich konsumieren, desto größer ist die Reaktion der Insula (rechte anteriore Insula) auf negative Stimuli, was die Annahme stützt, dass die Insula in die Nikotinabhängigkeit einbezogen ist (Dias et al., 2016).

### **5.7. Rolle der Amygdala bei Nikotinabhängigkeit**

Die Amygdala, der Mandelkernkomplex, spielt als Teil des limbischen Systems vor allem bei der Entstehung, Wiedererkennung und körperlichen Reaktion von bzw. auf Angst eine Rolle. Die Amygdala ist an der Furchtkonditionierung beteiligt und spielt allgemein eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung und Wiedererkennung von Situationen sowie der Analyse möglicher Gefahren (Janak et al., 2015). Sie verarbeitet externe Impulse und leitet die vegetativen Reaktionen dazu ein. Forschungsergebnisse (Adolphs, 2004) belegen, dass die Amygdala bei der Wahrnehmung jeglicher Form von Erregung, also affekt- oder lustbetonter Empfindungen, unabdingbar und vielleicht am Sexualtrieb beteiligt ist. Der Entzug von Zigaretten über Nacht ist mit einer wesentlich geringeren Reaktion der Amygdala auf Angst verbunden. In diesem Fall lässt die anormale Reaktion der Amygdala eine präexistente Anfälligkeit in Bezug auf das Rauchen bzw. auf Rückfälle nach Versuchen das Rauchen aufzugeben, vermuten (Onur, et al., 2012; Mihov et al., 2012).

Glöckner (2016) konnte zeigen, dass das Volumen der Gesamt- wie auch der rechten Amygdala ist bei Rauchern im Vergleich zu Nie-Rauchern kleiner. Das Volumen der linken Amygdala hingegen ist bei Rauchern im Vergleich zu ehemaligen Rauchern kleiner. Weiterhin konnte eine negative Korrelation zwischen den Packyears (Ein Packyear entspricht einem Konsum von einer Packung mit 20 Zigaretten täglich über ein Jahr) und dem Volumen der Gesamt- wie auch der linken Amygdala beobachtet werden (Glöckner, 2016). Die Amygdala ist entscheidend beteiligt an der Erkennung herausragender Stimuli und an der Verbesserung des Gedächtnisses für emotionale Informationen. Es gibt zunehmend Beweise dafür, dass die Amygdala, wahrscheinlich durch Verstärkung der Verbindungen zwischen

Drogenanreizen und einem nach Drogen strebenden Verhalten, eine wichtige Rolle bei Abhängigkeit spielt (Jasinska et al., 2012).

### **5.8. Einfluss der Nikotinabhängigkeit auf weitere Gehirnregionen**

Raucher im Entzugsstadium zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern stärkere Konnektivität zwischen dem anterioren cingulären Kortex einerseits und dem Precuneus, dem Nucleus Caudatus, dem Putamen, sowie dem frontalen Kortex andererseits. Bei Rauchern war - im Vergleich zum gesättigten Zustand – der Nikotinentzug mit einer höheren Konnektivität zwischen einerseits dem anterioren cingulären Kortex und andererseits dem Precuneus, der Insula, dem Gyrus frontalis superior, dem posterioren cingulären Kortex, Gyrus temporal superior und inferior verbunden. Die Intensität der durch den Entzug verursachten Sucht korreliert mit der Stärke der Konnektivität zwischen dem anterioren cingulären Kortex einerseits und dem Precuneus, der Insula, dem Nucleus Caudatus, dem Putamen, dem mittleren cingulären Gyrus sowie dem Gyrus praecentralis andererseits (Huang et al., 2014). Eine Auswertung von fünf relevanten Studien ergab, dass bei Jugendlichen und jungen, erwachsenen Rauchern (unter 30 Jahren) eine erhöhte partielle Anisotropie im Vergleich zu Nichtrauchern auftrat. Diese Anisotropie wurde am häufigsten in folgenden Regionen festgestellt: Corpus Callosum (Genu, Body and Splenium), Capsula interna and superior longitudinal Fasciculus (SLF) (Gogliettino et al., 2016).

Man nimmt an, dass die Funktion des Gyrus parahippocampalis über das rein visuelle Erkennen hinausgeht. Es gibt Hinweise, dass dieser Bereich des Gehirns sowohl an der Erkennung von sozialen Zusammenhängen als auch der Sprache beteiligt ist (Rankin et al., 2009).

Aversive auf das Rauchen bezogene Stimuli lösen im Vergleich zu aversiven nicht auf das Rauchen bezogenen Bedingungen geringere Aktivierungen im Gyrus parahippocampalis, der Insula und dem inferior frontalen Gyrus aus. Aversive auf das Rauchen bezogene Stimuli lösen im Vergleich zu auf das Rauchen bezogenen appetitiven Reizen ebenfalls geringere Aktivierungen im posterioren Cingulate, im Precuneus und in medialen präfrontalen Kortizes aus (Dinh-Williams et al., 2014).

### **5.9. tDCS als Therapie zur Raucherentwöhnung**

Was die Therapieeffekte der tDCS als Therapie zur Raucherentwöhnung anbetrifft, zeigte sich im Rahmen dieser Studie, dass 66% der Probanden der Verum-Gruppe und 54% der Probanden der Placebo-Gruppe das Rauchen nach dem Therapiezeitraum aufgaben. Die Anzahl der am Ende der Studie diesbezüglich auswertbaren Probanden ist jedoch gering, so

dass sich eine statistische Signifikanz dieser Tendenz nicht überzeugend darstellen lässt. Studien wie die von Fecteau et al. (2014) stützen jedoch die Hypothese, dass tDCS zur Raucherentwöhnung beitragen kann. Ausgehend von der Tatsache, dass im Vergleich zur Placebo-Gruppe prozentual in der Verum-Gruppe etwa ein Fünftel mehr Probanden das Rauchen aufgaben, könnte man vorsichtig schließen, dass die tDCS-Therapie und die Verhaltenstherapie ihre entwöhnenden Wirkungen auf einen Großteil der betrachteten ROIs ergänzen bzw. verstärken.

### **5.10. Limitationen der Studie**

Die Einschränkung der Aussagekraft der vorgelegten Studie ist durch relativ geringe Anzahl an Probanden in den Gruppen bedingt. Zudem könnte der emotionale Zustand der Probanden, die Habituation bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern Einfluss auf die Stärke des BOLD-Signals haben. Es müsste auch geprüft werden, in wie weit das Alter selbst bzw. das Alter der Probanden, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde, für die Effizienz der Therapien eine Rolle spielt (Gogliettino et al., 2016).

## 6. Zusammenfassung

Auf Grund der starken Verbreitung des Tabakkonsums sowie seiner besonderen gesundheitsschädigenden Wirkungen spielen Strategien zur Prävention und Entwöhnung eine bedeutende Rolle im Gesundheitswesen weltweit. Nikotinabhängigkeit steht in Zusammenhang mit komplexen Veränderungen in einer ganzen Reihe wichtiger Gehirnregionen sowie deren Vernetzung untereinander. Demzufolge scheitern die meisten Versuche abhängiger Raucher, den Zigarettenkonsum aufzugeben. Es ist daher wichtig, effiziente Therapien zur Aufgabe des Rauchens zu entwickeln und wissenschaftlich zu untermauern. Ein viel versprechender therapeutischer Ansatz besteht darin, die Lernfähigkeit (Plastizität) des Gehirns abhängiger Raucher mittels einer tDCS-Therapie zu steigern und die Patienten unmittelbar anschließend einer konventionellen Verhaltenstherapie zu unterziehen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob bzw. in welchen Gehirnregionen bei Personen mit nachgewiesener Tabakabhängigkeit die Anwendung einer der Verhaltenstherapie vorgelagerten tDCS zu Veränderungen der neuronalen Aktivität führt. Zu diesem Zweck wurde fMRT und tDCS mit international üblichen Parametern eingesetzt. Im Verlaufe der fMRT-Sitzungen wurden den Probanden Bilder mit und ohne Bezug zum Rauchen in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert, welche mit Hilfe des Programms PsychoPy ermittelt wurde.

Die Studie umfasste die Untersuchung von 48 Rauchern (22 Frauen, 26 Männer). Die Raucher wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt; in eine Placebo- und eine Verum-Gruppe. Ein Teil der fMRT Daten war qualitativ nicht auswertbar (z.B. infolge von Kopfbewegungen der Probanden bei den Messungen), so konnten insgesamt 41 der vor der Therapie durchgeführten Messungen ausgewertet werden. Aufgrund des Ausscheidens einiger Probanden aus der Studie und Nichterscheinen einiger Probanden zur zweiten Messung konnten nach der Therapie 31 fMRT-Untersuchungen durchgeführt werden.

Bei den Auswertungen wurden erhobene fMRT-Daten von den Probanden der Verum-Gruppe und den Probanden der Placebo-Gruppe sowohl vor als auch nach der Therapie gegenübergestellt.

Ausgeprägte hämodynamische Reaktionen zeigten sich bei den Probanden auf rauch-assoziierte Bilder gegenüber neutralen Bildern vor der Therapie unter anderem in den Occipitallappen als Teil des visuellen Systems (Gyrus occipitalis medius, Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis inferior). Des Weiteren wurden Cue-induzierte Aktivierungen mit Bezug zum Rauchen in Gehirnregionen festgestellt, welche mit kognitiven Prozessen im Zusammenhang stehen (z.B. Gyrus parahippocampalis). Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Studien (Smolka et al., 2006) Daneben zeigten sich kortikale Reaktionen in Bereichen

des Frontallhirns, wie Gyrus frontalis superior/medius und Insula (s.a. Versace et al., 2011; McClernon et al., 2008), welche zur Integration von Gedächtnisinhalten und emotionalen Bewertungen (Sutherland et al., 2016) beitragen. Des Weiteren zeigten sich relevante Aktivierungen im Bereich des Gyrus cinguli (s.a. Versace et al., 2011), welcher u.a. Aufmerksamkeit und Konzentration beeinflusst (Li et al., 2013) und zur subjektiven Erfahrung einer Abhängigkeit führen kann (Grant et al., 1996). Die Ergebnisse stützen die These, dass mit dem gewählten Design craving-assoziierte neuronale Reaktionen hervorgerufen werden können.

Nach der Therapie ergeben sich für die Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation rauch-assoziierten Bildern gegenüber neutralen Bildern erhöhte BOLD-Reaktionen unter anderem in den Bereichen, die durch tDCS direkt beeinflusst wurden wie Regionen des dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). DLPFC Bereiche sind mit kognitiver Kontrolle assoziiert, unterstützen die Erwartung von Stimuli sowie der Aufmerksamkeitsprozesse (Grant et al., 1996) und sind für die Handlungssteuerung zuständig. Darüber hinaus wird der DLPFC mit der Speicherung von entscheidungsrelevanten Suchterinnerungen in Verbindung gebracht. Im orbitofrontalen Kortex wird das suchtgebundene Handeln kontrolliert (Schmidt et al., 2006). Auch wird die kognitive Kontrolle (d.h. die Fähigkeit, ungewollte Reaktionen zu unterdrücken sowie Konflikt-Monitoring und – Beherrschung) mit dem DLPFC in Zusammenhang gesehen (Gläscher et al., 2012). Der DLPFC wird auch mit der Speicherung von entscheidungsrelevanten Suchterinnerungen in Verbindung gebracht (Schmidt et al., 2006).

Ein Vergleich der hämodynamischen Reaktionen aller Probanden der Verum-Gruppe vor und nach der Therapie veranschaulicht den Einfluss beider Therapien, der tDCS und der Verhaltenstherapie auf die Probanden. Hier zeigten sich nach der Therapie erhöhte BOLD-Reaktionen bei der Präsentation rauch-assoziierten Bildern gegenüber neutralen Bildern, unter anderem wie erwartet, in Bereich der DLPFC, der durch tDCS direkt beeinflusst wurde. Des Weiteren konnte nach der Therapie eine Deaktivierung der Insula festgestellt werden. Je mehr Zigaretten Raucher täglich konsumieren, desto größer ist die Reaktion der Insula (rechte anteriore Insula) auf negative Stimuli, was die Annahme stützt, dass die Insula in die Nikotinabhängigkeit einbezogen ist (Dias et al., 2016).

Ein direkter Vergleich der hämodynamischen Reaktionen in der Placebo-Gruppe vor und nach der Therapie bei der Präsentation rauch-assoziierten Bildern gegenüber neutralen Bildern veranschaulicht den Einfluss der verhaltenstherapeutischen Interventionen auf die Probanden. Dabei zeigten sich vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten im Vergleich zu neutralen Bildern Reaktionen im Gyrus cinguli und im Corpus Callosum. Nach der Verhaltenstherapie zeigten sich bei Präsentation rauch-

assoziierter Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern Aktivierungen in den Frontallappen insbesondere in Bereich der Inselrinde, temporale Bereiche sowie subkortikal.

Die Ergebnisse der Probanden der Placebo-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, veranschaulichen den Einfluss der Verhaltenstherapie auf die Probanden. Für diese Probanden ergaben sich durch die Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern erhöhte BOLD-Reaktionen vor allem in den Frontallappen (Gyrus frontalis inferior und medius, anteriorer cingulärer Kortex (ACC)), Insula und in den Basalganglien (Nucleus Caudatus, Nucleus lentiformis, Putamen). Daneben waren in dieser Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern erhöhte Reaktionen im Corpus Callosum und im anterioren cingulären Kortex festzustellen. Erhöhte neurale Aktivität innerhalb des ACC bei Nikotinentzug kann dadurch erklärt werden, dass es sich um einen kompensatorischen Mechanismus handelt, bei dem kognitive Steuerungsnetzwerke verstärkt Energie verbrauchen, um selektive Aufmerksamkeitsprozesse zu unterstützen (Azizian et al., 2010). Die Basalganglien tragen zur Suppression bzw. Inhibition aktuell nicht geforderter, also unerwünschter und damit zu unterdrückender Aktivierungsmuster bei. Basalganglien sind für wichtige funktionelle Aspekte motorischer, kognitiver und limbischer Regelungen von großer Bedeutung, beispielsweise für Spontaneität, Affekt, Initiative, Willenskraft, Antrieb, schrittweises Planen, vorweg-genommenes Denken und Erwartungen sowie motorische Selektion (Mink, 2003).

Die Ergebnisse der Probanden der Verum-Gruppe, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, veranschaulichen den gemeinsamen Einfluss der tDCS- und der Verhaltenstherapie auf die Probanden. In der Verum-Gruppe sind durch die Therapie erhöhte BOLD-Reaktionen für Probanden, die nach der Therapie mit dem Rauchen aufhörten, bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern vor allem im Frontallappen (Gyrus frontalis superior, medialis und inferior) sowie Gyrus parahippocampalis/Amygdala festzustellen. Diese Regionen spielen bei kognitiven und emotionalen Prozessen eine große Rolle (Janak et al., 2015).

Die Amygdala spielt als Teil des limbischen Systems vor allem bei der Entstehung, Wiedererkennung und körperlichen Reaktion von bzw. auf Angst eine Rolle, sowie bei der emotionalen Bewertung und Wiedererkennung von Situationen sowie der Analyse möglicher Gefahren (Janak et al., 2015). Der Entzug von Zigaretten über Nacht ist mit einer wesentlich geringeren Reaktion der Amygdala auf Angst verbunden. In diesem Fall lässt die Reaktion der Amygdala eine präexistente Anfälligkeit in Bezug auf das Rauchen bzw. auf Rückfälle nach Versuchen das Rauchen aufzugeben, vermuten (Onur, et al., 2012; Mihov et al., 2012).

Für die Probanden, die das Rauchen einstellten, zeigten sich erhöhte BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie vor allem im Occipitallappen (Gyrus occipitalis inferior, Gyrus lingualis) und Temporallappen (Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis/Amygdala). Dieser Vergleich veranschaulicht den reinen Einfluss der tDCS-Therapie auf die Probanden.

Für die erhöhten hämodynamischen Reaktionen in der Verum-Gruppe in der Amygdala fanden sich keine analogen Aussagen in der Literatur.

Was die Wirksamkeit der tDCS als Therapie zur Raucherentwöhnung anbetrifft, zeigte sich im Rahmen dieser Studie, dass 66% der Probanden der Verum-Gruppe und 54% der Probanden der Placebo-Gruppe das Rauchen nach dem Therapiezeitraum aufgaben. Die Anzahl der am Ende der Studie diesbezüglich auswertbaren Probanden ist jedoch gering, so dass sich eine statistische Signifikanz dieser Tendenz nicht überzeugend darstellen lässt. Studien wie die von Fecteau et al. (2014) stützen jedoch die Hypothese, dass tDCS zur Raucherentwöhnung beitragen kann.

Die Einschränkung der Aussagekraft der vorgelegten Studie ist durch relativ geringe Anzahl an Probanden in den Gruppen bedingt. Zudem könnte der emotionale Zustand der Probanden, die Habituation bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern Einfluss auf die Stärke des BOLD-Signals haben. Es müsste auch geprüft werden, in wie weit das Alter selbst bzw. die das Alter der Probanden, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde, für die Effizienz der Therapien eine Rolle spielt (Gogliettino, et al., 2016).

Abschließend kann man die Ergebnisse dieser Arbeit als einen Beitrag zur Beantwortung der Frage werten, in welchen Gehirnregionen bei Personen mit nachgewiesener Tabakabhängigkeit die Anwendung einer der Verhaltenstherapie vorgelagerten tDCS zu Veränderungen der neuronalen Aktivität führen. Es bedarf jedoch noch weiterer Studien und Analysen, um die Wirkung der tDCS besser zu verstehen und effektiver zur Tabakentwöhnung einzusetzen.

## 7. Literaturverzeichnis

-A-

**Addicott AM**, Maggie M Sweitzer, Brett Froeliger, Jed E Rose and Francis J McClernon: Increased Functional Connectivity in an Insula-Based Network is Associated with Improved Smoking Cessation Outcomes; *Neuropsychopharmacology* (2015) 40, 2648–2656; (2015)

**Adolphs R**: Emotional vision; *Nature Neuroscience* 7, 1167 – 1168; doi:10.1038/nn1104-167 (2004)

**Alderson H**, Robbins T, & Everitt BJ: *Psychopharmacology*, 153, 111–119. (2000)

**Alibekova R**, Jian-Pei Huang, Tony Szu-Hsien Lee, Heng-Kien Au, Yi-Hua Chen: Effects of smoking on perinatal depression and anxiety in mothers and fathers: A prospective cohort study; *J Affect Disord.* 2016 Mar 15; 193:18-26. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.027. Epub 2015 Dec 25. (2016)

**Almeida OP**, Garrido GJ, Lautenschlager NT, Hulse GK, Jamrozik K, Flicker L: Smoking is associated with reduced cortical regional gray matter density in brain regions associated with incipient Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 Jan; 16(1):92-8. doi: 10.1097/JGP.0b013e318157cad2. (2008)

**Alpert H**, Connolly GN, Biener L: Prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation. *Tob Control* 2012; 22:32– 37. America: history, use, and implications for smoking cessation; *Circulation.* 2014 May 13; (2014)

**Antal A**, Nitsche MA, Kincses TZ et al.: Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19, 2888-2892. doi:10.1111/j.1460-9568.2004. 03367.x (2004)

**Apelberg BJ**, Onicescu G, Avila-Tang E, Samet JM: Estimating the risks and benefits of nicotine replacement therapy for smoking cessation in the United States. *Am J Public Health* 100: 341–348, (2010)

**Attwell D**, Costantino Iadecola: The neural basis of functional brain imaging signals; *TRENDS in Neurosciences* Vol.25 No.12 December (2002)

**Attwell D**, Laughlin SB: An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001 Oct;21 (10):1133-45. 2001)

**AWMF**:<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>

**Azizian A**, Nestor LJ, Payer D, Monterosso JR, Brody AL and London ED: Smoking reduces conflict-related anterior cingulate activity in abstinent cigarette smokers performing a Stroop task. Neuropsychopharmacology 35, 775–782 10.1038/npp.2009.186 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]; (2010)

-B-

**Bahna SL**, Heiner DC, Myhre BA: Immunoglobulin E pattern in cigarette smokers. Allergy. 1983; 38:57-64. (1983)

**Balfour DJ**: The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. Nicotine Tob Res 2004; De; 6 (6):899-912 (2004)

**Bartecchi CE**, MacKenzie TD, Schrier RW: The human costs of tobacco use (1). N Engl J Med 1994; 330: 907–912. (1994)

**Batra A**: Tabakabhängigkeit – evidenzbasierte Strategien der Behandlung. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 96, 281-286. (2002)

**Batra A**: Therapie der Tabakabhängigkeit, Deutsches Ärzteblatt | Jg. 111 | 1 | 26. Mai 2014

**Benowitz NL**, Hukkanen J, Jacob P III: Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handb Exp Pharmacol (2009) 92:29–60. doi:10.1007/978-3-540-69248-5\_2 (2009)

**Benowitz NL**, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P III: Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. Clin Pharmacol Ther 2006; 79: 480-8. (2006)

**Benowitz NL:** Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment, *The American Journal of Medicine* (2008) Vol 121 (4A), S3–S10 (2008)

**Bhatnagar A,** Whitsel LP, Ribisl KM, et al: American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130:1418–1436 (2014)

**Bikson M,** Abhishek Datta, and Maged Elwassif: Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation; *Clin Neurophysiol.* 2009 June; 120(6): 1033-1034. doi10.1016/j.clinph.2009.03.018; (2009)

**Bindman LJ,** Lippold OCJ, Redfearn JWT: Long-lasting Changes in the Level of the Electrical Activity of the Cerebral Cortex produced by Polarizing Currents. *Nature* 196: 584–585 doi:10.1038/196584a0 (1962)

**Birn RM,** Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA.: Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage.* 31:1536–1548. (2006)

**Birrenbach T,** Böcker U: Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Nov; 10(6):848-59. (2004)

**Breslau N,** Peterson E, Schultz L, Andreski P, Chilcoat H: Are smokers with alcohol disorders less likely to quit? *Am J Public Health* 1996; 86(7):985e90. 8. (1996)

**Brody AL,** Mandelkern MA, Lee G, Smith E, Sadeghi M, Saxena S, Jarvik ME, London ED: Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 2004; 130:269–81. [PubMed: 15135160] (2004)

**Brody AL,** Mandelkern MA, Olmstead RE, Jou J, Tiongson E, Allen V, Scheibal D, London ED, Monterosso JR, Tiffany ST, Korb A, Gan JJ, Cohen MS: Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry.* 2007; 62:642–51. [PubMed: 17217932] (2007)

**Brown JW**, Braver TS: Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science*, 307, 1118–21. (2005)

**Burchfiel CM**, Higgins MW, Keller JB, Howatt WF, Butler WJ, Higgins TT: Passive smoking childhood. Respiratory conditions and pulmonary function in Tecumseh, Michigan. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jun;133(6):966-73 (1986)

**Burney LE**: STATEMENT BY SURGEON GENERAL LEROY E. BURNEY  
Excessive Cigarette Smoking; USA, Public Health Reports; July 12, (1957)

-C-

**Cahill K**, Stevens S, Perera R, Lancaster T: Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5:CD009329. [PubMed] (2013)

**Caldwell B**, Summer W, Crane J: A systematic review of nicotine by inhalation: is there a role for the inhaled route? *Nicotine Tob Res* 2012; 14:1127–1139; (2012)

**Caponnetto P**, Polosa R: Common predictors of smoking cessation in clinical practice. *Respir Med* 2008; 102: 1182–92. (2008)

**Casella G**; Caponnetto P; Polosa R: Therapeutic advances in the treatment of nicotine addiction: Present and future. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2010, 1, 95–106 (2010)

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**: State Medicaid Coverage for Tobacco-Dependence Treatments—United States, 1994–2002; *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Jan 30; 53(3):54-7. (2004)

**Centers for Disease Control Prevention (CDC)**. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004.; *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. November 14, 2008 / 57(45); 1226-1228. (2008)

**Chiaffarino F**, Ricci E, Cipriani S, Chiantera V, Parazzini F: Cigarette smoking and risk of

uterine myoma: systematic review and meta-analysis, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 197 (2016) 63–71 (2016)

**Clark L**, Bechara A, Damasio H, Aitken MRF, Sahakian BJ and Robbins T W: Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making; doi:10.1093/brain/awn066; *Brain* (2008), 131, 1311-132; (2008)

**Clark V**, Coffman B, Mayer A, Weisend M, Lane T, Calhoun V, et al: TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *Neuroimage* 59, 117–128. doi:10.1016/j.neuroimage.2010. 11.036; (2012)

**Clemens B**, Jung S, Mingoia G, Weyer D, Domahs F, and Willmes K: Influence of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the right angular gyrus on brain activity during rest. *PLoS One* 9:e95984. doi:10. 1371/journal.pone.0095984; (2014).

**Connolly GN**, Alpert HR, Wayne GF et al. Trends in nicotine yield in smoke and its relationship with design characteristics among popular US cigarette brands, 1997-2005. 2007, *Tob Control*, 16, e5 (2007)

**Cosnes J**, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP: Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093–9. (2001)

**Coulson H**: Analysis of components from Gamucci electronic cigarette cartridges, tobacco flavor regular smoking liquid 2009. Report number: E98D. LPD Lab Service. March 3, (2009)

**Craig AD**: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3:655–666. [PubMed: 12154366] (2002)

-D-

**Dani JA**, Heinemann S: Molecular and Cellular Aspects of Nicotine Abuse, Minireview, *Neuron*, Vol. 16, 905–908, May, (1996)

**Dani JA**, Mariella De Biasi: Cellular mechanisms of nicotine addiction, *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 70 (2001) 439–446 (2001b)

**Dani JA**, Montague PR: Disrupting addiction through the loss of drug-associated internal states. *Nat Neurosci*. 2007 Apr; 10(4):403-4. (2007)

**Dani JA**: NICOTINE MECHANISMS IN ALZHEIMER'S DISEASE: Overview of Nicotinic Receptors and Their Roles in the Central Nervous System, 2001 Society of Biological Psychiatry (2001a)

**Dasilva AF**, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F: tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine; *Headache*. 2012 Sep; 52(8):1283-95. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x. Epub 2012 Apr 18 (2012)

**David SP**, Marcus R. Munafò, Heidi Johansen-Berg, Stephen M. Smith, Robert D. Rogers, Paul M. Matthews, and Robert T. Walton: Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation to Smoking-Related Pictorial Cues in Smokers and Nonsmokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study; *Biol Psychiatry*. 2005 September 15; 58(6): 488–494. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.028. (2005)

**Davis R**, Rizwani W, Banerjee S, Kovacs M, Haura E, Coppola D, et al.: Nicotine Promotes Tumor Growth and Metastasis in Mouse Models of Lung Cancer; Published: October 20, 2009; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007524> (2009)

**Der Tabakatlas der WHO**, <http://rauchstoppzentrum.ch/0189fc92f20c39501/index.html> (2017)

**Dias NR**, Peechatka AL and Janes AC: Insula reactivity to negative stimuli is associated with daily cigarette use: a preliminary investigation using the Human Connectome Database; *Drug Alcohol Depend*. 2016 February 1; 159: 277–280. doi:10.1016/j.drugalcdep. 2015.12.010. (2016)

**Dietrich WD**, Busto R, Bethea JR: Postischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA1 hippocampus following transient global ischemia in rats. *Exp Neurol* 158: 444–450, (1999)

**DiFranza JR**, Aligne CA, Weitzman M: Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 113 (4 Suppl): 1007–1015; (2004)

**DIMDI:**<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/index.htm#V>

**Dinh-Williams L**, Mendrek A, Bourque J, Potvin S: Where there's smoke, there's fire: the brain reactivity of chronic smokers when exposed to the negative value of smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Apr 3;50:66-73. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.009. Epub 2013 Dec 18. (2014)

**DKFZ** – Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg) (2005) Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle, Band 5. DKFZ, Heidelberg (2005)

**Doll R**, Peto R, Boreham J & Sutherland I: Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2004; 92: 426–429. (2004)

**Douglas RJ**, Martin KA: Neuronal circuits of the neocortex. *Annu Rev Neurosci*. 27:419–451. (2004)

**Due DL**, Huettel SA, Hall WG, Rubin DC: Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun;159 (6):954-60. (2002)

-E-

**Eastwood B**, Dockrell MJ, Arnott D, et al. Electronic cigarette use in young people in Great Britain 2013–2014. *Public Health* (2015)

**Edwards R**: The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004; 328:217–9. (2004)

**Ellison A**, Ball KL, Moseley P, Dowsett J, Smith DT, Weis S et al.: Functional interaction between right parietal and bilateral frontal cortices during visual search tasks revealed using functional magnetic imaging and transcranial direct current stimulation. *PLoS One* 9:e93767. doi:10.1371/journal.pone.0093767; (2014).

**Eriksson J**, Ekerljung L, Sundblad B-M, Lotvall J, Toren K, et al. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men. *Allergy*. 2013; 68:347-54. (2013)

**European Commission**. Directive of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products. [http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com\\_2012\\_788\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com_2012_788_en.pdf) Date last updated: December 19, (2012)

**Everitt BJ**, Robbins, TW: Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, Nov. 8, (2005) 1481–1489. (2005)

**Ezzati M**, Alan D Lopez, Anthony Rodgers, Stephen Vander Hoorn, Christopher J L Murray, and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group: Selected major risk factors and global and regional burden of disease; *Lancet* 2002; 360: 1347–60. (2002)

-F-

**Fagard RH**. Smoking amplifies cardiovascular risk in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes care*. 2009; 32 Suppl 2:S429–31. Epub 2009/11/13 (2009)

**Fagerström K-O**, Schneider NG: Measuring Nicotine Dependence: A Review of the Fagerström Tolerance Questionnaire, 1989, *Journal of Behavioral Medicine*, Vol. 12, No. 2. (1989)

**Falcone B**, Coffman BA, Clark VP and Parasuraman R: Transcranial direct current stimulation augments perceptual sensitivity and 24-hour retention in a complex threat detection task. *PLoS One* 7:e34993. doi:10.1371/journal.pone.0034993; (2012)

**FDA**. Summary of results: laboratory analysis of electronic cigarettes conducted by FDA. US Department of Health and Human Services website. <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm>. Page Last Updated: 04/22/2014 (2014)

**Fecteau S**, Agosta S, Hone-Blanchet A, Fregni F, Boggio P, Ciraulo D, Pascual-Leone A: Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current

stimulation in tobacco smokers: a preliminary study; *Drug Alcohol Depend.* 2014 July 1; 140: 78–84. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.03.036. (2014)

**Filippidis FT**, Agaku IT, Girvalaki C, et al: Relationship of secondhand smoke exposure with sociodemographic factors and smoke-free legislation in the European Union. *Eur J Public Health* (2015)

**Fiore MC**, Baker TB: Clinical practice. Treating smokers in the health care setting. *N Engl J Med.* 2011;365:1222–31. (2011)

**Flöel A**: tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 85, 934–947. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.098; (2014)

**Fox MD**, Greicius M: Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci.* 2010; 4: 19. Published online 2010 Jun 17. Prepublished online 2010 Mar 11. doi: 10.3389/fnsys.2010.00019 (2010)

**Franck C**, Budlovsky T, Windle SB, Filion KB, Eisenberg MJ: Electronic cigarettes in North America: history, use, and implications for smoking cessation. *Circulation.* 2014 May 13; 129(19):1945-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006416. (2014)

**Franklin TR**, Ze wang, Jiongjiong Wang, Nathan Sciortino, Derek Harper, Yin Li, Ron Ehrman, Kyle Kampman, Charles P O'Brien, John A Detre and Anna Rose Childress: Limbic Activation to Cigarette Smoking Cues Independent of Nicotine Withdrawal: A Perfusion fMRI Study; *Neuropsychopharmacology* (2007) 32, 2301–2309; doi:10.1038/sj.npp.1301371; published online 21 March (2007)

**Fregni F**, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS: Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2008 Jan; 69(1):32-40. (2008)

-G-

**Gallagher M**, Holland P: The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Dec 6; 91(25): 11771–11776. (1994)

**Gaspar P**, Berger B, Febvret A, Vigny A, Henry JP: Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase. *J Comp Neurol.* 1989 Jan 8; 279(2):249-71. (1989)

**George MS**, Gary Aston-Jones: Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS); *Neuropsychopharmacology* (2010) 35(1), 301–316 (2010)

**Gläscher J**, Ralph Adolphs, Hanna Damasio, Antoine Bechara, David Rudrauf, Matthew Calamia, Lynn K. Paul and Daniel Tranel: Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex; *PNAS* | September 4, 2012 | vol. 109 | no. 36 | 14681–14686; (2012)

**Glöckner L**: Vergleich des Amygdalavolumens zwischen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern; 2016;  
[http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS\\_thesis\\_000000102965](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000102965); (2016)

**Glover GH**, Li TQ, Ress D: Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med.* 44:162–167. (2000)

**Gogliettino AR**, Potenza MN, Yip SW: White matter development and tobacco smoking in young adults: A systematic review with recommendations for future research. *Drug Alcohol Depend.* 2016 May 1;162:26-33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.015. Epub 2016 Feb 27. (2016)

**Gohlke H**: Is it worth offering cardiovascular disease prevention to the elderly? *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(1):121–126; (2013)

**Goldstein RZ**, Craig AD, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, Volkow ND: The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction; *Trends Cogn Sci.* 2009 Sep;13(9):372-80. doi: 10.1016/j.tics.2009.06.004. Epub 2009 Aug 27. (2009)

**Goniewicz ML**, Knysak J, Gawron M, et al: Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23:133–13 (2014)

**Goniewicz ML**, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L: Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* (2013)

**Grando SA**: Connections of nicotine to cancer.; *Nat Rev Cancer.* 2014 Jun; 14(6):419-29. doi: 10.1038/nrc3725. Epub 2014 May 15. (2014)

**Grant S**, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C et al.: Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 12040–12045. (1996)

**Groneberg D**, Haustein K-O: *Tabakabhängigkeit. Gesundheitliche Schäden durch das Rauchen*, 2008, Springer-Verlag (2008)

**Groppelli A**, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, & Mancia G (1992): Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *Journal of Hypertension*, 10(5), 495–499. (1992)

**Grundey J**, Thirugnanasambandam N, Kaminsky K, Drees A, Skwirba AC, Lang N, Paulus W and Nitsche MA: Neuroplasticity in Cigarette Smokers Is Altered under Withdrawal and Partially Restituted by Nicotine Exposition; *The Journal of Neuroscience*, 21 March 2012, 32(12): 4156-4162; doi: 10.1523/JNEUROSCI.3660-11. (2012)

-H-

**Haghighi A**, Schwartz DH, Abrahamowicz M, et al: Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking, Amygdala Volume, and Fat Intake in Adolescence; *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):98-105. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.1101 (2013)

**Haheim L**, Holme I, Hjermmann I, Leren P: Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 621–624 (1996)

**Haller CS**: Trajectories of smoking behavior as a function of mood and satisfaction with life: What matters most? *Journal of Affective Disorders* 190 (2016) 407 – 413 (2016)

**Hartwell KJ**, Johnson KA, Li X, Myrick H, LeMatty T, George MS, Brady KT: Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers. *Addict Biol.* 2011:1369–1600. (2011)

**Heatherton TF**, Kozlowsky LT, Frecker RC, Fagerström K-O: The Fagerström test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire, 1991, *British Journal of Addiction*, 86; (1991)

**Heeschen C**, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP: A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest* (2002) 110:527–36. doi:10.1172/JCI0214676 (2002)

**Heidemann RM**: Magnetresonanztomographie bei hohen Feldstärken: Ist stärker besser?; 2008 Max-Planck-Gesellschaft www.mpg.de 1/7; (2008)

**Heinz A**, Batra A: *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit*, Kohlhammer, Stuttgart, (2003)

**Heishman SJ**, Kleykamp BA, Singleton EG: Aufmerksam; *Psychopharmacology* (Berl). 2010 Jul; 210(4):453-69. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1. Epub 2010 Apr 24. (2010)

**Hendricks PS**, Prochaska JJ, Humfleet GL, and Hall SM: Evaluating the validities of different DSM-IV-based conceptual constructs of tobacco dependence; *Addiction*. 2008 July; 103(7): 1215–1223. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02232.x. (2008)

**Henschler D**: TABAK, S. 809–815, in: *Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Aufl. Hrsg. W. Forth, D Henschler, W. Rummel, K. Starke. Wissenschaftsverlag: Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich (1992)

**Henson R**: Forward inference using functional neuroimaging: dissociations versus associations. *Trends Cogn Sci*. 2006 Feb;10(2):64-9. Epub 2006 Jan 6. (2006)

**Hoch E**, Mühlig S, Nowak D, Wittchen H-U: Rauchen und Nikotinabhängigkeit in Deutschland Eine klinisch-epidemiologische Perspektive, *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 37 (1), 1–14, Hogrefe Verlag Göttingen (2008)

**Holdstock G**, Savage D, Harman M, Wright R. Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 362. (1984)

**Hong LE**, Gu H, Yang Y, Ross TJ, Salmeron BJ, Buchholz B, Thaker GK, and Stein EA: Nicotine Addiction and Nicotine's Actions Are Associated with Separate Cingulate Cortex Functional Circuits; Arch Gen Psychiatry. 2009 Apr; 66(4): 431–441.; doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.2; (2009)

**Hong LE**, Hong Gu, Yihong Yang, Thomas J. Ross, Betty Jo Salmeron, Brittany Buchholz, Gunvant K. Thaker, and Elliot A. Stein: Nicotine Addiction and Nicotine's Actions Are Associated with Separate Cingulate Cortex Functional Circuits; Arch Gen Psychiatry. 2009 Apr; 66(4): 431–441.; doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.2; (2009)

**Huang W**, Jean A. King, W. W. Sanouri Ursprung, Shaokuan Zheng, Nanyin Zhang, David N. Kennedy, Douglas Ziedonis & Joseph R. DiFranza: The development and expression of physical nicotine dependence corresponds to structural and functional alterations in the anterior cingulate-precuneus pathway; Brain and Behavior 2014; 4(3): 408–417; doi: 10.1002/brb3.227; (2014)

**Hukkanen J**, Jacob P, Benowitz NL: Metabolism and disposition kinetics of nicotine. Pharmacol Rev. 2005 Mar; 57(1):79-115. (2005)

**Hurd YL**, Suzuki M, Sedvall GC: D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. J Chem Neuroanat. 2001 Jul;22(1-2):127-37. (2001); doi:10.1016/S0891-0618(01)00122-3; (2001)

-I-

**Inoue T**: Cigarette smoking as a risk factor of coronary artery disease and its effects on platelet function. Tob Induc Dis. 2004; 2:27-33. (2004)

-J-

**Janak PH**, Tye KM: From circuits to behaviour in the amygdala. In: Nature. Band 517, Nr. 7534, S. 284–292, 2015 doi:10.1038/nature14188; (2015)

**Jasinska AJ**, Chua HF, Ho SS, Polk TA, Rozek LS and Strecher VJ: Amygdala response to smoking-cessation messages mediates the effects of serotonin transporter gene variation on

quitting; *Neuroimage*. 2012 March; 60(1): 766–773. doi:10.1016/j.neuroimage. 2011.12.064. (2012)

**Jezzard P** and Ramsey N F: (2003) Functional MRI, in *Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease* (ed P. Tofts), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. doi: 10.1002/0470869526.ch12 (2003)

**John U**, Hanke M Tabakrauch-attributable Mortalität in den deutschen Bundesländern. (2001) *Gesundheitswesen* 63:363–369; (2001)

**Johnston LD**, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. *Monitoring the future: national survey results on drug use, 1975–2006*. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 2007. (NIH publication no. 07-6205.) (2007)

**Jonides J**, Nee DE, Berman MG: What has functional neuroimaging told us about the mind? So many examples, so little space. *Cortex*, 42, 414–7. (2006)

**Jorenby DE**, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 340: 685–691. (1999)

-K-

**Kalivas P**, McFarland K: Brain circuitry and there in statement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology*, 168, 44–56. (2003)

**Kalman D**, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005; 14:106-23. (2005)

**Kandel D**, Schaffran C, Griesler P, Samuolis J, Davies M, Galanti R. On the measurement of nicotine dependence in adolescence: comparisons of the mFTQ and a DSM-IV-based scale. *J Pediatr Psychol* 2005;30:319-32. (2005)

**Kelly C**, Biswal BB, Craddock RC, Castellanos FX and Milham M: (2012). Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls. *Trends. Cogn. Sci.* 16, 181–188. doi: 10.1016/j.tics.2012.02.001 (2012)

**Kennan RP**, Gao JH, Zhong J, Gore JC: A general model of microcirculatory blood flow effects in gradient sensitized MRI. *Med Phys.* 1994 Apr;21(4):539-45. (1994)

**Kenny P**, Markou A: Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 70, 531–549. (2001)

**Kessler RC**, Berglund PA, Borges G, et al.: Smoking and suicidal behaviors in the National Comorbidity Survey-Replication. *J Nerv Ment Dis.* 2007; 195(5):369 (2007)

**KiGGS**: Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). <http://www.kiggs-studie.de/deutsch/home.html>; (2015)

**KiGGS**: Jugendgesundheitssurvey (KiGGS); *Umweltmed Forsch Prax* 13 (4) 245 – 260 (2008)

**KiGGS**: Schlack R, Kurth B-M, Hölling H: Die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Daten aus dem bundesweit repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS); *Umweltmed Forsch Prax* 13 (4) 245 – 260 (2008)

**Klinke R**, Pape H-C, Silbernagl S: *Physiologie*, Thieme Verlag, 2005

**Kober H**, Brewer JA, Height KL, Sinha R: Neural stress reactivity relates to smoking outcomes and differentiates between mindfulness and cognitive-behavioral treatments. *Neuroimage*. 2016 Sep 28. pii: S1053-8119(16)30517-1. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.042. [Epub ahead of print] (2016)

**Kotz D**, Brown J, West R: “Real-world” effectiveness of smoking cessation treatments: A population study. *Addiction* 2014, 109, 491–499. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] (2014)

**Kröger C**, Lohmann B: *Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit (Fortschritte der Psychotherapie Band 31)*, Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, (2007)

**Krönke KM**, Wolff M, Benz A, Goschke T: Successful smoking cessation is associated with prefrontal cortical function during a Stroop task: A preliminary study. *Psychiatry Res.* 2015 Oct 30;234(1):52-6. doi: 10.1016/j.psychres.2015.08.005. Epub 2015 Aug 20. (2015)

**Kuo MF**, Paulus W, Nitsche MA: Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 3:948-60. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117. Epub 2013 Jun 4. (2014)

-L-

**Lampert T**, Kuntz B: Tabak - Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.): Jahrbuch Sucht (2015)

**Lampert T**, List SM: Gesundheitsrisiko Passivrauchen. *GBE kompakt* 3/2010. RKI, Berlin; (2010)

**Lampert T**, Thamm M: Tabak-, Alkohol- und Drogenkonsum von Jugendlichen in Deutschland; *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2007 · 50:600–608; DOI 10.1007/s00103-007-0221-y; (2007)

**Lampert T**, · B. Kuntz · KiGGS Study Group: Tabak- und Alkoholkonsum bei 11- bis 17-jährigen Jugendlichen; Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1); *Bundesgesundheitsbl* 2014; 57:830–839; DOI 10.1007/s00103-014-1982-8; 2014

**Lane D**, Gray EA, Mathur RS, Mathur SP: Up-regulation of vascular endothelial growth factor-C by nicotine in cervical cancer cell lines. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:153–158 (2005)

**Lang N**, et.al: How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain, *Eur J Neurosci*. 2005; 22(2): 495-504. Doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x. (2005)

**Lasser K**, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH: Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284:2606-10. (2000)

**Laugesen M**: Safety report on the Ruyan e-cigarette cartridge and inhaled aerosol. Christchurch, New Zealand: Health New Zealand Ltd., (2008)

**Lawrance IC**, Murray K, Batman B, et al. Crohn's disease and smoking: is it ever too late to quit? *J Crohns Colitis* 2013; 7: e665–71. (2013)

**Leech R**, David J. Sharp: The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease; *Brain* 2014; 137; 12–32; doi:10.1093/brain/awt162; (2014)

**Lerman C**, Tyndale R, Patterson F, et al.: Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jun;79(6):600-8. Epub 2006 May 11. (2006)

**Li X**, Hartwell KJ, Borckardt J, Prisciandaro JJ, Saladin ME, Morgan PS, Johnson KA, Todd LeMatty, Brady KT and George MS: Volitional Reduction of Anterior Cingulate Cortex Activity Produces Decreased Cue Craving in Smoking Cessation: A Preliminary Real-Time fMRI Study; *Addict Biol.* 2013 Jul; 18(4): 739–748. Published online 2012 Mar 28. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x (2013)

**Liao Y**, Jinsong Zhang, Zhiping Huang, Yibin Xi, Qianru Zhang, Tianli Zhu, Xufeng Liu: Altered Baseline Brain Activity with 72 h of Simulated Microgravity – Initial Evidence from Resting-State fMRI; *PLOS ONE* | www.plosone.org 1 December 2012 | Volume 7 | Issue 12 | e52558; (2012)

**Liebetanz D**, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W.: Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability.; *Brain.* 2002 Oct;125(Pt 10):2238-47. (2002)

**Lightwood JM**, Glantz SA: Short-term economics and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1997; 96: 1089–96. (1997)

**Loeb LA**: Tobacco Causes Human Cancers—A Concept Founded on Epidemiology and an Insightful Experiment Now Requires Translation Worldwide; *Cancer Res.* 2016 Feb 15; 76(4):765-6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-01; (2016)

**Logothetis NK**, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 2001 Jul 12;412(6843):150-7. (2001)

**Logothetis NK**: The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci.* 23:3963–3971. (2003)

**Logothetis NK**: What we can do and what we cannot do with fMRI; *Nature* 453, 869-878 (12 June 2008) | doi:10.1038/nature06976 (2008)

**Lynch BS**, Bonnie RJ, editors.: Growing up tobacco free preventing nicotine addiction in children and youths. Washington, DC: National Academy Press, 1994:28-68. (1994)

-M-

**MacKenzie TD**, Bartecchi CE., Schrier RW: The human costs of tobacco use (2). *N Engl J Med* 1994; 330: 975–980. (1994)

**Maddock RJ**, Garrett AS, Buonocore MH: Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp.* 2003 Jan;18(1):30-41. (2003)

**Maddock RJ**, Garrett AS, Buonocore MH: Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience.* 2001;104(3):667-76. (2001)

**Mahonen MS**, McElduff P, Dobson AJ, Kuulasmaa KA, Evans AE: Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control* 2004; 13:244–50. (2004)

**Mainali P**, Pant S, Rodriguez AP, Deshmukh A, Mehta JL. Tobacco and cardiovascular health. *Cardiovasc Toxicol* 15: 107–116, (2015)

**Malaiyandi V**, Sellers EM, Tyndale RF: Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Mar;77(3):145-58. (2005)

**Mansvelder HD**, van Aerde KI, Couey JJ, Brussaard AB: Nicotinic modulation of neuronal networks: from receptors to cognition, *Psychopharmacology* (2006) 184: 292–305 (2006)

**Marlow NM**, Bonilha HS, Short EB: Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review; *Pain Pract.* 2013 Feb; 13(2):131-45. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00562.x. Epub 2012 May 28; (2013)

**Martin-Lujan F**, Antoni Santigosa-Ayala, Josep-Lluís Piñol-Moreso, Mar Sorli-Aguilar, Gemma Flores-Mateo<sup>4</sup>, Jordi Bladé-Creixenti, Josep Basora-Gallisà, Rosa Sola-Alberich: the RESET study protocol; *BMC Family Practice* (2016) 17:15 DOI 10.1186/s12875-016-0415-1, (2016)

**Mathers CD**, Loncar D.: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11):e442; (2006)

**Matthews PM**, Johansen-Berg H, Reddy H: Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*. 2004; 22(3-5):245-60. (2004)

**McClernon FJ**, Kozink RV, Rose JE: Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(9):2148–2157. [PubMed: 17987060] (2008)

**Mihov Y**, Hurlemann R: Altered amygdala function in nicotine addiction: insights from human neuroimaging studies.; *Neuropsychologia*. 2012 Jul; 50(8):1719-29. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.028. Epub 2012 May 7. (2012)

**Mineur YS**, Picciotto MR: Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: Relevance to nicotine addiction, *Biochemical pharmacology* 75 (2008) 323–333; (2008)

**Mink JW**: The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns; *Arch Neurol*. 2003 Oct;60(10):1365-8. (2003)

**Mink JW**: The Basal Ganglia Kapitel 31 – Fundamental Neuroscience 2003 Academic Press; (2003)

**Miranda PC**, Lomarev M, Hallett M: Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117:1623-1629. (2006)

**Mokdad AH**, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JD. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291:1238-45. (2000)

**Möller H-J**, Laux G, Deister A, Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, 2013, Georg Thieme Verlag Stuttgart. (2013)

**Moore D**, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P: Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009, 338, b1024. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]; (2009)

**Mousa S**, Mousa SA: Cellular and molecular mechanisms of nicotine's pro-angiogenesis activity and its potential impact on cancer; *J Cell Biochem* (2006) 97:1370–8. doi:10.1002/jcb.20741; (2006)

**Müller V**, RF Mucha, K Ackermann und P. Pauli: Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (QSU-G). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*. 30(3): 164-171. (2001)

-N-

**Naqvi NH**, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007; 315:531-4. doi:10.1126/science.1135926 (2007)

**Naude J**, Dongelmans M, Faure, Ph: Nicotinic alteration of decision-making, *Neuropharmacology* 96 (2015) 244-254; (2015)

**Nelson JT**, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS and Parasuraman R: Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage* 85, 909–917. doi:10.1016/j. neuroimage.2012.11.061; (2014)

**Nitsche MA**, Fricke K, Henschke U, Schlitterau A, Liebetanz D, Lang N, et.al, (2003): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553:293-301; (2003)

**Nitsche MA**, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W: Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553:293–301 (2003)

**Nitsche MA**, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W: Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by d-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29:1573–1578 (2004)

**Nitsche MA**, Paulus W: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000 September 15; 527(Pt 3): 633–639; (2000)

**Nitsche MA**, Paulus W: Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899-1901(2001)

**Nitsche MA**, Roth A, Kuo MF, Fischer AK, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W: Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci* 27:3807–3812. (2007)

**Nitsche MA**, Schauenburg A, Lang N et al.: Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 619-626. doi:10.1162/089892903321662994; (2003)

**Nitsche MA**, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A: Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008 Jul;1(3):206-23. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004. Epub 2008 Jul 1; (2008)

**Nitsche MA**, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A: Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol.* 2009 Sep;219(1):14-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.038. Epub 2009 Apr 5; (2009)

-O-

**O’Shea J**, Boudrias M, Stagg C, Bachtiar V, Kischka U, Blicher J et al.: Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. *Neuroimage* 85, 924–933. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.096; (2014).

**Öberg M**, Jaakkola S, et al: Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The Lancet*, Volume 377, issue 9760, 8-14 January (2011)

**Ogawa S**, T M Lee, A R Kay, and D W Tank: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Dec; 87(24): 9868–9872. (1990)

**Oldfield RC**: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113; (1971)

**Onur OA**, Patin A, Mihov Y, Buecher B, Stoffel-Wagner B, Schlaepfer TE, Walter H, Maier W, Hurlmann R: Overnight deprivation from smoking disrupts amygdala responses to fear., *Hum Brain Mapp*. 2012 Jun; 33(6):1407-16. doi: 10.1002/hbm.21293. Epub 2011 May 26; (2012)

-P-

**Palmatier MI**, Evans-Martin FF, Hoffman A, Caggiula AR, Chaudhri N, Donny EC, Liu X, Booth S, Gharib M, Craven L, Sved AF: Dissociating the primary reinforcing and reinforcement-enhancing effects of nicotine using a rat self-administration paradigm with concurrently available drug and environmental reinforcers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Mar;184(3-4):391-400. Epub 2005 Oct 25. (2006)

**Parasuraman R** and Galster S: Sensing, assessing and augmenting threat detection: behavioral, neuroimaging and brain stimulation evidence for the critical role of attention. *Front. Hum. Neurosci*. 7:273. doi:10.3389/fnhum.2013. 00273; (2013)

**Parasuraman R** and McKinley RA: Using noninvasive brain stimulation to accelerate learning and enhance human performance. *Hum. Factors* 56, 816–824. doi:10.1177/0018720814538815; (2014)

**Pasumarthi RK** and Jim Fadel: Activation of orexin/hypocretin projections to basal forebrain and paraventricular thalamus by acute nicotine; *Brain Res Bull*. 2008 December 16; 77(6): 367–373. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.09.014. (2008)

**Pauling L**, Charles D. Coryell: THE MAGNETIC PROPERTIES AND STRUCTURE OF HEMOGLOBIN, OXYHEMOGLOBIN AND CARBONMONOX YHEMOGLOBIN; GATES CHEMICAL LABORATORY, CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY Communicated March 19, (1936)

**Paulus MP**: Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? *Science*. 2007 Oct 26; 318(5850):602-6. doi:10.1126/science.1142997 (2007)

**Perkins KA**, Scott J: Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 1245-50. (2008)

**Peterchev AV**, Timothy A. Wagner, Pedro C. Miranda, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, Sarah H. Lisanby, Alvaro Pascual-Leone, and Marom Bikson: Fundamentals of Transcranial Electric and Magnetic Stimulation Dose: Definition, Selection, and Reporting Practices; *Brain Stimul*. 2012 October ; 5(4): 435–453. doi:10.1016/j.brs.2011.10.001. (2012)

**Phan KL**, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Moore GJ, Uhde TW, Tancer ME: Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiat* 57: 210–219. (2005).

**Picard F**, Sadaghiani S, Leroy C, Courvoisier DS, Maroy R, Bottlaender M: High density of nicotinic receptors in the cingulo-insular network. *Neuroimage*. 2013 Oct 1;79:42-51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.074. Epub 2013 Apr 28. (2013)

**Picciotto MR**, Lewis AS, van Schalkwyk GI, Mineur YS: Mood and anxiety regulation by nicotinic acetylcholine receptors: A potential pathway to modulate aggression and related behavioral states; *Neuropharmacology*. 2015 Sep; 96(Pt B):235-43. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.028. Epub 2015 Jan 9. (2015)

**Picciotto MR**, Mineur YS: Molecules and circuits involved in nicotine addiction: The many faces of smoking, *Neuropharmacology*, Vol 76 (Part B), Jan, 2014. pp. 545-553. (2014)

**Picciotto MR**, Nii A. Addy, Yann S. Mineur, and Darlene H. Brunzell: It's not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood; *Prog Neurobiol*. 2008 April ; 84(4): 329–342. (2008)

**Pisinger C**, Aadahl M, Toft U, Jorgensen T: 2011. Motives to quit smoking and reasons to relapse differ by socioeconomic status. *Prev. Med*. 52 (1), 48–52. (2011)

**Planas A**, Clara A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, de Moner A, et al.: Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *Journal of Vascular Surgery*, 35(3), 506–509. (2002).

**Polosa R**, Rodu B, Caponnetto P, Maglia M, Raciti C: A fresh look at tobacco harm reduction: The case for the electronic cigarette. *Harm. Reduct. J.* (2013)

**Poreisz C**, Boros K, Antal A, Paulus W: Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007 May 30;72(4-6):208-14. Epub 2007 Jan 24 (2007)

**Pötschke-Langer M**, Kahnert S, Schaller K, Viarisio V u.a.: *Tabakatlas Deutschland 2015*; dkfz. (2015)

**Power JD**, Kelly A, Barnes A, Abraham Z, Snyder A, Bradley L, Schlaggar A and Steven E Petersen: Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion; *Neuroimage.* 2012 February 1; 59(3): 2142–2154. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.018. (2012)

**Preis SR**, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS.: Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009; 120(3):212–20. Epub 2009/07/08; (2009)

**Priori A**, Hallett M, Rothwell JC (2009): Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2:241-245 (2009)

**Purpura DP**, McMurtry JG: INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX; *J Neurophysiol.* 1965 Jan;28:166-85. (1965)

-R-

**Rahman MM**, Laher I: Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: An overview of molecular mechanisms. *Current Vascular Pharmacology*, 5(4), 276–292. (2007)

**Rankin KP**, Andrea Salazar, Maria Luisa Gorno-Tempini, Marc Sollberger, Stephen M. Wilson, Danijela Pavlic, Christine M. Stanley, Shenly Glenn, Michael W. Weiner, and Bruce L. Miller: Detecting Sarcasm from Paralinguistic Cues: Anatomic and Cognitive Correlates in Neurodegenerative Disease; *Neuroimage.* 2009 October 1; 47(4): 2005–2015. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.077. (2009)

**Reiser M**, Kuhn FP, Debus J: Radiologie. Duale Reihe, 2011, Stuttgart: Thieme Verlag

**Ridderstrale M**, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Nilsson PM, Cederholm J. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *Journal of internal medicine*, (2006)

**Rigotti NA**, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S: Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: A randomized trial. *Circulation* 2009, 121, 221–229; (2009)

**Rosamond W**, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25–146. (2008)

**Rose JE**, Frederique M Behm, Alfred N Salley, James E Bates, R Edward Coleman, Thomas C Hawk and Timothy G Turkington: Regional Brain Activity Correlates of Nicotine Dependence; *Neuropsychopharmacology* (2007) 32, 2441–2452; doi:10.1038/sj.npp.1301379; (2007)

**Rosenberg L**, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S: The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313:1511–4. (1985)

**Ross R**: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126. (1999).

**Rossini PM**, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee.; *Clin Neurophysiol*. 2015 Jun;126(6):1071-107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. Epub 2015 Feb 10.; (2015)

**Royal College of Physicians**. Ending Tobacco Smoking in Britain. Radical Strategies for Prevention and Harm Reduction in Nicotine Addiction; Royal College of Physicians: London, UK, (2008)

**Rubinstein ML**, Benowitz NL, Auerback GM, Moscicki AB: Rate of nicotine metabolism and withdrawal symptoms in adolescent light smokers. *Pediatrics* 2008; 122(3):e643-e647; (2008)

**Russell MAH**, Jarvis M, Iyer R, Feyerabend C: Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentrations in smokers. *Br Med J* (1980)

-S-

**Schaefer A**, Gray J: A role for the human amygdala in higher cognition. *Reviews in Neurosciences*, 18, 355–382. (2007)

**Schmelzer AC**, Salt E, Wiggins A, Crofford LJ, MD, Bush H, PhD, and Mannino DM: Role of Stress and Smoking as Modifiable Risk Factors for Nonpersistent and Persistent Back Pain in Women; *Clin J Pain* \_ Volume 32, Number 3, March (2016)

**Schmidt A**, Neumann M, Wirtz M, Ernstmann N, Staratschek-Jox A, Stoelben E, et al.: The influence of occupational stress factors on the nicotine dependence: a cross sectional study. *Tob Induc Dis*. 2010; 8:1-6. (2010)

**Schmidt LG**, Rist F: Sucht und Folgestörungen, *Neurobiologie psychischer Störungen*, 2006, pp 297-342; (2006)

**Schneider F**, Fink GR: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer Verlag, (2007)

**Schuller HM**, McGavin MD, Orloff M, Riechert A, Porter B: Simultaneous exposure to nicotine and hyperoxia causes tumors in hamsters. *Lab Invest* (1995) 73:448–56. (1995)

**Shmueli K**, van Gelderen P, de Zwart JA, Horovitz SG, Fukunaga M, Jansma JM, Duyn JH.: Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *NeuroImage*. 38:306–320. (2007)

**Smolka MN**, Bühler M, Klein S, Zimmermann U, Mann K, Heinz A, Braus DF: Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Mar;184(3-4):577-88. Epub 2005 Aug 13. (2006)

**Somerville KW**, Logan RF, Edmond M, Langman MJ: Smoking and Crohn's disease; *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, VOLUME 289, 13 OCTOBER (1984)

**Stagg CJ**, Nitsche MA: Physiological basis of transcranial direct current stimulation; *Neuroscientist*. 2011 Feb;17(1):37-53. doi: 10.1177/1073858410386614; (2011)

**Statistisches Bundesamt** (Hrsg.) (2014): Gesundheitswesen - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung - Mikrozensus 2013. Wiesbaden; (2014)

**Stead LF**, Perera R, Bullen C, et al.: Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD000146; (2012)

**Stefan K**, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J: Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543:699–708 (2002)

**Stefan K**, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123:572–584. (2000)

**Stüber C**, Morawski M, Schäfer A, Labadie C, Wähnert M, Leuze C, Streicher M, Barapatre N, Reimann K, Geyer S, Spemann D, Turner R: Myelin and iron concentration in the human brain: A quantitative study of MRI contrast; *Neuroimage.* 2014 Jun;93 Pt 1:95-106. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.026. Epub 2014 Mar 6. (2014)

**Sutherland MT**, Carroll AJ, Salmeron BJ, Ross TJ, Hong LE, Stein EA. Down-regulation of amygdala and insula functional circuits by varenicline and nicotine in abstinent cigarette smokers. *Biol Psychiatry* (2013) 74:538–46. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.035; (2013)

**Sutherland MT**, Riedel MC, Flannery JS, Yanes JA, Fox PT, Stein EA, Laird AR: Chronic cigarette smoking is linked with structural alterations in brain regions showing acute nicotinic drug-induced functional modulations. *Behav Brain Funct.* 2016 Jun 2;12(1):16. doi: 10.1186/s12993-016-0100-5. (2016)

**Sweeney CT**, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE: Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. *CNS Drugs* 2001, 15, 453–467. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]; (2001)

-T-

**Tagliazucchi E**, Siniatchkin M, Helmut Laufs and Dante R. Chialvo: The Voxel-Wise Functional Connectome Can Be Efficiently Derived from Co-activations in a Sparse Spatio-Temporal Point-Process, *Front. Neurosci.*, 23 August 2016; <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.0038>; (2016)

**Teneggi V**, Tiffany ST, Squassante L, Milleri S, Ziviani L, Bye A: Smokers deprived of cigarettes for 72h: effect of nicotine patches on craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 164: 177–187. (2002).

**Thornton R**, Serge Vulliemoz, Roman Rodionov, David W. Carmichael, Umair J. Chaudhary, Beate Diehl, Helmut Laufs, Christian Vollmar, Andrew W. McEvoy, Matthew C. Walker, Fabrice Bartolomei, Maxime Guye, Patrick Chauvel, John S. Duncan and Louis Lemieux: Epileptic Networks in Focal Cortical Dysplasia Revealed Using Electroencephalography–Functional Magnetic Resonance Imaging; *ANN NEUROL* 2011;70:822–837; (2011)

**Tiffany ST**, Drobles DJ: The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict.* 1991 Nov;86(11):1467-76. (1991)

**Tiwari RV**, Megalamanegowdru J, Gupta A, Agrawal A, Parakh A, Pagaria S, et al.: Knowledge, attitude and practice of tobacco use and its impact on oral health status of 12 and 15-year-old school children of Chhattisgarh, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:10129-35. (2014)

**Tölle R**, Windgassen K, *Psychiatrie, Springer Medizin Verlag Heidelberg*, (2012)

**Torres OV**, Laura E. O'Dell: Stress is a principal factor that promotes tobacco use in females, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 65 (2016) 260–268; (2016)

**Trtchounian A**, Williams M, Talbot P Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine Tob Res* 2010; 12:905–1223. (2010)

**Turner R**, Denis Le Bihan D, Chrit, T. W. Moonen, Daryld Espres, Joseph Frank: Echo-Planar Time Course MRI of Cat Brain Oxygenation Changes; *MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE* 22, 159- 166 (1991)

**Turner R**, Geyer S: Introduction to the *NeuroImage* Special Issue: “In vivo Brodmann mapping of the human brain”, *NeuroImage* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.018>; (2014)

-U-

**Uchiyama S**, Inaba Y, Kunugita N: Determination of acrolein and other carbonyls in cigarette smoke using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4 dinitrophenylhydrazine. *J Chromatogr A* 2010; 1217:4383–4388. (2010)

**Ullsperger M**, D. Yves von Cramon: Funktionen frontaler Strukturen; in Neuropsychologie; Herausgeber: Karnath, Hans-Otto, Thier, Peter (Hrsg.); Springer-Lehrbuch, (2006)

**USDHHS – U.S Department of Health and Human Services.** The Health Consequences of Smoking--50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; (2014)

**USDHHS – U.S.** Department of Health and Human Services (2004): The Health Consequences of Smoking: A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta; (2004)

**USDHHS – U.S.** Department of Health and Human Services (2006): The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta; (2006)

**USDHHS – U.S.** Department of Health and Human Services (2014): The health consequences of smoking-50 years of progress. A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta; (2014)

-V-

**Van Dijk KR**, Sabuncu MR, Buckner RL.: The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*. 59:431–438. (2012)

**Versace F**, Engelmann JM, Jackson EF, Costa VD, Robinson JD, Lam CY, Minnix JA, Brown VL and Cinciripini PM: Do brain responses to emotional images and cigarette cues differ? An fMRI study in smokers; *Eur J Neurosci*. 2011 Dec; 34(12): 2054–2063. (2011)

**Volkow ND**, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F: Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction; *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1:3-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022. Epub 2008 Jun 3. (2009)

**Voorhees CC**, Schreiber GB, Schumann BC, Biro F, Crawford PB: Early predictors of daily smoking in young women: the national heart, lung, and blood institute growth and health study. 2002. *Prev. Med.* 34, 616e624. (2002)

-W-

**Wang Z**, Faith M, Patterson F, Tang K, Kerrin K, Wileyto EP, Detre JA and Lerman C: Neural Substrates of Abstinence-Induced Cigarette Cravings in Chronic Smokers; *J Neurosci.* 2007 December 19; 27(51): 14035–14040. (2007)

**Wanwan Lv**, Qichao Wu, Xiaoming Liu, Ying Chen, Hongwen Song, Lizhuang Yang, and Xiaochu Zhang: Cue Reactivity in Nicotine and Alcohol Addiction: A Cross-Cultural View; *Front Psychol.* 2016; 7: 1335. Published online 2016 Aug 31. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01335 (2016)

**Weber MJ**, Messing SB, Rao H, Detre JA and Thompson- Schill SL: Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: a tDCS-fMRI study. *Hum. BrainMapp.* 35, 3673–3686.doi:10.1002/hbm. 22429; (2014).

**Weise D**, Schramm A, Stefan K, Wolters A, Reiners K, Naumann M, Classen J: The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain* 129:2709–2721 (2006)

**Weishaupt D**, Köchli VD, Marincek B: *Wie funktioniert MRI?* 2009, Berlin Heidelberg, Springer Verlag 1053-8119/ 2014 1950–2010. (2009)

**West R**, McNeill A and Raw M: Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000. 55: 987– 999. (2000)

**West R**: ABC of smoking cessation: assessment of dependence and motivation to stop smoking; *BMJ VOLUME 328 7 FEBRUARY 2004 bmj.com*; (2004)

**Whitelaw RB**, Markou A, Robbins T and Everitt BJ: Excitotoxic lesions of the basolateral amygdala impair the acquisition of cocaine-seeking behaviour under a second-order schedule of reinforcement. *Psychopharmacology*, 127, 213–22 (1996)

**WHO Europe.** Who is smoking? [www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/who-is-smoking](http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/who-is-smoking) Date last updated: (2016)

**WHO Tobacco Fact sheet N°339**; Updated July 2015; 6 July (2015)

**WHO Tobacco Free Initiative.** Building blocks for tobacco control: a handbook. Geneva, Switzerland: World Health Organization; (2004)

**Williams M,** Talbot P: Variability among electronic cigarettes in the pressure drop, airflow rate, and aerosol production. *Nicotine Tob Res* 2011; 13:1276–83; (2011)

**Wrase J,** Kahnt T, Schlagenhauf F, Beck A, Cohen MX, Knutson B, Heinz A: Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment.; *Neuroimage*. 2007 Jul 15;36(4):1253-62. Epub 2007 Apr 5. (2007)

-X-

**Xu J,** Fregni F, Brody AL and S. Rahman AS: Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers; *Frontiers in Psychiatry, Addictive Disorders and Behavioral Dyscontrol* September 2013| Volume4 | Article112 | 2 (2014)

-Y-

**Yip SW,** Balodis IM, Carroll KM, Krishnan-Sarin S, Potenza MN: Intra-individual changes in Stroop-related activations linked to cigarette abstinence in adolescent tobacco smokers: Preliminary findings. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Oct 1;167:182-9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.08.019. Epub 2016 Aug 21. (2016)

-Z-

**Zaghi S,** Heine N, Fregni F: Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches; *J Pain Manag.* 2009 Aug;2(3):339-352; (2009)

**Zito KA,** Bechara A, Greenwood C, van der Kooy D: The dopamine innervation of the visceral cortex mediates the aversive effects of opiates. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988 Jul;30(3):693-9. doi:10.1016/0091-3057(88) 90086-X (1988)

**Zhongming L,** Jacco A. de Zwart, Catie Chang, Qi Duan, Peter van Gelderen and Jeff H. Duyn: Neuroelectrical Decomposition of Spontaneous Brain Activity Measured with Functional Magnetic Resonance Imaging; *Cerebral Cortex* November 2014;24:3080–3089

doi:10.1093/cercor/bht164; (2014)

## 8. Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 3-1</b> Bildungsniveau der Probanden	36
<b>Abbildung 3-2</b> Bilderabfolge während einer Sitzung	39
<b>Abbildung 3-3</b> Regions of Interest (ROIs)	41
<b>Abbildung 4-1</b> Hämodynamische Reaktionen bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern vor der Therapie	49
<b>Abbildung 4-2</b> BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	52
<b>Abbildung 4-3</b> BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe vor der Therapie minus nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral	56
<b>Abbildung 4-4</b> BOLD-Reaktionen in der Placebo-Gruppe vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral	59
<b>Abbildung 4-5</b> BOLD-Reaktionen in der Placebo-Gruppe, für die Probanden, die aufgehört zu rauchen, vor der Therapie minus nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral	62

**Abbildung 4-6** BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe, bei den Probanden, die nicht mehr rauchen, vor der Therapie minus nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral 65

**Abbildung 4-7** BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen minus neutral 68

## 9. Tabellenverzeichnis

		Seite
<b>Tabelle 3-1</b>	Probandenkollektiv nach Geschlecht und Händigkeit	35
<b>Tabelle 3-2</b>	Beschreibung der Stichprobe nach Alter und Beantwortung der Fragebögen	36
<b>Tabelle 3-3</b>	Anzahl den Probanden	37
<b>Tabelle 4-1</b>	Zunahme der BOLD- Reaktionen bei Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern vor der Therapie	46
<b>Tabelle 4-2</b>	Zunahme der BOLD- Reaktionen bei Präsentation von neutralen Bildern im Vergleich zu rauch-assozierten Bildern vor der Therapie	48
<b>Tabelle 4-3</b>	Erhöhte neuronale Reaktionen der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach der Therapie bei der Präsentation von Bildern mit Bezug zum Rauchen im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie	51
<b>Tabelle 4-4</b>	Reduzierte BOLD-Reaktionen in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern nach der Therapie	52
<b>Tabelle 4-5</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Verum-Gruppe	54
<b>Tabelle 4-6</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Verum-Gruppe	55
<b>Tabelle 4-7</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Placebo-Gruppe	58
<b>Tabelle 4-8</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern in der Placebo-Gruppe	59
<b>Tabelle 4-9</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Probanden in der Placebo-Gruppe, die das Rauchen aufgaben, nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie bei der Präsentation von rauch-assozierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	61

<b>Tabelle 4-10</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Probanden in der Placebo-Gruppe, die das Rauchen aufgaben, vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	62
<b>Tabelle 4-11</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen der Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) durch die Therapie bei Vergleich vor der Therapie minus nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	63
<b>Tabelle 4-12</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen für die Verum-Probanden (die das Rauchen aufgaben) vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	64
<b>Tabelle 4-13</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen der Verum-Probanden (die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	66
<b>Tabelle 4-14</b>	Erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Placebo-Probanden, (die das Rauchen aufgaben) im Vergleich zur Verum-Gruppe (für die Probanden, die das Rauchen aufgaben) nach der Therapie bei der Präsentation von rauch-assoziierten Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern	67
<b>Tabelle 4-15</b>	Zusammenhänge zwischen den BOLD-Reaktionen pro ROI vor der Therapie und den Ergebnissen des Fagerström-Tests (FTND)	70
<b>Tabelle 4-16</b>	Zusammenhänge zwischen den Werten den BOLD-Reaktionen vor der Therapie und den Ergebnissen dem Questionnaire on Smoking Urges (QSU)	71

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte dem Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell für die Möglichkeit und Vertrauen diese Doktorarbeit durchführen zu dürfen und wertvolle Einblicke in die Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung zu gewinnen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. Susanne Karch bedanken, die mir bei verschiedenen Aspekten dieser Arbeit sehr geholfen hat. Vielen Dank für die freundliche und engagierte Betreuung, die große Geduld und die wertvollen Ratschläge.

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

Bei allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben, möchte ich mich bedanken.

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie für ihr Verständnis bedanken.

## Eidesstattliche Versicherung

Reichenbach, Nadezda

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

Darstellung von Veränderungen der Hirnaktivität infolge der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) bei Tabakabhängigkeit mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)

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.

Nürnberg, 13.05.2019

Nadezda Reichenbach

---

Ort, Datum

Unterschrift