

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

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Neuromodulation von Craving-assoziierten Korrelaten bei Patienten mit
Alkoholabhängigkeit**

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

vorgelegt von
Dinah Victoria Haller
Starnberg

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Künzel
Priv. Doz. Dr. A. Menke

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:
PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Alkoholabhängigkeit	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.2.1 Biologische Einflussfaktoren	3
1.1.2.1.1 Veränderte Neurotransmission	3
1.1.2.1.2 Genetische Einflussfaktoren	3
1.1.2.2 Psychologische Einflussfaktoren	4
1.1.2.2.1 Persönlichkeitsstrukturen	4
1.1.2.2.2 Psychologische Lernmodelle	5
1.1.2.3 Soziale Einflussfaktoren	5
1.1.3 Diagnostik	5
1.1.3.1 Fragebögen	6
1.1.3.2 Laborwerte	6
1.1.4 Folgeerkrankung	7
1.1.4.1 Direkte Folgeerkrankungen	7
1.1.4.2 Neurologische Folgeerkrankungen	8
1.1.4.3 Psychiatrische Folgeerkrankungen	9
1.1.4.4 Kardiologisch-Vaskuläre Folgeerkrankungen	9
1.1.4.5 Gastroenterologische Folgeerkrankungen	10
1.1.4.6 Hepatologische und Pankreatische Folgeerkrankungen	10
1.1.4.7 Onkologische Folgeerkrankungen	11
1.1.5 Neuroanatomische Veränderungen bei Suchterkrankungen	11
1.1.6 Therapie	14
1.1.6.1 Medikamentöse Therapie	14
1.1.6.1.1 Medikamente während des Entzuges	14
1.1.6.1.2 Anticraving-Medikamente:	14
1.1.6.2 S3-Leitliniengerechte psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten	15
1.1.6.3 Rückfallprävention mit Hilfe des kognitiv-behavioralen Rückfallmodells von Marlatt und Gordon (1985)	16
1.2 Neurofeedbacktherapie	17
1.2.1 Neurofeedback mit Hilfe des EEG	18
1.2.2 Grundlage des Neurofeedbacks mit Hilfe von fMRT	19
1.2.3 Vergleich der Vor- und Nachteile von fMRT und EEG	19
1.2.4 Neurofeedback mit Hilfe des fMRT – aktueller Forschungsstand	19
2 Hypothese und Fragestellung	24

2.1 Fragestellungen	24
2.2 Hypothesen	25
3 Methoden	26
3.1 Stichprobe	26
3.2 Ablauf und Settings der MRT-Messungen	27
3.3 Paradigma	28
3.4 Bilderabfolge.....	29
3.5 Region of interest – Neurofeedback	30
3.6 Neurofeedbacktraining.....	30
3.7 MRT-Messungen	31
3.7.1 Anatomische Daten	31
3.7.2 Funktionelle Daten.....	31
3.7.2.1 Hintergrund der funktionellen Magnetresonanztomographie	31
3.7.2.2 BOLD-Kontrast.....	31
3.7.2.3 Funktionelle Messung der Realtime-Studie	32
3.8 Fragebögen.....	32
3.8.1 Soziodemographische Daten.....	33
3.8.2 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)	33
3.8.3 Wortschatztest.....	34
3.8.4 Beck Depressionsinventar (BDI)	34
3.8.5 State-Trait-Ärger-Inventars (STAXI)	34
3.8.6 State-Trait-Angstinventar (STAI X1 und STAI X2)	35
3.8.7 Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11).....	35
3.8.8 Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS).....	35
3.9 Auswertung.....	35
3.9.1 Auswertung der MRT-Daten	35
3.9.1.1 Statistische Analyse der fMRT	36
3.9.1.2 Statistische Auswertung mittels SPSS	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Ergebnisse des Realtime-Trainings an den verschiedenen Untersuchungstagen in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI)	39
4.1.1 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 1 bei Betrachtung der Cue-assoziierten Aktivierung	39
4.1.1.1 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 1 bei allen Probanden	39

4.1.1.2	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Real-Gruppe.....	40
4.1.1.3	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Sham-Gruppe...	41
4.1.2	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 1 bei Betrachtung der Cue-assozierten Deaktivierung.....	42
4.1.2.1	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 1 bei allen Probanden..	42
4.1.2.2	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Real-Gruppe.	43
4.1.2.3	4.2.2.3. Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Sham-Gruppe	43
4.1.3	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 2 bei Betrachtung der Cue-assozierten Aktivierung	44
4.1.3.1	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 2 bei allen Probanden	44
4.1.3.2	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Real-Gruppe.....	45
4.1.3.3	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Sham-Gruppe...	45
4.1.4	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 2 bei Betrachtung der Cue-assozierten Deaktivierung.....	46
4.1.4.1	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 2 bei allen Probanden..	46
4.1.4.2	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Real-Gruppe.	47
4.1.4.3	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Sham-Gruppe.....	47
4.1.5	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 3 bei Betrachtung der Cue-assozierten Aktivität (NF>neutralem Feedback)	48
4.1.5.1	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 3 bei allen Probanden	48
4.1.5.2	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Real-Gruppe.....	49
4.1.5.3	Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Sham-Gruppe...	49
4.1.6	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 3 bei Betrachtung der Cue-assozierten Deaktivierung.....	50
4.1.6.1	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 3 bei allen Probanden..	50
4.1.6.2	Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Real-Gruppe.	51
4.1.6.3	Neuronale Deaktivierung) an Untersuchungstag 3 bei der Sham-Gruppe.....	51
4.2	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3.....	52
4.2.1	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) bei Patienten mit Real-Neurofeedback im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3	52
4.2.2	Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) bei Pateinten mit Sham-Neurofeedback im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3	52

4.3	Veränderung der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten in den funktionellen MRT-Messungen	52
4.3.1	Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, am ersten Untersuchungstag.....	52
4.3.2	Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, am zweiten Untersuchungstag.....	55
4.3.3	Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, am dritten Untersuchungstag.....	57
4.3.4	Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, am ersten Untersuchungstag.....	58
4.3.5	Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, am zweiten Untersuchungstag.....	59
4.3.6	Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, am dritten Untersuchungstag.....	60
4.4	Veränderung der BOLD-Reaktionen im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3	61
4.4.1	Veränderungen der BOLD-Reaktionen im Therapieverlauf bei Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, im Vergleich von Untersuchungstag 1 und Untersuchungstag 3.....	61
4.4.2	Veränderungen der BOLD-Reaktionen im Therapieverlauf bei Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, im Vergleich von Untersuchungstag 1 und Untersuchungstag 3.....	64
4.4.3	Betrachtung der Patienten mit Real-Neurofeedback, die in einem Zeitraum von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie nicht rückfällig geworden waren.....	65
4.4.4	Betrachtung der Patienten mit Sham-Neurofeedback, die in einem Zeitraum von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie rückfällig geworden waren	67
4.5	Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen.....	69
4.5.1	Erhebung der depressiven Symptomatik mit Hilfe des Beck-Depressionsinventar	69
4.5.2	Erfassung von Angst und Ängstlichkeit mittels State-Trait-Angstinventar (STAI X1 und STAI X2)	70
4.5.3	Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck mittels State-Trait-Ärger-Inventar (STAXI)	71
4.5.4	Erfassung der Impulsivität mittels Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11)	73
4.5.5	Erhebung des Cravings vor und nach dem Neurofeedbacktraining mittels Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS)	75
4.6	Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden.....	77
4.6.1	Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden nach drei Monaten	77
4.6.2	Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden nach sechs Monaten	77

4.6.3 Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden nach zwölf Monaten	77
5 Diskussion	78
5.1 Zusammenfassung.....	78
5.2 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Rückfallquote im Craving	78
5.3 Diskussion der neurobiologischen Veränderungen	79
5.3.1.1 Diskussion der neurobiologischen Veränderungen in suchtassoziierten Hirnregionen bei Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben	79
5.3.1.2 Diskussion der neurobiologischen Veränderungen in suchtassoziierten Hirnregionen bei Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben	82
5.3.1.3 Neurobiologische Veränderungen in weiteren Hirnregionen.....	83
5.3.1.4 Veränderungen im Bereich der Psychometrie.....	84
5.4 Limitationen der Studie und Forschungsansätze	86
6 Zusammenfassung	90
7 Literaturverzeichnis	92
8 Tabellenverzeichnis	112
9 Abbildungsverzeichnis	116
10 Abkürzungsverzeichnis	118
11 Danksagung	120
Eidesstattliche Versicherung	121

1 Einleitung

„Mens agitat molem!“ (Vergil, Aeneis 6,727; Kasper, 2014) – Der Geist bewegt die Materie. Dieser von Vergil stammende Ausspruch indiziert den Grundgedanken, dass Kognition körperliche Vorgänge beeinflussen kann. Diese Idee manifestiert sich auch in der Feedbacktherapie. Bei dieser werden dem Probanden oder Patienten körpereigene Vorgänge sichtbar gemacht. Dabei wird das Ziel verfolgt, Vorgänge im eigenen Körper, die unbewusst ablaufen, auf diese Weise willentlich beeinflussen zu können und so Macht darüber zu erlangen (Caria et al. 2012, Friedrich et al. 2014, Kim & Birbaumer 2014, Stoeckel et al. 2014). Seit einigen Jahren werden sowohl Biofeedbackverfahren als auch Neurofeedbackverfahren bei verschiedenen Krankheiten als zusätzliche Therapiemöglichkeit angewandt (Graef et al. 2016, Nestoriuc et al. 2008, Ruiz et al. 2011, 2013, Sitaram et al. 2012, Stubberud et al. 2016, Subramania 2011, Young et al. 2014). Durch die Entdeckung des BOLD-Kontrastes und die damit verbundene Möglichkeit, funktionelle Vorgänge im Gehirn mittels fMRT sichtbar zu machen, wurde es zum einen möglich, die Vorgänge, die im Gehirn sowohl physiologisch als auch bei Krankheit pathologisch ablaufen, besser verstehen zu lernen. Zum anderen lässt sich somit mittels gezieltem, auf den jeweiligen Patienten individuell abgestimmtem Neurofeedbacktraining bei verschiedenen Krankheiten eine wertvolle und noch individuellere Therapiemöglichkeit realisieren (Caria et al. 2012, Ruiz et al. 2011, 2013, Stoeckel et al. 2014). Bei Suchterkrankungen ist der Weg in ein gesundes, substanzfreies und suchtdruckfreies Leben oft schwer und von vielen Rückschlägen bzw. Rückfällen geprägt (Kirsch et al. 2015). Bei Alkoholabhängigkeit im Speziellen sind nicht nur die Folgeerkrankungen verheerend, sondern auch die Rückfallquoten nach einer stationären Entwöhnungstherapie. So berichtete das Robert-Koch-Institut 2008 von einer Rückfallquote innerhalb eines Jahres von im Mittel 47 % (Bloomfield et al. 2007). Das Craving, also das Verlangen nach der Substanz, scheint dafür maßgeblich bestimmend zu sein (Brody et al. 2004, Hanlon et al. 2013, Hartwell et al. 2011, 2013, Li et al. 2013). Grundlage dieser Studie ist die Idee, dieses Craving über kognitive Strategien mit Hilfe von Neurofeedbacktherapie mittels fMRT unter willentliche Kontrolle zu bringen. In suchtdruckauslösenden Alltagssituationen steht somit eine Strategie zur Verfügung, die dem Patienten hilft, sich selbst autonom zu helfen. Dafür wurden Patienten, die sich in einer stationären Entzugsbehandlung befanden, doppelverblindet randomisiert und in eine Real-Gruppe, die ein echtes Neurofeedback erhalten hat, und in eine Sham-Gruppe, der ein Placebofeedback verabreicht wurde, eingeteilt. Alle Patienten nahmen an einem Neurofeedbacktraining teil und sollten auf diese Weise kognitive Strategien erlernen, um somit ihre eigene Hirnaktivität zu regulieren und damit verbunden das

Craving selbstständig kontrollieren zu können. Diese Dissertation befasst sich mit der Frage, ob es alkoholabhängigen Patienten gelingt, willentliche Kontrolle über ihre Hirnaktivität zu erlangen und das damit verbundene Craving zu regulieren. Des Weiteren soll die Effektivität eines echten Feedbacks im Vergleich zu einem Placebofeedback untersucht werden.

Dafür sollen zunächst die verschiedenen Grundlagen zum aktuellen Wissensstand bzw. Forschungsstand sowohl zur Erkrankung einer Alkoholabhängigkeit als auch im Anschluss zu der Feedbacktherapie – im Speziellen der Neurofeedbacktherapie – dargelegt werden.

1.1 Alkoholabhängigkeit

Alkoholabhängigkeit ist kein neues Phänomen. Schon Seneca beschrieb die ebrietatem (Betrunkenheit) als voluntariam insaniam (freiwilliger Wahnsinn) und klassifizierte sie als morbum (Krankheit). Diese tritt immer dann auf, wenn „die übergroße Kraft des Weines“ von „der Seele Besitz ergriffen“ habe (Seneca 1984: IV, 208,214).

1.1.1 Epidemiologie

Die Situation in Deutschland stellt sich im Jahre 2016 wie folgt dar: Derzeit gelten 1,8 Millionen der Deutschen als alkoholabhängig. 1,6 Millionen Menschen weisen einen schädlichen Konsum auf (Batra et al. 2016, Papst et al. 2013). Jedes Jahr sterben ca. 74000 Menschen an den Folgen des Alkoholkonsums (Batra et al. 2016, John & Hanke 2002). 2012 wurden 345000 Fälle kodiert, bei denen eine durch Alkohol verursachte Störung vorlag (Batra et al. 2016). Die jährlichen Kosten belaufen sich auf 25,4 Milliarden Euro (Batra et al. 2016, Effertz 2015). 54,4 % der deutschen Jugendlichen haben schon einmal Alkohol getrunken. Besonders beliebt ist das sogenannte „binge drinking“, also das Rauschtrinken, bei dem großen Mengen von Alkohol z.B. auf Festen konsumiert werden (Kuntz et al., 2015, Lampert et al. 2014). Dabei ist der Alkoholkonsum im Jugendalter nach einem steilen Anstieg nach 2000 mittlerweile leicht rückläufig.

1.1.2 Ätiologie

Bei der Alkoholabhängigkeit, wie bei den meisten Erkrankungen, liegt eine multifaktorielle Genese vor. Diese ist wiederum für jeden Patienten komplex und individuell, dennoch sollen die wichtigsten Faktoren im Folgenden erläutert werden.

1.1.2.1 Biologische Einflussfaktoren

Viele verschiedene biologische Adaptionen bzw. genetisch bedingte Grundlagen können mit der Alkoholabhängigkeit in Verbindung gebracht werden. Dabei ist es oft schwierig zu unterscheiden, was durch alkoholbedingte Adaptionen entstanden ist und was grundlegend genetisch bedingt unabhängig von alkoholbedingten Veränderungen vorhanden war.

1.1.2.1.1 Veränderte Neurotransmission

Das Opioid-System sorgt für die „subjektiv belohnende Wirkung von Alkohol“ (Singer et al. 2011). So ist die Opiatrezeptorverfügbarkeit sowohl erhöht als auch signifikant mit dem Craving assoziiert (Heinz et al. 2005, Williams et al. 2009). Auch sind Veränderungen im Serotoninsystem nachweisbar. So wurde eine Reduzierung der Serotonintransporter-Verfügbarkeit bei Alkoholabhängigen nachgewiesen (Heinz et al. 1998). Singer et al. (2011) nehmen an, dass diese „reduzierte Verfügbarkeit an Serotonintransportern die Folge der neurotoxischen Wirkung von Alkohol auf die serotonergen Neurone im Bereich der Raphekerne“ ist.

Auch auf das GABA- und Glutamat-Transmittersystem wirkt Alkoholgenuss, indem er die hemmende Wirkung von GABA stimuliert und die exzitatorische Wirkung von Glutamat über Glycin an dem NMDA-Rezeptor hemmt (Nagy 2008). Laut Singer et al. wird so die „als beruhigend empfundene Alkoholwirkung“ erreicht (Singer et al. 2011). Kompensatorisch werden mit der Zeit die GABA-Rezeptoren reduziert (Abi-Dargham et al. 1998) und die NMDA-Rezeptoren erhöht (Nagy 2008). Laut Singer et al. kommt es so zur Toleranzentwicklung, da „immer größere Mengen an Alkohol konsumiert“ werden müssen, um eine entspannende Wirkung zu erhalten. Zusätzlich birgt diese Transmitterveränderung die Gefahr eines Krampfanfalls im Entzug, wenn der hemmende Einfluss wegfällt und Glutamat ungehindert an die NMDA-Rezeptoren binden kann (Singer et al. 2011).

1.1.2.1.2 Genetische Einflussfaktoren

Verschiedene Gene wurden bereits identifiziert, die sowohl für die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung als auch bei der Behandlung einen großen Einfluss zu haben scheinen (Li et al., 2000). So spielt die Verträglichkeit von Alkohol sowohl eine protektive als auch gefährdende Rolle. Der „Level of response“ (Schuckit et al. 2006) beschreibt die physiologische Verträglichkeit von Alkohol. Ist diese erhöht, steigt das Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln (Schuckit et al. 2006). Bei einer Genmutation in der Aldehyddehydrogenase 2 (ALDH) und wahrscheinlich auch in der Alkoholdehydrogenase (ADH) ist die Verträglichkeit hingegen

herabgesetzt. Die homozygoten Träger haben ein vermindertes Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln (Harada 2001, Li et al. 2000, Maezawa et al. 1995). Dieses Prinzip wird in der Therapie durch die Verabreichung von Disulfiram genutzt, das die Alkoholverträglichkeit herabsetzt und die Erzeugung einer Aversion induziert. Daneben scheint die genetisch bedingte reduzierte Dopaminrezeptordichte ein vulnerabler Faktor zu sein, eine Abhängigkeit zu entwickeln (Nader et al. 2006). Des Weiteren scheint eine Mutation im MAO-A Gen eine Prädisposition darzustellen, an einer Substanzabhängigkeit oder einer antisozialen Persönlichkeitsstörung zu erkranken (Contini et al. 2006). Auch eine Genvariante im Opioidrezeptor (OPRM1) scheint sowohl für das Erkrankungsrisiko als auch für die Behandlung wichtig zu sein. So gelingt die Behandlung mit Naltrexon mit einem guten klinischen Ergebnis besser bei Personen, die die seltenere Genvariante ASP40 besitzen, als bei denjenigen, die die häufigere Asn40/Asn40-Genvariante aufweisen (Koller et al. 2012, Center for Substance Abuse Treatment 2009). Einen weiteren Ansatzpunkt bildet der glucagon-like-peptide 1-(GLP-1-) Rezeptor, da eine Genvariante das Risiko, zu erkranken, erhöht. Daher kann ein GLP-1-Agonist vermutlich als Behandlung eingesetzt werden (Suchankova et al. 2015).

Auch Zwillingsstudien deuten darauf hin, dass bei der Alkoholkrankung eine hohe genetische Prädisposition vorliegt. So erkranken beide eineiigen Zwillinge signifikant öfter als zweieiige (Kendler et al. 1997). Ein geschlechtsunterschiedliches Erkrankungsrisiko scheint nach Cloninger durch Umwelteinflüsse bedingt zu sein (Cloninger et al. 1981).

1.1.2.2 Psychologische Einflussfaktoren

1.1.2.2.1 Persönlichkeitsstrukturen

Neben den biologischen bzw. genetischen Adaptionen und Anlagen sind auch verschiedene grundlegende Persönlichkeitsanlagen, die zum Großteil wiederum genetisch bedingt sein können, mit dem erhöhten Risiko einer Abhängigkeitserkrankung verbunden. So sind Dick et al. der Meinung, dass eine (wahrscheinlich auch genetisch bedingte) Veranlagung zur Impulsivität die Wahrscheinlichkeit einer Abhängigkeitserkrankung erhöht (Dick et al. 2010).

Auch eine verringerte Belohnungssensitivität stellt eine Prädisposition dar. Dadurch können die Betroffenen positive Erlebnisse nicht als belohnend empfinden und greifen auf Substanzen zurück, um Befriedigung zu erfahren (Blum et al. 1996).

Nach Cloninger spielt eine hohe Risikobereitschaft, also „novelty seeking“, eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit (Cloninger et al. 1981, Lesch & Walter, 2009).

1.1.2.2 Psychologische Lernmodelle

Nach der Lerntheorie beruht Sucht auf der operanten Konditionierung. Demzufolge ist das Trinken von Alkohol eine positive Verstärkung, da die gewünschte Entspannung bzw. das Gefühl der Belohnung eintritt. Als negativer Verstärker gilt das Wegfallen von negativen Gefühlen wie z. B. Stress, Unsicherheit und Angst (Schneider & Fink 2013, Sherlin et al. 2011). Das Modellernen nach Bandura spielt vor allem bei Jugendlichen, die ihre ersten Erfahrungen mit Alkohol machen, eine entscheidende Rolle. Maßgeblich ist zum einen die Vorbildfunktion des Elternhauses, wenn die Jugendlichen ihre Eltern Alkohol trinken sehen. Zum anderen spielt es eine Rolle, ob es in der peer group, zu der die Jugendlichen dazugehören wollen, als anerkannt, „cool“ und selbstbewusst gilt, wenn Alkohol konsumiert wird (Bandura & Walters 1963).

1.1.2.3 Soziale Einflussfaktoren

Neben den bereits beschriebenen Einflüssen des sozialen Umfeldes, das bereits anhand des Modellernens erläutert wurde, ist das Elternhaus auch ein entscheidender Faktor. So trinken Jugendliche aus einem beschützten Elternhaus weniger und weisen dadurch auch ein niedrigeres Risiko auf, eine Abhängigkeit zu entwickeln (Singer et al. 2011). Zudem trägt ein gutes Eltern-Kind-Verhältnis dazu bei, dass sich Jugendliche mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit „einem devianten Freundeskreis“ anschließen (Singer et al. 2011). Nicht zu unterschätzen ist auch der Einfluss einer ständigen, kaum eingeschränkten Verfügbarkeit des Alkohols (Singer et al. 2011).

Nachdem die wichtigsten Grundlagen, die zu einer Alkoholabhängigkeit führen können, dargestellt wurden, sollen die klinischen diagnostischen Kriterien kurz betrachtet werden.

1.1.3 Diagnostik

Grundsätzlich muss zwischen einer psychischen Abhängigkeit, die mit einem unwiderstehlichen Verlangen nach der Substanz (Craving) einhergeht, und der physischen Abhängigkeit, die zu einer Toleranzsteigerung und dem Auftreten von Entzugserscheinungen führt, unterschieden werden (Laux & Möller, 2011).

Ein riskanter Alkoholkonsum liegt bei einer täglichen Trinkmenge von über 30g/d für Männer und über 20g/d für Frauen vor (Herold 2014).

Im ICD-10 der WHO wird ein schädlicher Gebrauch von der Alkoholabhängigkeit getrennt betrachtet.

Ein schädlicher Gebrauch (F10.1) liegt vor, wenn der Alkoholkonsum zu physischen, psychischen oder sozialen Schäden führt. Dabei dürfen keine Kriterien der Abhängigkeit erfüllt sein. Zudem muss das Gebrauchsmuster seit mindestens einem Monat bestehen oder wiederholt in den vergangenen zwölf Monaten aufgetreten sein (Dilling et al. 2012).

Laut Definition ist eine Alkoholabhängigkeit (F10.2) nur dann zu diagnostizieren, wenn innerhalb eines Jahres drei oder mehr der folgenden Kriterien zur gleichen Zeit zutrafen:

- Craving, also das Verlangen nach der Substanz
- reduzierte Kontrolle über Anfang, Beendigung und Menge des Alkoholkonsums
- körperliches Entzugssyndrom beim Versuch, die Trinkmenge zu reduzieren oder ganz auf Alkohol zu verzichten
- Toleranzentwicklung und damit einhergehend eine Dosissteigerung
- Vernachlässigung anderer Interessen
- Anhaltender Alkoholkonsum trotz schädlicher Folgen (Dilling et al. 2012)

Für die Diagnostik eignen sich sowohl verschiedene Fragebögen, die auch in Form von Screenings verwendet werden können, als auch Laborwerte.

1.1.3.1 Fragebögen

Häufig werden im klinischen Alltag verschiedene Fragebögen verwendet. Die wichtigsten sollen im Folgenden kurz dargelegt werden. Mit dem CAGE-Test lässt sich anhand von vier Fragen ein kritischer Konsum identifizieren (Herold 2014). Der Alcohol Clinical Index umfasst die verschiedenen alkoholbedingten Symptome in einem Fragebogen. Zudem existiert der Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), der sich als Screeningmethode vor allem in der Kurzversion als AUDIT-C bewährt hat (Bush et al. 1998).

1.1.3.2 Laborwerte

Grundsätzlich muss zwischen denjenigen Laborwerten unterschieden werden, die einen Indikator für den Alkoholkonsum darstellen, und denen, die eine Organschädigung anzeigen.

Laborwerte, die eine Organschädigung nahelegen: Gamma-glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST) und alanine aminotransferase (ALT) sind Leberenzymwerte, die bei einer Alkoholabhängigkeit typischerweise erhöht sind. Als Differentialdiagnose muss bei diesen immer auch eine andere Lebererkrankung in Betracht gezogen werden. Das mean cell volume (MCV) ist ebenfalls bei chronischem Alkoholabusus durch einen alkoholbedingten

Vitamin-B12- oder Folsäuremangel erhöht. Als Differentialdiagnose müssen hier andere Ursachen beachtet werden, die eine Megaloblastäre Anämie durch entsprechende Mängel bedingen können (Jastrzębska et al. 2016).

Laborwerte, die einen Alkoholkonsum anzeigen: Neben der Blutalkoholkonzentration, die in Promille angegeben wird, gibt es weitere Marker, die auch einen weiter zurückliegenden Konsum identifizieren können. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) ist ein Langzeitmarker mit einer hohen Spezifität und Sensitivität. Er ist auch als Marker für einen Rückfall geeignet. Ethyl glucuronide (EtG) und ethyl sulphate (EtS) sind konjugierte Metaboliten von Ethanol und länger im Urin und Blut nachweisbar als dieses. Des Weiteren sind sie im Haar nachweisbar. Sie werden vor allem in der Entzugstherapie als sensitive Nachweismethode verwendet. Zahlreiche weitere Biomarker werden verwendet bzw. sind noch in klinischen Studien, wie zum Beispiel Dolichol, Salsolinol und β -Hexosaminidase (Jastrzębska et al. 2016).

Eine Alkoholabhängigkeit mit den verschiedenen diagnostischen Mitteln frühzeitig zu erkennen ist nicht zuletzt wichtig aufgrund der verheerenden Folgeerkrankungen, die mit dieser Erkrankung einhergehen können. Die wichtigsten sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

1.1.4 Folgeerkrankung

Die direkten und indirekten Folgen bzw. Folgeerkrankungen von chronischem Alkoholkonsum sind vielfältig.

1.1.4.1 Direkte Folgeerkrankungen

Eine akute Alkoholintoxikation (F10.0) geht mit den allgemeinen Symptomen einer Intoxikation, Störung der Bewusstseinslage, Hypotonie, Hypothermie, einem abgeschwächten Würger reflex, Gang- und Standunsicherheit, Nystagmus sowie funktionsgestörtem Verhalten (Aggressivität, Enthemmung, Aufmerksamkeitsstörung, Streitlust, Affektlabilität, Einschränkung des Urteilsvermögens und der Leistungsfähigkeit) einher (Dilling et al. 2012).

Davon abzugrenzen ist der pathologische Rausch (F10.07), bei dem die Kriterien einer akuten Intoxikation und Verhaltensauffälligkeiten (Aggressivität und Gewalttätigkeit) nach geringen Mengen von Alkohol innerhalb weniger Minuten nach Konsum auftreten. Zudem ist hier kein Hinweis auf eine sonstige zerebrale oder psychische Erkrankung gegeben (Dilling et al. 2012).

Aber auch beim Alkoholentzug kann es zu einer ernsthaften Folgeerkrankung – dem Alkoholentzugssyndrom – kommen. Dabei können zwei Formen unterschieden werden.

Die Diagnose des Alkoholentzugssyndroms ohne Delir (F 10.3) wird gestellt, wenn drei der folgenden zehn Kriterien erfüllt sind: 1. Tremor, 2. Schwitzen, 3. Gastroenterologische Symptome, 4. Kreislaufstörungen, 5. Psychomotorische Unruhe, 6. Kopfschmerzen, 7. Insomnie, 8. Schwäche, 9. vorübergehende optische, akustische oder taktile Halluzinationen und 10. Krampfanfälle (Dilling et al. 2012).

Das Alkoholentzugssyndrom mit Delir (F10.4) wiederum wird diagnostiziert, wenn zu den unter F10.3 genannten Symptomen anhaltende Halluzinationen, eine Desorientierung, schwere psychomotorische Unruhe mit Fremd- und Selbstgefährdung sowie ein Beschäftigungsdrang mit Nesteln und Herumsuchen hinzukommen (Dilling et al. 2012, Herold 2014).

Neben diesen direkten bzw. akuten Folgeschäden von Alkohol bzw. dessen Entzug gibt es noch viele chronische und progressive Folgeerkrankungen, die durch eine Alkoholabhängigkeit bedingt sein können.

1.1.4.2 Neurologische Folgeerkrankungen

Der alkoholbedingte Thiamin-Mangel kann sowohl zu einer Wernicke-Enzephalopathie als auch zu einem Korsakow-Syndrom führen. Die Wernicke-Enzephalopathie umfasst Lethargie, Ophthalmoplegie, Ataxie und Bewusstseinsstörung (Sullivan & Fama 2012). Das Korsakow-Syndrom weist ähnliche Symptome auf und erweitert diese um Amnesie (retrograde und anterograde) und Konfabulation (Pearce 2008). Durch einen alkoholbedingten Niacin-Mangel zeigt sich das Krankheitsbild Pellagra. Dieses beinhaltet Diarrhöe, Dermatitis und Demenz (Oldham & Ivkovic 2012). Die Marchiafava-Bignami-Erkrankung ist eine seltene neurologische Erkrankung, die im Rahmen eines Alkoholmissbrauchs auftritt und sich durch eine Demyelinisierung und Nekrose des Corpus callosum zeigt (Kumar et al. 2014). 13 bis 66 % aller Alkoholiker leiden an einer Polyneuropathie. Dabei ist das periphere Nervensystem betroffen. Charakteristisch sind die symmetrische Taubheit und Parästhesie, oft verbunden mit Schmerz und Schwächegefühl (Hanewinkel et al. 2016). Ob ein Thiaminmangel hierbei auch ursächlich ist, bleibt bislang noch unklar. Für Koike et al. unterscheidet sich die durch Thiaminmangel bedingte Polyneuropathie von der alkoholbedingten sowohl histopathologisch als auch in ihren Symptomen. Diese sind bei Thiaminmangel mehr motorisch und bei alkoholbedingter Polyneuropathie mehr sensorisch (Hanewinkel et al. 2016, Koike et al. 2006). In ca. 50 % der Fälle erleiden Alkoholabhängige eine Myopathie. Diese kann sowohl chronisch als auch akut auftreten (Preedy et al. 2001, Preedy and Peters 1990).

1.1.4.3 Psychiatrische Folgeerkrankungen

Vor allem bei psychiatrischen Komorbiditäten sind Komorbiditäten zu unterscheiden, die „dem Substanzgebrauch vorausgehend, „primär““ oder „dem Substanzgebrauch folgend, „sekundär““ sind (Singer et al. 2011). Viele Patienten, die unter Alkoholabhängigkeit leiden, weisen auch eine oder mehrere andere psychiatrische Erkrankungen auf, zum Beispiel eine andere Substanzabhängigkeit, Depression, bipolare Störung, Angsterkrankung, Persönlichkeitsstörung (z.B. antisoziale Persönlichkeitsstörung) oder auch Schizophrenie (Falk et al. 2008, Regier et al. 1990, Rincon-Hoyos et al. 2016, Soyka et al. 1993). Welche Erkrankung zuerst da war und welche die Folge ist bzw. ob die Erkrankungen einen gemeinsamen genetischen oder umweltbedingten Ursprung haben, ist momentan noch umstritten und für jede psychiatrische Komorbidität individuell (Fergusson et al. 2009, Regier et al. 1990, Singer et al. 2011). So konnten Fergusson et al. nicht nur den kausalen Zusammenhang zwischen Depression und Alkoholabhängigkeit nachweisen, sondern auch, dass Alkohol zu einem erhöhten Risiko für eine Depression führt. Im Gegenzug führt eine Depression nicht signifikant zu einem erhöhten Risiko einer Alkoholabhängigkeit. Patienten mit Schizophrenie weisen im Gegensatz dazu häufig eine Substanzabhängigkeit als Komorbidität auf. Nach Lieberman et al. lässt sich dies auf zwei Ursachen zurückführen. Zum einen sind die Betroffenen oft arbeitslos und getrennt von ihrer Familie, was dazu führt, dass sie in gesellschaftliche Kreise geraten, durch die sie in Kontakt mit entsprechenden Substanzen kommen. Zum anderen benutzen sie Alkohol oder Drogen als Selbstmedikation zur Symptomverbesserung (Lieberman et al. 1990).

1.1.4.4 Kardiologisch-Vaskuläre Folgeerkrankungen

Alkoholkonsum kann auch zu schweren kardiovaskulären Erkrankungen führen. So steht die dilatative alkoholbedingte Kardiomyopathie in einem direkten Zusammenhang mit Alkoholabusus. Außerdem führt eine Alkoholabhängigkeit zu Bluthochdruck, der dann wiederum einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt (Tonelo et al. 2013, Wannamethee et al. 1992). Alkoholkonsum ist außerdem assoziiert mit prokoagulatorischen Veränderungen direkt nach dem Konsum und einer Hypokoagulanzwirkung bei chronischem Genuss. Zudem kommt es beim Entzug zu einer Thrombozytose. Außerdem reduziert der Konsum den zerebralen Blutfluss sowohl durch eine Veränderung des zerebralen Metabolismus als auch durch Vasokonstriktion in einer Arterie. All diese Faktoren führen zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko (Gorelick 1987, Tonelo et al. 2013). Des Weiteren kann Alkohol zu alkoholtoxischen Herzrhythmusstörungen führen. Das sogenannte Holiday-Heart-Syndrom tritt auch bei herzgesunden Patienten nach Alkoholgenuss auf und zeigt sich in paroxysmalem Vorhofflimmern (Tonelo et al. 2013). Hinge-

gen sind bei niedrigem Konsum kardioprotektive Wirkungen zu verzeichnen. Dies liegt an Veränderungen im Lipidstoffwechsel, der Hämostase, Plättchenaggregation, Vasodilatation durch NO-Freisetzung, Induktion von der Expression eines kardioprotektiven Proteins, Insulinsensibilisierung und Reduzierung von inflammatorischen Markern. Das Verhältnis zwischen Alkoholkonsum und kardiovaskulärem Risiko zeigt sich als dosisabhängige U-Kurve mit niedrigerem Risiko bei moderatem Konsum (15 g pro Tag für Frauen und 15–30 g pro Tag für Männer) und erhöhtem Risiko bei keinem oder viel Alkoholkonsum (Providência 2006).

1.1.4.5 Gastroenterologische Folgeerkrankungen

Akuter Alkoholkonsum führt zur Entspannung des unteren Ösophagussphinkters. Hingegen erzeugt chronischer Substanzgebrauch eine erhöhte Spannung, die aber durch spontane Relaxationen unterbrochen wird. Dadurch kommt es zur Refluxerkrankung mit daraus folgenden Mucosaschäden im Ösophagus und schließlich zu Ösophagitis. Aber nicht nur die indirekte Wirkung von Alkohol schädigt die Mucosa, sondern auch die direkte Wirkung, da diese mit erleichterter Penetration von Wasserstoffionen einhergeht. Zudem kann es durch starkes Erbrechen nach Alkoholkonsum zu Schleimhauteinrissen kommen, die zu starken Blutungen führen können (Mallory-Weiss-Syndrom) (Stermer 2002). Des Weiteren erhöht Alkohol die Gastrinsekretion um bis zu 5 % und kann zu akuten und chronischen Gastritiden führen. Außerdem ist die Aufnahme von wichtigen Nährstoffen durch chronischen Alkoholmissbrauch verändert. So können Vitamin B12, Thiamin, Folsäure, Aminosäuren, Calcium und Magnesium nicht gut absorbiert werden (Stermer 2002). Allerdings gibt es auch positive Effekte von Alkohol. So scheint Wein bei *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei* und *Helicobacter pylori* einen antibakteriellen Effekt zu erzielen (Stermer 2002).

1.1.4.6 Hepatologische und Pankreatische Folgeerkrankungen

Eine alkoholische Lebererkrankung kann über Fettleber zu Leberfibrose, -zirrhose und schlussendlich auch zum Lebercarcinom führen. Während bis zu 90 % der Alkoholiker an einer Fettleber leiden, treten lediglich bei 30 % schwere alkoholbedingte Lebererkrankungen auf. Daher liegt es nahe, dass noch andere Risikofaktoren eine Rolle spielen, beispielsweise das Geschlecht, Trinkmuster, genetische Faktoren, Essgewohnheiten oder auch Rauchen. So weisen zum Beispiel Frauen ein deutlich höheres Risiko auf. Dies ist abhängig von dem niedrigeren Level des Enzyms Alkoholdehydrogenase, dem höheren Körperfettanteil und dem höheren Level an Östrogen. Trotz aller Unterschiede bleibt Alkohol der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen, nicht infektiösen Lebererkrankung (Gao et al. 2011). Auch der Pankreas ist durch chronischen Alkoholkonsum betroffen. So steigt das relative Risiko, an einer

chronischen Pankreatitis zu erkranken, um den Faktor 1,4 pro 20 g Alkohol an (Pezzilli et al. 2009).

1.1.4.7 Onkologische Folgeerkrankungen

Die karzinogene Wirkung von Alkohol ist seit einiger Zeit bekannt. Betroffene Organe, für die ein signifikant höheres Risiko besteht, sind unter anderem die Mundhöhle, der Ösophagus, der Pharynx, der Larynx und die Leber. Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs und Kolonrektale-Carcinome belegt (Parkin 2011). Dabei führt Alkohol zu einem erhöhten Östrogenspiegel im Blut, der wiederum ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zur Folge hat (Singer et al. 2011).

1.1.5 Neuroanatomische Veränderungen bei Suchterkrankungen

Die Vielzahl an physischen und psychischen Folgeerkrankungen zeigt deutlich auf, welchen hohen Einfluss Alkoholabhängigkeit auf den menschlichen Körper ausübt. Hier ist die Frage zu stellen, wie sich die neuroanatomischen Strukturen unter einer Suchterkrankung – im speziellen bei einer Alkoholabhängigkeit – verändern.

Viele Studien haben Alkohol-assoziierte strukturelle und funktionelle Störungen im präfrontalen Cortex nachgewiesen (Bühler & Mann 2011). Der präfrontale Cortex beinhaltet den medialen präfrontalen Cortex, den dorsolateralen präfrontalen Cortex, den ventromedialen präfrontalen Cortex, den orbitofrontalen Cortex und das anteriore Cingulum. Der präfrontale Cortex mit seinen Anteilen empfängt von verschiedenen Hirnregionen Informationen und ist unter anderem für die Bewertung, die Integration der verschiedenen Informationen, die Handlungsplanung und willentliche Entscheidung, die Zielverfolgung sowie die Impulskontrolle zuständig (Kennerley et al. 2006, Peters et al. 2005, Tremblay & Schultz 1999, Trepel 2008). Eine Studie untersuchte sowohl die veränderten strukturellen als auch funktionellen Muster bei entgifteten alkoholabhängigen Patienten. Sie kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten, die innerhalb von drei Monaten rückfällig wurden, im Vergleich zu den Patienten, die nicht rückfällig wurden, eine Atrophie im orbitofrontalen Cortex, im medialen präfrontalen Cortex und im ACC aufwiesen. Zudem zeigten die rückfälligen Patienten eine Cue-induzierte erhöhte Aktivität im linken medialen präfrontalen Cortex (Beck et al. 2012, Seo & Sinha 2015). Grüsser und Kollegen konnten zeigen, dass rückfällig gewordene Patienten eine starke Aktivität im medialen präfrontalen Cortex, im ACC und im Striatum beim Betrachten von alkoholassoziierten Bildern aufwiesen. Bei diesen Patienten korrelierte die Aktivität im medialen präfrontalen Cortex bzw. die Aktivität im Striatum mit der Rückfallwahrscheinlichkeit (Grusser et al. 2004). Myrick et al. (2004) gaben alkoholabhängigen Patienten und „social Drinkern“ einen Schluck Alkohol und

zeigten ihnen anschließend alkoholassoziierte und neutrale Hinweisreize. Es zeigte sich bei alkoholabhängigen Patienten eine erhöhte Aktivität im präfrontalen Cortex und im anterioren Thalamus. Die Patienten berichteten von einem erhöhten Craving. Die Aktivität im linken Ncl. Accumbens, einem Teil des ventralen Striatums, im ACC und im orbitofrontalen Cortex korrelierte signifikant mit der Stärke des Cravings (Myrick et al. 2004).

Somit führt eine veränderte Funktion im präfrontalen Cortex, der in der Verhaltenssteuerung und Entscheidungsfindung eine fundamentale Rolle spielt (Bechara 2005, Goldstein & Volkow 2011), dazu, dass die alkoholabhängigen Patienten unfähig werden, trotz negativer psychischer und physischer Konsequenzen dem Suchtdruck willentlich zu widerstehen und sich für die Abstinenz zu entscheiden (Seo & Sinha 2015).

Die bereits erwähnten Veränderungen im Striatum und damit verbunden im dopaminergen Belohnungssystem des Gehirns sind häufig bei chronischem Alkoholabusus nachweisbar (Seo & Sinha 2015). Dabei müssen zwei Seiten betrachtet werden, die sich gegenseitig beeinträchtigen. Einerseits führt chronischer Alkoholmissbrauch zu Veränderungen im Belohnungssystem, z.B. im ventralen Striatum und damit verbunden zur gestörten Dopaminfreisetzung und striatalen Aktivität (Martinez et al. 2005; Seo & Sinha 2014, 2015; Volkow et al. 2002). So zeigen entgiftete alkoholabhängige Patienten veränderte Aktivitäten im Belohnungssystem wie eine gesteigerte Aktivität im ventralen Striatum beim Betrachten von alkoholassoziierten Hinweisreizen im Vergleich zu anderen belohnenden Hinweisreizen (Wrase et al. 2007). Zudem ist eine reduzierte Rezeptorverfügbarkeit von Dopamin in ihren frontalen-striatalen Gehirnregionen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festzustellen (Volkow & Fowler 2000). Andererseits scheint eine genetisch veranlagte reduzierte Dopaminrezeptordichte wiederum ein vulnerabler Faktor dafür zu sein, eine Abhängigkeit zu entwickeln (Nader et al. 2006). Eine abgestumpfte Dopaminfreisetzung und andere Arten von Dopamin Dysfunktion im Striatum können als ein Biomarker für erhöhte Vulnerabilität für Alkoholkonsum und anderen Substanzmissbrauch (Trifilieff & Martinez 2014) betrachtet werden. Zudem können Veränderungen im Belohnungssystem zu einem erhöhten Suchtdruck führen. Der erhöhte Suchtdruck führt seinerseits zu weiteren Veränderungen im Belohnungssystem – die Folge aus diesem Kreislauf ist eine erhöhte Vulnerabilität für einen Rückfall (Breese et al. 2011; Robinson & Berridge 1993). Die Veränderungen im Belohnungssystem führen außerdem zu allosterischen Veränderungen in anderen Hirnregionen, die eng mit dem Striatum verbunden sind, wie dem limbischen System und dem präfrontalen Cortex (Breese et al. 2011; Koob & Volkow 2010).

Auch zeigen Hirnregionen, die eine bedeutsame Rolle bei der Stressverarbeitung spielen, Veränderungen auf. In vielen Studien wurde bewiesen, dass Stress ein kritischer Faktor für ein erhöhtes Alkoholcraving und zwanghaften Alkoholkonsum ist (Breese et al. 2005; Fox et al. 2007; Koob 2009; Sinha et al. 2009). Eine erhöhte Reaktivität der Hypothalamus-Hypophyse-Adrenalin Achse schließt erhöhte basale Kortisol- und ACTH-Spiegel mit ein (Breese et al. 2011, Sinha 2008, Sinha et al. 2009). Durch Stress geraten das autonome Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophyse-Adrenalin-Achse unter die Kontrolle des ventromedialen präfrontalen Cortex (Figueiredo et al. 2003; Radley 2006). Eine alkoholbedingte Hypoaktivität des ventromedialen präfrontalen Cortexes ist signifikant assoziiert mit einem stressinduziertem Craving und ein Prädiktor für das Rückfallrisiko (Seo & Sinha 2015). Hartwell et al. untersuchten, ob die Erhöhung der Aktivität im medialen präfrontalen Cortex und somit die Stärkung des Cortisol-Kontrollsystems zu einer erhöhten Resilienz gegen das Craving führt. Bis jetzt konnte der klinische Erfolg nicht empirisch belegt werden (Hartwell et al. 2011, 2013).

Außer den bereits genannten Gehirnregionen sind in fMRT-Studien noch weitere Regionen bei einer Abhängigkeitserkrankung involviert. Relevante Regionen sind unter anderem der Thalamus, der als „Tor zum Bewusstsein“ gilt und durch den sich fast alle sensorischen und sensiblen Nervenfasern ziehen (George et al. 2001, Myrick et al. 2004, Trepel 2009, Wrase et al. 2002), das ventrale Tegmentum (Myrick et al. 2004), der Parietallappen (Park et al. 2007, Wrase et al. 2002) sowie die Amygdala, die durch Neuroadaption das Craving negativ verstärkt (Koob et al. 2004, Koob 2009, Sinha 2008) und bei der eine Volumenreduktion signifikant mit Alkoholcraving und der zukünftigen Trinkmenge korreliert (Wrase et al. 2008).

Eine wichtige Rolle scheint bei Substanzmissbrauch auch die Inselregion zu spielen. Dieser Hirnregion kommt unter anderem eine große Bedeutung für das Bewusstsein, die Interozeption und Emotionen zu (Craig 2009). Deren Bedeutung für Abhängigkeitserkrankungen konnten beispielsweise Naqvi et al. 2007 zeigen, als sie ehemals starke Raucher untersuchten, die in dieser Hirnregion einen Schlaganfall erlitten hatten und danach kein Craving mehr empfanden (Naqvi et al. 2007).

Diese Vielzahl an sowohl Folgeerkrankungen als auch an neuroanatomischen Veränderungen zeigt deutlich die Notwendigkeit einer wirkungsvollen Therapie. Verschiedene medikamentöse und psychotherapeutische Therapien werden im klinischen Alltag verwendet. Die wichtigsten sollen im Folgenden dargestellt werden. Abgesehen von der medikamentösen Behandlung hat sich neben den S3-Leitliniengerechten Therapieformen auch die Rückfallprävention auf Grundlage des kognitiv-behavioralen Rückfallmodells von Marlatt und Gordon (1985) bewährt.

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Zu unterscheiden sind Medikamente, die als Anticraving-Mittel eingesetzt werden, von Medikamenten, die während des stationären Entzuges zur Linderung von Entzugssymptomen bzw. als Anfallsprophylaxe Verwendung finden.

1.1.6.1.1 Medikamente während des Entzuges

Clomethiazol wirkt als Verstärker der inhibitorischen Transmitter GABA sowie Glycin und wird bei schweren Erregungszuständen, beim Prädelir und beim Delirium tremens verwendet. Es besteht ein hohes Abhängigkeitspotential, weshalb es nur kurz angewandt werden sollte. Das Benzodiazepin Oxazepam wirkt ebenfalls als Wirkverstärkung an GABA und dämpft das Alkoholentzugssyndrom ein. Eine längere Behandlung ist möglich. Clonidin wirkt als zentraler Alpha2-Agonist und wird im Entzug zur Blutdrucksenkung eingesetzt. Das Antikonvulsivum Carbamazepin hemmt Natriumkanäle und wird prophylaktisch gegen entzugsbedingte epileptische Anfälle verwendet (Karow et al. 2016).

1.1.6.1.2 Anticraving-Medikamente:

Anticraving-Medikamente werden zur Reduktion des Suchtdrucks eingesetzt, um dem Patienten den Weg aus der Abhängigkeit erleichtern und einen Rückfall zu verhindern. Die wichtigsten Präparate werden im Folgenden kurz dargestellt.

Naltrexon: Die Wirksamkeit des Opioid-Antagonisten Naltrexon wurde in Studien belegt (Monti et al. 1999, 2001). Patienten mit einem starken Craving, schwereren körperlichen Folgeschäden und einer wahrscheinlichen genetischen Disposition profitieren mehr als weniger stark erkrankte oder genetisch veranlagte Patienten (Monterosso et al., 2001, Rubio et al., 2005).

Nalmefen: Wirkt als Opiatmodulator und damit reduzierend auf den Alkoholkonsum. Die Diskussion, ob auch ein kontrolliertes Trinken möglich ist, wird durch den Einsatz von Nalmefen angetrieben. Studien zeigen, dass durch den Zusatz von Nalmefen eine Trinkmengenreduktion um 60 % möglich ist (Batra et al. 2016, van de Brink et al. 2016).

Acomprosat (*N*-Acetylhomotaurin): Wirkt erregungshemmend durch seine hemmende Wirkung auf Glutamat und seine verstärkende Wirkung auf GABA und Taurin. Es dämpft das Verlangen nach Alkohol und erhöht die Rate an Patienten, die abstinent bleiben, signifikant. (Collins et al. 2006, Winslow et al. 2016)

Baclofen: Ist ein GABA-Agonist und wirkt als Rückfallprophylaxe sowie als Reduktor des Cravings (Maccioni et al. 2005). Derzeit hat Baclofen in Deutschland keine Zulassung.

Disulfiram: Wurde früher in Deutschland als aversive Therapie benutzt. Es hemmt irreversibel die Aldehyddehydrogenase, ein Enzym, das für den Alkoholabbau benötigt wird. Diese Hemmung führt zur Akkumulation von Acetaldehyd. Das Antabus-Syndrom/Acetaldehyd-Syndrom ist die Folge mit Flush, Übelkeit, Tachykardie und Kopfschmerzen. Die so entstehende Abneigung soll die Patienten entwöhnen (Batra et al. 2016, Krampe et al. 2010).

Aripiprazol: Wirkt als Dopamin-Stabilisator. 2010 zeigten Myrick et al., dass die mit Aripiprazol behandelten Probanden in einer fMRT-Messung, bei der verschiedene alkoholassoziierte und neutrale Cues präsentiert wurden, zu einer Aktivitätsminderung im ventralen Striatum führt. Im Gegensatz hierzu war bei der Placebogruppe eine signifikante Aktivitätssteigerung im ventralen Striatum während der Präsentation der Cues zu verzeichnen (Myrick et al. 2010).

1.1.6.2 S3-Leitliniengerechte psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten

Neben den medikamentösen Therapiemöglichkeiten werden in den 2016 herausgegebenen S3-Leitlinien (Mann et al. 2016) zur Behandlung alkoholbezogener Störungen besonders drei verschiedene psychotherapeutische Therapiemöglichkeiten dargestellt. Diese sind nicht getrennt voneinander zu betrachten, sondern bauen vielmehr chronologisch aufeinander auf.

1. Motivationsphase-Kurzintervention

Diese ist besonders in der Primärmedizinischen Versorgung geeignet. Sie soll nach Erkennung durch „indirekte“ (z.B. Blutwerte) und „direkte Verfahren“ (z.B. AUDIT-C Test) dazu beitragen, Patienten mit schädlichem, riskantem Alkoholkonsum oder auch bereits Alkoholabhängige zu motivieren, die Trinkmenge zu reduzieren, in die Abstinenz führen oder den Patienten zu einer weiteren Behandlung bewegen (Diehl & Mann 2005). Die „motivierende Gesprächsführung“ ist hierbei die Grundlage. Diese umfasst folgende Grundsätze: „1. Empathische Grundhaltung mit Verzicht auf Konfrontation 2. Förderung der Diskrepanzwahrnehmung und der Veränderungsbereitschaft 3. Aufbau von Vertrauen in die Selbstwirksamkeit 4. Vereinbarung von gemeinsam erarbeiteten Behandlungszielen“ (Diehl & Mann 2005).

2. Körperliche Entgiftung und qualifizierte Entzugsbehandlung

In den S3-Leitlinien wird zwischen körperlicher Entgiftung und qualifizierter Entzugsbehandlung unterschieden. Die körperliche Entgiftung ist dabei lediglich der geschulte und von Fachpersonal überwachte körperliche Entzug bzw. die Behandlung von einer Alkoholintoxikation

sowie die Behandlung bzw. Vermeidung von Komplikationen, die damit einhergehen. Die qualifizierte Entzugsbehandlung schließt die körperliche Entgiftung mit ein und beinhaltet zusätzlich „psycho-und soziotherapeutische sowie psychosoziale Interventionen zur Förderung der Änderungsbereitschaft, der Änderungskompetenz und der Stabilisierung der Abstinenz.“ Der qualifizierten Entzugsbehandlung ist dabei der Vorzug zu geben. Sowohl die körperliche Entgiftung als auch die qualifizierte Entzugsbehandlung sollten stationär durchgeführt werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: „1. (zu erwartende) schwere Entzugssymptome, 2. schwere und multiple somatische oder psychische Begleit- oder Folgeerkrankungen, 3. Suizidalität, 4. fehlende soziale Unterstützung, 5. Misserfolg bei ambulanter Entgiftung“. Die qualifizierte Entzugsbehandlung hat die anschließende Entwöhnungsbehandlung als Ziel, die zu einer langfristigen Abstinenz führen soll (Schäfer, Wodarz et al. in S3-Leitlinien).

3. Entwöhnungsbehandlung

Die Entwöhnungsbehandlung sollte möglichst direkt im Anschluss an die qualifizierte Entzugsbehandlung erfolgen, da ohne weitere Behandlung 85 % der Patienten (Walter et al. 2015) rückfällig werden. Diese hat „Erhalt, Verbesserung oder Wiederherstellung der Funktions- und Leistungsfähigkeit“ als Ziel. Es sollten psychische und physische Komorbiditäten in der Behandlung mitberücksichtigt werden, wobei Dauer und Setting (ambulant, teilstationär, stationär) individuell festzulegen sind. Die Entwöhnungstherapie umfasst verschiedene Therapien, die ebenfalls individuell festgelegt werden: Motivationale Interventionen, kognitive Verhaltenstherapie, Verhaltenstherapie, Kontingenzmanagement, Paar- und Familientherapie, psychodynamische Kurzzeittherapie, angeleitete Patientengruppen sowie neurokognitives Training werden in den S3-Leitlinien 2016 empfohlen (Missel & Koch et al. 2015). Es sollte eine Komplexbehandlung mit einem multiprofessionellen Team erfolgen.

1.1.6.3 Rückfallprävention mit Hilfe des kognitiv-behavioralen Rückfallmodells von Marlatt und Gordon (1985)

Neben den S3-Leitlinien hat sich das kognitiv-behaviorale Rückfallmodell von Marlatt und Gordon (1985) als Grundlage für eine Rückfallprävention im klinischen Alltag bewährt.

Nach diesem Modell besteht ein Rückfall aus einem Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren: 1. Der Betroffene hat keine Coping-Strategien erlernt, die ihm helfen, kritische Situationen zu bewältigen 2. Konfrontation mit einer schwierigen Situation (z.B. Stress oder Ärger) oder einer Risikosituation, in der früher oft getrunken wurde. Hat der Betroffene keine geeigneten Coping-Strategien und ist in eine solche Situation geraten, hängt es weiterhin von 3. der „self-

efficacy“ ab, ob er rückfällig wird. Auch ist relevant, wie hoch der Patient seine Selbstwirksamkeit, mit dieser Situation fertig zu werden, einschätzt. Entscheidend sind zudem die 4. „outcome-expectancies“: Wie bewertet der Patient einen wiederaufgenommenen Konsum? Nach Marlatt und Gordon ist ein einmaliger Fehltritt noch kein Rückfall. Ob aus einem Fehltritt ein Rückfall wird, hängt vielmehr von seiner Selbstwirksamkeit und seiner Erfolgserwartung ab. Schafft es der Patient, aus einem Fehltritt keinen Rückfall werden zu lassen, geht er gestärkt und mit erhöhter Selbstwirksamkeit aus dieser Situation hervor (Altmannsberger et al. 2004, Larimer et al. 1999, Marlatt und Gordon 1985). Die Verhaltenstherapie oder auch die kognitive Verhaltenstherapie bilden hierfür den geeigneten Rahmen, um die benötigten Ressourcen zu erlernen. So können Coping-Strategien in Risikosituationen ausprobiert und für den Ernstfall erlernt werden, gleichzeitig wird dabei die Selbstwirksamkeit gestärkt. Der Patient lernt, dass er kritischen Situationen mit Hilfe seiner Coping-Strategien gewachsen ist. Die Selbstwirksamkeit kann sowohl durch frühere erfolgreiche Situationen erlernt bzw. gestärkt werden als auch durch Modellernen oder überzeugende Informationen aufgebaut werden (Altmannsberger et al. 2004). „Die Verfügbarkeit von Bewältigungsstrategien fungiert als signifikanter Prädiktor für den Behandlungserfolg“ (Allsop et al. 1977, Altmannsberger 2004).

Einen weiteren Ansatzpunkt bildet das Reizexpositionstraining. So zeigten Vollstädt-Klein et al. 2011, dass das alleinige wiederholte Ertragen und die Exposition von suchtauslösenden Hinweisreizen Auswirkung auf craving-assozierte neuronale Regionen haben. Es konnte ohne die Anwendung von Coping-Strategien eine reduzierte Aktivität erzielt werden.

Somit scheinen sowohl die kognitive Verhaltenstherapie, die es dem Patienten ermöglicht, die Coping-Strategien zu erlernen, als auch ein Reizexpositionstraining zu einem reduziertem Craving zu führen und damit zu einer erhöhten Resilienz gegen einen Rückfall. Ein Therapieverfahren, das diese beiden Ansätze vereint, ist die Neurofeedbacktherapie mit Hilfe eines funktionellen MRTs (Vollstädt-Klein et al. 2011, Young et al. 2014).

1.2 Neurofeedbacktherapie

Die grundlegende Funktionsweise dieses Therapieverfahrens sowie dessen geschichtliche Entwicklung sollen im Folgenden zunächst erörtert werden. Sowohl bei der Biofeedbacktherapie als auch bei der Neurofeedbacktherapie, die sich nach Thibault et al. (2015) aus der Biofeedbacktherapie entwickelte, werden dem Probanden oder Patienten körpereigene Vorgänge sichtbar gemacht. Dabei wird das Ziel verfolgt, Vorgänge im eigenen Körper, die unbewusst ablaufen, willentlich beeinflussen zu können und so Kontrolle über diese zu erlangen. Das Konzept

beruht auf der lerntheoretischen Grundlage der operanten Konditionierung. Bei dieser wird ein bestimmtes Verhalten durch Belohnung (positive Verstärkung) oder Fernbleiben von Strafe (negative Verstärkung) verstärkt. Bei der operanten Konditionierung handelt es sich immer um ein willkürliches Verhalten und die dadurch ausgelöste Konsequenz (Schneider & Fink 2013, Sherlin et al. 2011).

1.2.1 Neurofeedback mit Hilfe des EEG

Die ersten Neurofeedbacktherapien wurden mit dem EEG durchgeführt. In den 1960ern gehörten Kamiya et al. zu den ersten, die einen Bericht über Neurofeedback mit Hilfe von EEG verfassten. Die Probanden konnten hierbei ihren Alpha-Rhythmus über Feedback kontrollieren (Kamiya et al. 1969, 2011). Fast zeitgleich entdeckten Serman et al., dass sich Katzen trainieren ließen, ihren EEG-Rhythmus, in diesem Fall die Theta- und Betawellen, zu modifizieren. Einige Jahre später konnten sie zeigen, dass diese so trainierten Katzen immun gegen epileptische Anfälle waren. Der Idee, Menschen, die an Epilepsie bzw. an anderen psychischen oder physischen Krankheiten leiden, auf diese Weise helfen zu können, war der Weg geebnet (Serman et al. 1968, Serman et al. 1972).

Mittlerweile stellt Neurofeedback-Training mittels EEG bei vielen Erkrankungen eine zusätzliche, alternative Therapiemöglichkeit dar. So wird sie bei Epilepsie (Kotchoubey et al. 2001, Tan et al. 2009), ADHS (Arnold et al. 2013, Arns et al. 2014, Schmidt et al. 2012), Parkinson (Esmail und Linden 2014), Depression und Angsterkrankung (Hammond 2005) sowie zur Kommunikationsmöglichkeit mit gelähmten Patienten (Kaiser et al. 2001, Kübler et al. 2001) angewendet. Die aktuellen Meinungen zur Wirksamkeit dieser Behandlung gehen auseinander. So belegten Studien einerseits die Wirksamkeit bei Epilepsie (Tan et al. 2009), ADHS (Arns et al. 2014) oder auch Suchterkrankungen (Schneider et al. 1993, Saxby et al. 1995), andererseits zeigten andere Studien keinen signifikanten Vorteil gegenüber einem Placebofeedback (Arnold et al., 2013, van Dongen-Boomsman et al., 2013). Laut Thibault et al. 2016 hängt der Erfolg des Trainings nicht mit dem Feedback zusammen, sondern mit anderen Kontextfaktoren (Beyerstein 1990, Thibault et al. 2015, Thibault et al. 2016).

Neben dem EEG gibt es seit einigen Jahren eine weitere technische Grundlage für ein Neurofeedbacktraining mit Hilfe des funktionellen MRT.

1.2.2 Grundlage des Neurofeedbacks mit Hilfe von fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie macht es möglich, detaillierte Einblicke in die *Funktion* des Gehirns zu bekommen. Grundlage dafür ist der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und dem BOLD-Signal (Logothetis et al. 2001).

Cox et al. (1995) waren die ersten, die eine Realtime-fMRT-Messung für eine Schicht durchführen konnten. Wichtig für ein erfolgreiches Neurofeedbacktraining mit Hilfe von Realtime-fMRT ist, dass das Feedback möglichst schnell erzeugt wird, um eine für die operante Konditionierung wichtige Kontingenz zu gewährleisten. 1995 gestaltete sich dies noch schwierig. Mittlerweile existieren bessere technische Voraussetzungen, so werden MRT-Geräte mit hohen Feldstärken verwendet, um das Feedbacksignal schnell zu erzeugen. Es können sowohl Auslöschungen und Verzerrungen mittels Multiecho-Epi-Sequenzen reduziert (Posse et al. 2003b, 2012, Weiskopf et al. 2005) als auch Retro- und Prospektive Bewegungskorrekturen (Mathiak & Posse 2001; Thesen et al. 2000, Zaitsev et al. 2004) berechnet werden (Schneider & Fink 2013). Die Echtzeit-fMRT ermöglicht es den Probanden, ihre eigene Hirnaktivität mit wenigen Sekunden Verzögerung sichtbar zu machen, und eröffnete damit ein weites Feld an Anwendungsmöglichkeiten (Cox et al. 1995, Weiskopf et al. 2007).

1.2.3 Vergleich der Vor- und Nachteile von fMRT und EEG

Ein kurzer Vergleich soll die verschiedenen Vor- und Nachteile eines Neurofeedbacktrainings mittels fMRT oder EEG verdeutlichen. Im Gegensatz zu EEG-Neurofeedback ist beim fMRT-Neurofeedback eine präzise Lokalisation der Feedbackregion möglich, zudem kann die Aktivität von tiefer gelegenen Hirnregionen moduliert werden. Das EEG-Neurofeedback bezieht dafür mehr Hirnregionen mit in das Training ein (Linden et al. 2014). Beim EEG-Training absolvieren die Patienten meistens viele Sitzungen, da die Effektivität erst im späteren Verlauf zuverlässig nachweisbar ist. Anfängliche Studien legen nahe, dass es Probanden, die an Neurofeedbacktrainings mittels fMRT teilnehmen, oft bereits in der ersten Trainingseinheit gelingt, ihre Hirnfunktionen zu beeinflussen (Canterberry et al. 2013, Sulzer et al. 2013, Zotev et al. 2014). Ob sich dies jedoch in Zukunft so bestätigen lässt, muss noch weiter erforscht werden.

1.2.4 Neurofeedback mit Hilfe des fMRT – aktueller Forschungsstand

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Probanden über ihre eigene Hirnfunktion und damit verbundene Denk- und Verhaltensprozesse mittels fMRT Kontrolle bekommen können (deCharms et al. 2004, deCharms 2007, Weiskopf et al. 2007, 2012, Yoo et al. 2002). Einige Stu-

dien befassten sich mit der Frage nach der Beeinflussbarkeit des sensomotorischen, supplementärmotorischen und somatomotorischen Kortex (Auer et al. 2015, deCharms 2004, Scharnowski et al. 2015, Weiskopf et al. 2004, Yoo et al 2008). 2002 gehörten Yoo et al. zu den ersten, die mit ihrer Studie belegten, dass Probanden die Aktivität des sensomotorischen Cortex signifikant beeinflussen können. Die Teilnehmer konnten mehr und schneller Muskelgruppen bei einer Fingertappingübung einsetzen. Die klinische Anwendbarkeit zeigten Subramanian et al. 2011 an Parkinson-Patienten, die mit Hilfe von Realtime-fMRT ihre Aktivität im supplementärmotorischen Kortex im Sinne einer Erhöhung regulieren lernen sollten. Nach dem Training konnten die Patienten eine Fingertappingübung nicht nur signifikant schneller meistern, sondern sie zeigten auch eine Verbesserung ihres klinischen Scores (Unified Parkinsons Disease Rating Scale). Zudem wurde auch eine Aktivitätssteigerung in anderen motorischen Cortexregionen und den Basalganglien inklusive des Nucleus subthalamicus und des Globus pallidus beobachtet. Shibata et al. 2011 und Scharnowski et al. 2012 untersuchten in ihren Studien den visuellen Kortex. Bei Scharnowski et al. beispielsweise lernten 16 Probanden mit Hilfe eines visuellen Feedbacks in Form eines Thermometers ihre visuelle Wahrnehmungsschwelle in einem spezifischen Quadranten des visuellen Kortex zu verbessern. Viele Studien beschäftigen sich mit der Frage nach der Beeinflussbarkeit von Hirnregionen, die an emotionalen oder kognitiven Hirnvorgängen beteiligt sind, unter anderem Amygdala (Eippert et al. 2007, Dyck et al. 2011, Johnston et al. 2010, Posse et al. 2003, Zotev et al. 2011), ACC (Cordes et al. 2015, deCharms et al. 2005, Gröne et al. 2015, Hamilton et al. 2011, Rance et al. 2014, Weiskopf et al. 2003), Inselregion (Caria et al. 2007, Johnston et al. 2010, Lee et al. 2011, Rance et al. 2014, Ruiz et al. 2011), präfrontaler Cortex (McCraig et al. 2011) und dorsolateraler präfrontaler Cortex (Sherwood et al. 2016). Caria et al. waren 2007 unter den ersten, die in ihrer Studie die anteriore Insel und damit eine Hirnregion, die mit Emotionen assoziiert ist, beeinflussten. Innerhalb von drei Trainingseinheiten von jeweils vier Minuten sollten die Probanden lernen, die Aktivität der vorderen Inselregion mit Hilfe eines visuellen Neurofeedbacks zu erhöhen. Sowohl eine signifikante Aktivitätssteigerung in der rechten vorderen Inselregion als auch eine schwächere in der linken vorderen Inselregion waren das Ergebnis. Die Studie wies zwei Kontrollgruppen auf. Eine erhielt kein Feedback, die andere ein Sham-Feedback. Beide Kontrollgruppen zeigten keine Aktivitätssteigerung. 2011 zeigten Ruiz et al. die klinische Relevanz eines Neurofeedbacks dieser Region, als sie in ihrer Studie zehn Schizophreniepatienten lehrten, mit Hilfe von Neurofeedback ihre Aktivität in der anterioren Insel hoch zu regulieren. Die Patienten konnten nach ihrem Training emotionale Gesichtsausdrücke besser wahrnehmen.

Des Weiteren ist auch die Frage, wie verschiedene Hirnregionen zusammen interagieren und ob bzw. auf welche Art und Weise die eine Hirnregion durch ein Neurofeedbacktraining einer anderen Hirnregion beeinflusst wird, Teil oder Ziel von Studien (Eippert et al. 2007, Emmert et al. 2016, Hampson et al. 2011, Kadosh et al. 2016, Lee et al. 2012, Paret et al. 2016, Rota et al. 2011, Shen et al. 2015). Die Studien ermöglichen ein Verständnis für die Funktionsweise des menschlichen Gehirns und eröffnen durch diese Erkenntnisse auch ein weites Feld an Therapiemöglichkeiten für verschiedene Erkrankungen (Hui et al. 2014, Ruiz et al. 2013, Sacchet et al. 2012, Subramanian 2011, van de Ville et al. 2012, Veit et al. 2011, Zhang et al. 2015). Ruiz et al. (2013) konnten zum Beispiel in ihrer Studie zeigen, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten in der Lage sind, die Aktivität in ihrer Inselregion zu regulieren. Dies führte zudem zu einer verbesserten Konnektivität zwischen Insular, medial präfrontalem Cortex und Amygdala. Auch der klinische Erfolg trat ein, so konnten die Patienten verschiedene Emotionen in Gesichtern besser wahrnehmen. Auch bei anderen Erkrankungen gab es bereits erfolgversprechende Studien. 2005 publizierten deCharms et al. eine Studie, in der acht Patienten mit chronischen Schmerzen über Neurofeedback lernen sollten, die Aktivität in ihrem ACC zu beeinflussen. Als Feedback wurde die visuelle Darstellung eines Feuers gewählt, das hoch und runter reguliert werden sollte. Nach dem Training berichteten die Patienten über weniger Schmerzen. Des Weiteren beschäftigen sich Studien mit Angst, Spinnenphobie (Zilverstand 2015), PTBS (Cisler et al. 2015) und Depressionen (Johnstone et al. 2007, Linden et al. 2012, Peeters et al. 2014, Young et al. 2014). Young et al. untersuchten an 23 depressiven Patienten die Wirksamkeit einer Neurofeedbacktherapie mit Hilfe von rtfMRT. Dabei sollten die Patienten ihr BOLD-Signal in ihrer linken Amygdala mit Hilfe von positiven, autobiographischen Erinnerungen regulieren. Davor wurden die Patienten in eine Experimental- und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Patienten, die ein richtiges Feedback erhielten, konnten nach dem Training die Aktivität in ihrer Amygdala steigern. Außerdem war ihre Stimmung signifikant besser, zudem zeigten sie signifikant schwächere Ängste (Young et al. 2014).

Allerdings gibt es auch Studien, in denen kein empirischer Nutzen des Neurofeedbacks in der Neurofeedbacktherapie festgestellt wurde. Sulzer, Haller et al. sind der Meinung, dass für den Erfolg des Neurofeedbacktrainings die mentalen Strategien wichtig sind, unabhängig davon, ob diese durch Neurofeedback oder verbale Anleitungen erlernt wurden (Sulzer, Haller et al. 2013). Thibault et al. kritisieren, dass bei vielen Studien Kontrollbedingungen fehlen und somit nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, ob wirklich das Neurofeedback der wichtigste Faktor war, der zu den beobachtbaren Veränderungen geführt hat (Thibault et al. 2015, Thibault et al. 2016). Ninaus et al. führten 2013 eine Studie durch, bei der die Probanden dachten, dass sie

ein echtes Feedback bekommen würden, in Wahrheit aber ein Sham-Feedback erhielten. Trotzdem konnte eine gesteigerte Aktivität in beiden Inselregionen, im präfrontalen Kortex und im ACC gefunden werden (Ninaus et al. 2013). Auf der anderen Seite gibt es auch viele Studien, die belegen, dass der Erfolg des Neurofeedbacktrainings alleine auf dem Neurofeedback beruht (Caria et al. 2010; Koralek, Jin, Long, Costa, & Carmena, 2012, Rota et al. 2009, Thibault et al. 2016). Caria und Kollegen (2010) führten beispielsweise eine Placebo-kontrollierte Studie durch, bei der die emotionale Bewertung von neutralen und aversiven Gesichtern bewertet werden sollte. Der Experimentalgruppe wurde ihre Hirnaktivität in der Inselregion mit der Aufgabe präsentiert, diese Aktivität zu erhöhen. Nach dem Feedbacktraining zeigte sich, dass die Experimentalgruppe nicht nur die Aktivität in ihrer Inselregion steigern konnte, sondern auch die Aversion hervorrufenden Gesichter emotional negativer bewertete als die Placebogruppe.

Neurofeedback bei Suchterkrankungen

Der aktuelle Forschungsstand zur Nützlichkeit einer Neurofeedbacktherapie bei Suchterkrankungen wird im Folgenden erörtert. Dabei steht der Suchtdruck im Zentrum – das Craving, das ein starkes Verlangen beschreibt, ein Suchtmittel zu konsumieren (Karch et al. 2015). Verschiedene Studien befassen sich daher mit der Frage nach den neuronalen Korrelaten, die durch eine Abhängigkeitserkrankung verändert und für das Craving verantwortlich sind. So fanden Brody et al. 2004 heraus, dass bei Nikotinabhängigen, die mit Bupropion behandelt wurden, das reduzierte Craving sein neuronales Korrelat in einer reduzierten Aktivierung im ACC hat. Die ersten Studien zur Therapiemöglichkeit von Suchterkrankungen mit Hilfe von Neurofeedback mittels rtfMRT wurden an Nikotinabhängigen durchgeführt. 2011 und 2013 untersuchten Li et al. und Hartwell et al. in zwei unterschiedlichen Studien die Wirksamkeit einer Neurofeedbacktherapie bei Nikotinabhängigkeit mittels rtfMRT. Dabei sollte jeweils die Aktivität im ACC (nach Brody et al. 2004), der eine wichtige Rolle beim Craving spielt, reduziert werden. Daneben sollte auch die Aktivität im mittleren präfrontalen Kortex (nach Hartwell et al. 2011), der für den Widerstand gegen das Craving verantwortlich zu sein scheint, erhöht werden. Beide Studien konnten eine signifikante Reduzierung der Aktivität im ACC zeigen. Ebenso war das Craving signifikant reduziert. Die Steigerung der Aktivität im mittleren präfrontalen Kortex war hingegen nicht möglich (Li et al. 2013, Hartwell et al. 2013, Hanlon et al. 2013). Hanlon et al. kamen zudem bei der Frage, wie viele Trainingseinheiten sinnvoll sind, zu dem Ergebnis, dass der größte Nutzen am 3. Tag des Neurofeedbacktrainings erreicht wurde. Dagegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Neurofeedbackdurchgängen an den einzelnen Messtagen (Hanlon et al. 2013). Canterbury et al. konnten in ihrer Untersuchung die Aktivität

im ACC und damit verbunden das Craving der Probanden erfolgreich reduzieren. Zudem kamen sie zu dem Erkenntnis, dass die Schwere der Abhängigkeit auf den Erfolg eines solchen Trainings Einfluss hat. Patienten, die weniger nikotinabhängig waren, waren in der Reduzierung der Aktivität im ACC erfolgreicher und wiesen somit auch ein reduziertes Craving auf (Canterberry et al. 2013). 2016 untersuchten Hartwell et al. die Effektivität einer Neurofeedbacktherapie bei Tabakabhängigkeit mit individuell ausgewählten ROIs. Dabei wurden die Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die eine Gruppe ein Neurofeedback erhielt und die andere keines. Den Probanden wurden zunächst suchtauslösende Hinweisreize präsentiert. Die ROIs wurden im Anschluss individuell im ACC oder im präfrontalen Cortex gewählt. Im anschließenden Feedbacktraining wurde den Probanden die neuronale Aktivität präsentiert. Das Craving und die Hirnaktivität waren bei der Neurofeedbackgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe nach einer Woche niedriger.

Karch et al. untersuchten 2015 die Wirksamkeit eines Neurofeedbacktrainings bei Alkoholabhängigkeit. Dafür wurden 13 an Alkoholabhängigkeit erkrankte Patienten und 14 gesunde Probanden rekrutiert und nach dem Zufallsprinzip einer Sham- sowie einer Real-Gruppe zugeteilt. Vor und nach dem Neurofeedbacktraining fanden Ruhemessungen statt. Die alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Feedback erhalten hatten, zeigten eine signifikante Reduktion ihrer Aktivität in den Zielregionen (ACC, dorsolaterale präfrontale Cortex oder Insula). Die gesunden Probanden, die ein echtes Feedback bekommen hatten, zeigten keine Reduktion der Aktivität. Die Sham-Kontrollgruppe zeigte weder eine reduzierte Aktivität in den Zielregionen noch ein reduziertes Craving. Zusätzlich wurde vor dem Neurofeedbacktraining und danach eine Ruhemessung (resting state fMRT) erhoben, um verschiedene Verbindungen zwischen Hirnregionen zu beurteilen. Diese zeigten eine erhöhte bzw. verbesserte funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen wie zum Beispiel zwischen dem Brodmann-Areal 46 und anderen frontalen Regionen, verschiedene Verbindungen im frontalen Cortex und in subcortikalen Bereichen nach dem Neurofeedbacktraining bei den alkoholabhängigen Patienten, der Experimentalgruppe (Karch et al. 2015).

2 Hypothese und Fragestellung

Alkoholabhängigkeit ist eine schwere Erkrankung, die von vielen Rückschlägen und Rückfällen geprägt ist (Kirsch et al. 2015) und deren Folgeerkrankungen (Gao et al. 2011, Oldham & Ivkovic 2012, Parkin 2011, Stermer 2002, Sullivan & Fama 2012, Tonelo et al. 2013) verheerend sind. Das Craving – das Verlangen nach der Substanz – scheint für diese Erkrankung maßgeblich zu sein und korreliert laut einiger Studien signifikant mit der Rückfallwahrscheinlichkeit (Brody et al. 2004, Grusser et al. 2004, Hanlon et al. 2013, Hartwell et al. 2011,2013, Li et al. 2013, Myrick et al. 2004). Die Neurofeedbacktherapie, die als nicht invasives Verfahren sowohl zur Erlernung von Coping-Strategien nach Vorbild einer kognitiven Verhaltenstherapie als auch für das Reizexpositionstraining im Sinne einer Verhaltenstherapie dient (Vollstädt-Klein et al. 2011, Young et al. 2014), hat sich bei vielen Erkrankungen bereits als nützlich erwiesen (deCharms et al. 2005, Linden et al. 2012, Ruiz et al. 2011, Subrammanian et al. 2011). Auch bei Suchterkrankungen gibt es bereits einige Studien, die die Wirksamkeit dieses Therapieverfahrens nahelegen (Hartwell et al. 2011,2013, 2016, Karch et al. 2015, Li et al. 2013). Dabei soll der größte Nutzen eines Neurofeedbacktrainings am 3. Trainingstag zu verzeichnen sein (Hanlon et al. 2013). In dieser doppelverblindeten, randomisierten Studie soll die Wirkungsweise und die Wirksamkeit eines Neurofeedbacktrainings bei Alkoholabhängigkeit untersucht werden.

2.1 Fragestellungen

- 2.1.1. Schaffen es alkoholabhängige Patienten mit Hilfe von Neurofeedback innerhalb von drei Trainingstagen (Hanlon et al. 2013), ihre Hirnaktivität in suchtassoziierten Hirnregionen (Anteriorer cingulärer Cortex (Brody et al. 2004), Inselregion (Craig 2009) dorsolateraler präfrontaler Cortex (George et al 2001)) zu kontrollieren (Hartwell et al. 2011,2013, Karch et al. 2015, Li et al. 2013)?
- 2.1.2. Gelingt es Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten, besser Einfluss auf ihre eigene Hirnaktivität zu nehmen als Patienten, die ein Sham-Neurofeedback bekommen (Caria et al. 2007, 2010, Hartwell et al. 2016, Karch et al. 2015, Rota et al. 2009, Young et al. 2014)?

- 2.1.3. Führt ein Real-Neurofeedbacktraining im Vergleich zum Sham-Neurofeedbacktraining zu reduziertem Craving und zudem zu einer reduzierten Rückfallwahrscheinlichkeit innerhalb des folgenden Jahres (Brody et al. 2004, Grusser et al. 2004, Hanlon et al. 2013, Hartwell et al. 2011, 2013, 2016, Li et al. 2013, Myrick et al. 2004)?

2.2 Hypothesen

- 2.2.1. Alkoholabhängigen Patienten gelingt es mit Hilfe von Neurofeedback innerhalb von drei Trainingstagen (Hanlon et al. 2013), ihre eigene Hirnaktivität in suchtassoziierten Hirnregionen (Anteriorer cingulärer Cortex (Brody et al. 2004), Inselregion (Craig 2009), dorsolateraler präfrontaler Cortex (George et al. 2001)) zu kontrollieren (Hartwell et al. 2011, 2013, Karch et al. 2015, Li et al. 2013).
- 2.2.2. Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten, gelingt es in einem höheren Ausmaß, Einfluss auf ihre eigene Hirnaktivität zu nehmen als Patienten, die ein Sham-Neurofeedback bekommen (Caria et al. 2007, 2010, Hartwell et al. 2016, Karch et al. 2015, Rota et al. 2009, Young et al. 2014).
- 2.2.3. Ein Real-Neurofeedbacktraining führt im Vergleich zum Sham-Neurofeedbacktraining zu reduziertem Craving und zudem zu einer reduzierten Rückfallwahrscheinlichkeit innerhalb des folgenden Jahres (Brody et al. 2004, Grusser et al. 2004, Hanlon et al. 2013, Hartwell et al. 2011, 2013, 2016, Li et al. 2013, Myrick et al. 2004).

3 Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und erfüllt die ethischen Grundsätze in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2000).

3.1 Stichprobe

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 36 Patienten (29 Männer und sieben Frauen, Durchschnittsalter 45, 56 Jahre, SD 12, 10 Jahre) mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit nach ICD10: F 10.2 während ihres stationären Entzuges oder ihrer anschließenden Behandlung in der Tagesklinik der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Nußbaumstraße 7, 80336 München) berücksichtigt. Nachträglich mussten drei Probanden von der Studie teilweise oder ganz ausgeschlossen werden. Ein Proband wies strukturelle Hirnanomalien auf, die eine Auswertung und Verarbeitung der erhobenen Daten unmöglich machten. Bei einem weiteren Probanden konnte aufgrund technischer Komplikationen keine Messungen durchgeführt werden. Die Messdaten für Messtag 2 eines weiteren Probanden waren wegen Bewegungsartefakten nicht auswertbar. Sechs Probanden brachen die Studie vorzeitig ab. Davon verließen vier die Studie nach dem ersten Untersuchungstag und weitere zwei nach dem zweiten Untersuchungstag. Die Probanden wurden in einem ausführlichen Gespräch vorab sowohl über den Ablauf und Hintergrund der Studie als auch über etwaige Risiken und Kontraindikationen aufgeklärt. Ihre Einwilligung wurde schriftlich eingeholt. Sie hatten jederzeit die Möglichkeit, die Studie ohne Nennung von persönlichen Gründen zu verlassen. Ausschlusskriterien waren eine andere schwere psychische oder neurologische Erkrankung, Schwangerschaft, Stillzeit, Tinnitus, Platzangst, Herzschrittmacher und metallische Gegenstände im Körper, die eine MRT-Untersuchung verunmöglichen. Jeder Teilnehmer erhielt eine Aufwandsentschädigung von 60 Euro pro Tag. Im Sinne einer doppel-verblindeten Randomisierung wurden die Probanden in eine Real- und eine Placebo-Kontrollgruppe (Sham) eingeteilt. Letztlich erhielten 22 Patienten ein Real-Feedback, während 14 eine Placebo-Behandlung erhielten. Die Nachbefragung der Probanden erfolgte nach drei, sechs und zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie, um den langfristigen Therapieerfolg zu erfassen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3-1: Anzahl der Rückfälle bei Real- und Sham-Probanden nach drei, sechs und zwölf Monate

Gruppe	3 Monate			6 Monate			12 Monate		
	Rückfall	Stopp	Nicht erreichbar	Rückfall	Stopp	Nicht erreichbar	Rückfall	Stopp	Nicht erreichbar
Real	6	14	1	8	11	2	8	11	2
Sham	7	3	3	8	2	3	8	1	4

3.2 Ablauf und Settings der MRT-Messungen

Die Teilnahme umfasste drei Messtermine, die innerhalb eines Monats stattfanden. Die Messungen wurden in der medizinischen Klinik und Poliklinik der LMU in der Ziemsenstraße 1 in 80336 München mit Hilfe eines 3-Tesla-Geräts des Herstellers Phillips durchgeführt. Die Patienten wurden von der Entzugsstation abgeholt und nach der Untersuchung wieder zurückgebracht.

Vor und nach der Messung füllten die Probanden Fragebögen aus, die eine Einschätzung bezüglich ihres Cravings vor und nach der Untersuchung (Obsessive Compulsive Drinking Scale, nach Mann & Ackermann, 2000), ihre momentane Befindlichkeit (BDI, Beck et al. 1961; BIS, Patton et al. 1995; STAXI, Schwenkmezger & Hodapp, 1991; STAI x1, STAI x2, Laux und Kollegen 1981), Grundzüge ihrer Persönlichkeit (NEO-FFI, Costa & McCrae, 1992), ihre verbale Intelligenz (Wortschatztest, Schmidt et Metzler 1992) und grundlegende soziodemographische Faktoren erhoben.

Die Probanden erhielten nach ihrer Platzierung im MRT Kopfhörer, damit nach jeder Messung kurz Rücksprache über ihre Befindlichkeit sowie die eigene Einschätzung bezüglich ihrer Einflussmöglichkeiten hinsichtlich des Feedbacks und ihres Cravings gehalten werden konnte. Zudem wurden die Probanden zwischen den einzelnen Messungen motiviert, sich weiter zu konzentrieren. Auch wurden sie nach dem Vorbild von Hartwell et al. (2016) ermuntert, verschiedene kognitive Strategien auszuprobieren, um die individuell Beste für sich herauszufinden. Ihr Kopf wurde in der 8-Kanal-Spule fixiert und gepolstert, um Kopfbewegungen zu minimieren. Zur Überwachung der Herzfrequenz und Atemkurve erhielten alle Patienten einen Atemgurt.

Über eine Spiegelkonstruktion konnten die Teilnehmer auf einen Bildschirm an ihrem Kopfende blicken, auf dem die verschiedenen suchtasoziierten und neutralen Bilder sowie das Feedback erschienen. Zur Präsentation der Bilder wurde das Programm PsychoPy (v1.78.00, J. Peirce, 2014) verwendet. Die Messung der Daten in Echtzeit und die Auswahl der individuellen ROIs erfolgte mittels TurboBrainVoyager (Version 3.0, R. Goebel, Maastrich, 2011).

Eine Triggerbox synchronisierte die Daten zwischen dem TurboBrainVoyager und dem MRT-Gerät.

Alle an dieser Studie Beteiligten waren doppelverblindet. Lediglich ein Mitarbeiter wusste, welche Probanden in der Placebogruppe eingeteilt waren und welche nicht. Dieser hatte keinen Kontakt zu den Patienten. Erst bei der Auswertung der Daten wurde die Einteilung offengelegt.

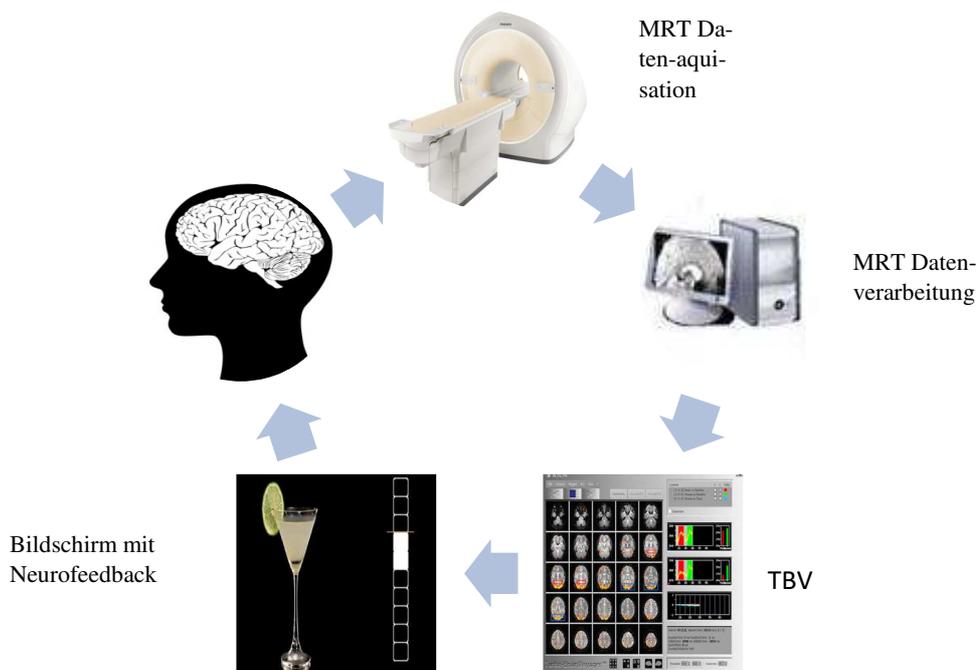


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Datengewinnung

3.3 Paradigma

Nach ihrer Platzierung im MRT wurde vor den anschließenden Messungen mittels Laser-unterstützter Kalibrierung die richtige Schnittebene parallel zur Verbindung der AC-PC-Achse (anteriore Kommissur, posteriore Kommissur) eingestellt (Smartbrain-Messung). Im Anschluss begannen die funktionellen Messungen. Als Erstes wurden den Probanden mit Hilfe des Programmes PsychoPy (v1.78.00, J. Peirce, 2014) blockweise suchtassoziierte und neutrale Hinweisreize (Cues) während einer funktionellen Messung gezeigt. In dieser ersten Messrunde hatten die Probanden die Aufgabe, die verschiedenen Bilder in Ruhe anzuschauen und auf sich wirken zu lassen (Localizer). Diese Messung diente individuell für jeden Patienten dazu, eine spezifische Region (region of interest – ROI) manuell auszuwählen. Dabei wurde den Patienten bei den Durchgängen des Neurofeedbacktrainings in Form eines Balkendiagramms ihre Hirnaktivität in dieser Hirnregion präsentiert. Im Anschluss folgte eine Ruhesequenz, die die Probanden mit geschlossenen Augen zur Entspannung nutzen sollten. Danach erfolgten

drei Neurofeedbacktrainings, die in Kapitel 3.5. näher beschrieben werden. Zum Schluss fand eine weitere Ruhemessung statt, in der die Probanden sich wieder mit geschlossenen Augen entspannen sollten. Als letzte Messung wurden die anatomischen Daten mittels T1-Sequenz aufgenommen.

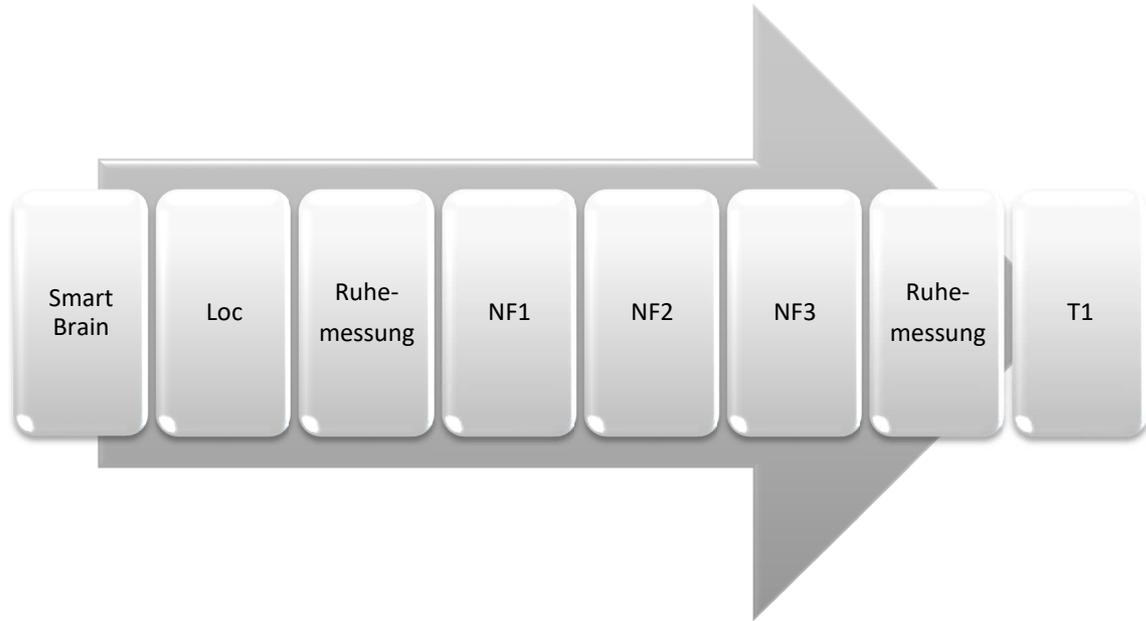


Abbildung 3-2: Zeitlicher Ablauf der Untersuchung; Loc=Localizer; NF=Neurofeedbackdurchgang

3.4 Bilderabfolge

Die Präsentation der neutralen und suchtasoziierten Bilder mittels PsychoPy erfolgte in pseudorandomisierter Reihenfolge in folgender Weise: Jedes Bild wurde für eine Sekunde gezeigt. Jede Messung umfasste neun Blöcke, von denen jeweils fünf Blöcke neutrale Bilder wie z.B. Landschaften und vier Blöcke suchtasoziierte (alkoholische Getränke oder auch alkoholtrinkende Menschen) Bilder zeigten. Jeder Block umfasste 20 Bilder, die jeweils zweimal nacheinander präsentiert wurden. Somit dauerte jeder Block 40 s; die gesamte Dauer einer Messung betrug 360 s. Jede Messung begann mit einem Block mit neutralen Bildern.

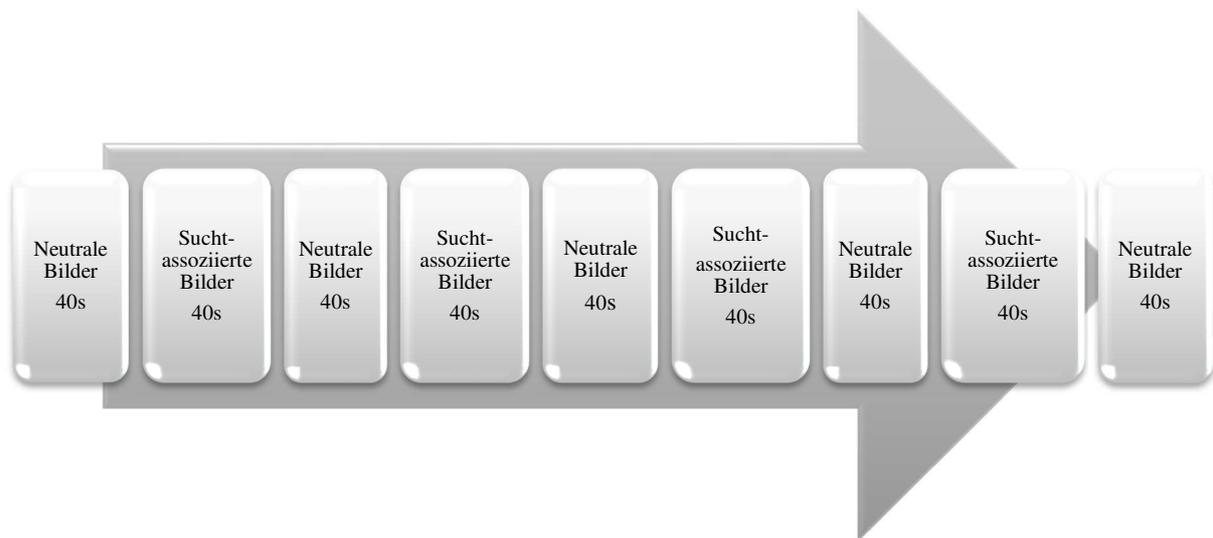


Abbildung 3-3: Ablauf der Bilderabfolge

3.5 Region of interest – Neurofeedback

Bei der Real-Gruppe wurde eine suchtassoziierte Hirnregion gewählt, die in dieser ersten Messrunde bei der Präsentation des Alkohols und somit suchtassoziiertes Bilder signifikant stärker aktiviert war als bei den neutralen Bildern (Hartwell et al. 13b). Zielregionen waren dabei der anteriore cinguläre Cortex (Brody et al. 2004), die Insula (Craig 2009) und der dorsolaterale präfrontale Cortex (George et al. 2001). Dabei wurde bei gleicher Aktivierung der Acc gegenüber der Insula und dem dorsolateralen präfrontalen Cortex bevorzugt, während die Insula vor dem dorsolateralen präfrontalen Cortex präferiert wurde.

In der Placebo-Gruppe wurde eine Hirnregion gewählt, die außerhalb dieser suchtassoziierten Hirnregionen lag und keine signifikante Aktivierung bei der Präsentation der alkoholassoziierten Bilder zeigte.

3.6 Neurofeedbacktraining

Das Neurofeedback-Training umfasste drei Durchgänge, bei denen den Probanden mit Hilfe des Programmes PsychoPy während einer funktionellen Messung blockweise suchtassoziierte und neutrale Bilder gezeigt wurden. Mit Hilfe des Turbo-Brain-Voyager-Programmes in der Version 3.0 (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) erfolgte die Realtime-Analyse der funktionellen Daten. Zusätzlich zu den Bildern wurde den Teilnehmern ein Feedback auf dem Bildschirm in Form eines Balkendiagrammes gezeigt, das die Aktivität der zuvor ausgewählten Hirnregion (ROI) in Echtzeit darstellte. Die Aufgabe bestand darin, während der Präsentation

der suchtbezogenen Bilder mit Hilfe von verschiedenen kognitiven Strategien diese Aktivität zu vermindern und somit Kontrolle über die eigene Hirnaktivität zu erlangen.



Abbildung 3-4: Neurofeedbacktraining

3.7 MRT-Messungen

Die MRT-Untersuchung umfasste sowohl strukturelle und funktionelle Messungen als auch Ruhesequenzen.

3.7.1 Anatomische Daten

Die anatomischen Aufnahmen wurden in der T1-Sequenz mit 220 Schichten erhoben.

3.7.2 Funktionelle Daten

3.7.2.1 Hintergrund der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht auf Basis des Zusammenhangs zwischen neuronaler Aktivität und dem BOLD-Signal detaillierte Einblicke in die Funktion des Gehirns (Logothetis et al. 2001).

3.7.2.2 BOLD-Kontrast

Die Funktionsweise des BOLD-Kontrasts basiert auf der Tatsache, dass Hämoglobin je nach Oxygenierungszustand in den MRT-Signalen differiert (Thulborn et al. 1982). Ogawa et al. (1990) konnten zeigen, dass dieser BOLD-Kontrast (Blood oxygenation level dependent) für

das funktionelle MRT genutzt werden kann, um Stoffwechselfvorgänge nicht invasiv und ohne ionisierende Strahlung sichtbar zu machen.

Hämoglobin besitzt unterschiedliche magnetische Eigenschaften, abhängig davon, ob es desoxygeniert oder oxygeniert ist (Zborowski et al. 2003). Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch, da die Eisenbindung durch die Bindung an Sauerstoff kovalent und so dem umliegenden Hirngewebe ähnlich ist. Desoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch und führt zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit T₂ sowie einer Verminderung des MRT-Signals. Neuronale Aktivität führt zu vermehrtem Sauerstoffverbrauch und damit zu einem erhöhten Anfall von desoxygeniertem Hämoglobin, der allerdings durch einen gesteigerten Blutfluss überkompensiert wird. So kommt es letztendlich zu einer Zunahme von oxygeniertem Hämoglobin und damit zu einer Erhöhung des MR-Signals in T₂-gewichteten Aufnahmen. Zusammengefasst wird die neurophysiologische Aktivität im funktionellen MRT nicht direkt abgebildet, sondern die Veränderung der Durchblutung mit Hilfe des BOLD-Kontrasts dargestellt. Die Signaländerung tritt allerdings erst mit ca. 5–6 s Verzögerung ein (Schneider & Fink 2013, Linden et al. 2014). Allerdings scheint diese Verzögerung kein Hindernisgrund für ein erfolgreiches Neurofeedbacktraining zu sein, wenn der Proband darüber im Vorfeld informiert wurde (Linden et al. 2014, Weiskopf et al. 2004).

3.7.2.3 Funktionelle Messung der Realtime-Studie

Die funktionellen Messungen wurden mit einer T₂ gewichteten EPI-Sequenz (Echo Planar Imaging) mit einer Schichtenanzahl von 25, einer Voxelgröße von 3x3x4 mm und einer Bilderanzahl von 187 erhoben. Davon wurden jeweils zwei Bilder zu Beginn der Messung wegen der Magnetfeldinhomogenität verworfen. Die zeitliche Auflösung betrug TR=2000 ms, die „inter slice time“ 80 ms.

3.8 Fragebögen

Zur Einschätzung bezüglich ihres Cravings vor und nach der Untersuchung (Obsessive Compulsive Drinking Scale nach Mann & Ackermann, 2000), der momentanen Befindlichkeit (BDI, Beck et al. 1961; BIS, Patton et al. 1995; Staxi, Schwenkmezger & Hodapp, 1991; stai x1, stax2, Laux und Kollegen 1981), Grundzügen ihrer Persönlichkeit (NEO-FFI, Costa & McCrae, 1992), der verbalen Intelligenz (Wortschatztest, Schmidt et Metzler 1992) und grundlegender soziodemographischer Faktoren wurden verschiedene Fragebögen verwendet, die nun näher erläutert werden sollen.

3.8.1 Soziodemographische Daten

Es wurden Alter, Geschlecht, Anzahl der Ausbildungsjahre, der höchste Schulabschluss, die eigene und die elterliche Berufsausbildung sowie die eigene augenblickliche Tätigkeit erfasst. Zusätzlich wurden eigene und elterliche psychische und physische Erkrankungen sowie der momentane Substanzgebrauch erfragt.

Das **Alter** unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten, die ein Real-Neurofeedback (M 45,48 Jahre SD 13,622) erhalten hatten, und denen, die ein Sham-Neurofeedback (M 45,69 SD 9,621) erhielten ($t(32) = 0,050$; $p = 0,961$). Dabei waren die Real-Probanden zwischen 21 und 67 und die Sham-Probanden zwischen 26 und 60 Jahren alt.

In der **Geschlechtsverteilung** zeigte der Vergleich zwischen den Real-Probanden (17 Männer und fünf Frauen) und den Sham-Probanden (zwölf Männer und zwei Frauen) keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2 = 0,389$; $p = 0,433$).

Bei der Real-Gruppe haben elf Probanden eine Ausbildung als höchsten Schulabschluss, zwei einen Fachhochschulabschluss, fünf einen universitären Hochschulabschluss und jeweils ein Patient befand sich im Studium sowie in der Ausbildung. Ein Proband war ohne Ausbildung. In der Sham-Gruppe haben fünf Probanden eine abgeschlossene Ausbildung als höchsten Schulabschluss, vier einen Fachhochschulabschluss, zwei einen universitären Hochschulabschluss und ein Patient befand sich in der Ausbildung.

Bei der **Muttersprache** zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied, dieser erreichte Trendniveau ($\chi^2 = 2,842$, $p = 0,098$). In der Real-Gruppe befanden sich 17 Patienten mit Deutsch als Muttersprache und vier mit einer anderen Muttersprache. In der Sham-Gruppe hatten sieben Patienten Deutsch als Muttersprache und sechs hatten eine andere Muttersprache.

3.8.2 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Bei dem Fünf-Faktoren-Inventar-Modell werden fünf verschiedene grundlegende Persönlichkeitsstrukturen postuliert: Neurotizismus, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Extraversion. Der Test besteht aus 60 Fragen, wobei jede Frage mit einer fünfstufigen Skala beantwortet wird. Dabei wird zwischen starker Ablehnung, Ablehnung, neutral, Zustimmung und starker Zustimmung unterschieden (Costa und McCrae 1992).

Die Studienteilnehmer, die ein Real-Neurofeedback erhielten, erreichten folgende durchschnittliche Punktwerte:

Neurotizismus 23,29 (SD 7,695), **Verträglichkeit** 30,43 (SD 4,739), **Gewissenhaftigkeit** 28,93 (SD 6,735), **Offenheit für Erfahrung** 28,81 (SD 8,733) und **Extraversion** 24,52 (SD 6,186).

Die Sham-Probanden erlangten folgende durchschnittliche Werte:

Neurotizismus 23,15 (SD 9,797), **Verträglichkeit** 27,85 (SD 5,210), **Gewissenhaftigkeit** 32,31 (SD 7,931), **Offenheit für Erfahrung** 28,00 (SD 6,232) und **Extraversion** 24,08 (SD 7,228).

Bei den fünf grundlegenden Persönlichkeitsstrukturen Neurotizismus ($t(32) = -0,44$; $p = 0,965$), Verträglichkeit ($t(32) = -0,44$; $p = 0,965$), Gewissenhaftigkeit ($t(32) = 1,329$; $p = 0,193$), Offenheit für Erfahrung ($t(32) = -1,487$; $p = 0,147$), und Extraversion ($t(32) = -0,92$; $p = 0,849$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gruppenzugehörigkeit.

3.8.3 Wortschatztest

Bei diesem Test wird die verbale Intelligenz mittels 42 Items eingeschätzt (Schmidt et Metzler 1992). Dabei erreichten die Real-Probanden einen durchschnittlichen Wert von 34,13 Punkten (SD 2,825). Die Sham-Probanden erzielten 30,40 Punkte (SD 6,132). Im Vergleich zeigte sich ein leichter Unterschied zwischen den Gruppen ($t(11,578) = -1,802$; $p = 0,098$).

3.8.4 Beck Depressionsinventar (BDI)

Dieser Test dient der Erfassung depressiver Symptomatik. Er beinhaltet 21 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten.

Dabei werden 0–13 Punkte als minimale; 14–19 als leichte; 20–28 als mittelschwere und 29–63 als schwere Depression gewertet (Beck et al. 1961). Ein Punktwert über 14 gilt als Hinweis für eine Depression.

3.8.5 State-Trait-Ärger-Inventars (STAXI)

Der State-Trait-Ärger-Inventars (STAXI) erhebt verschiedene Dimensionen des Ärgers sowie den Umgang mit Ärger.

Es werden das aktuelle Maß an Ärger (state) und das grundsätzliche (trait) mit jeweils zehn Fragen und vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten erfasst. Zudem werden drei grundle-

gende Dimensionen des Umgangs mit Ärger erfragt. Diese sind die Neigung, Ärger zu unterdrücken (anger in), Ärger zu kontrollieren (anger control) und den Ärger direkt raus zulassen (anger out). Dazu dienen 24 Fragen mit ebenfalls jeweils vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten. Bei den insgesamt 44 Fragen wird jeweils zwischen 1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich und 4 = sehr, unterschieden (Schwenkmezger & Hodapp, 1991).

3.8.6 State-Trait-Angstinventar (STAI X1 und STAI X2)

Der STAI X1-Test dient der Erfassung der aktuellen Angst (state), während der STAI X2 die grundlegende Bereitschaft zur Angst (trait) erhebt. In der vorliegenden Untersuchung wurde die deutsche Version von Laux und Kollegen (1981) verwendet. Beide Dimensionen werden mit jeweils 20 Items und vier Antwortmöglichkeiten gemessen. Dabei können maximal 80 und minimal 20 Punkte erreicht werden.

3.8.7 Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11)

Die Barratt-Impulsivness-Scale erfasst das generelle Maß an Impulsivität. Bei diesem Test werden nicht-planende, motorische und aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität unterschieden. Diese werden mithilfe von insgesamt 34 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten (1 – selten/nie, 2 – gelegentlich, 3 – oft, 4 – fast immer/immer) beurteilt (Patton et al. 1995).

3.8.8 Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS)

Der OCDS dient der Erfassung der subjektiven Schwere der Alkoholabhängigkeit bzw. des Cravings (Mann et Ackermann 2000). Der Fragebogen umfasst 14 Fragen, dabei werden bei jeder Frage fünf Antwortmöglichkeiten angeboten, die mit einem Punktwert von 0–4 bewertet werden. Die Probanden füllten diesen Test vor und nach der Messung aus, sodass das aktuelle Verlangen vor und nach dem Feedback-Training verglichen werden konnte.

3.9 Auswertung

3.9.1 Auswertung der MRT-Daten

Die Bearbeitung und Auswertung der strukturellen und funktionellen MRT-Messungen erfolgte mit Hilfe des BrainVoyager-QX-Programmes (Version 2.8.0.2430; Braininnovation, Maastricht). Als Erstes wurden die Daten im DICOM-Format mit Hilfe des MRIConvert (Version 2.0.7.build 369, University of Oregon, Lewis Center for Neuroimaging, 2013) in das NIfTI-Format konvertiert. Im Anschluss erfolgte die Bearbeitung der funktionellen Daten. Die ersten

beiden Aufnahmen jeder Messung wurden wegen des T1-Sättigungs-Effekts verworfen. Es gingen somit pro funktioneller Messung 185 Bilder in die Auswertung ein. Die Aufnahmezeiten der unterschiedlichen Schichten wurden mit Hilfe der Cubic Interpolation geglättet. Die 3D-Bewegungskorrektur erfolgte mit Trilinear Interpolation mit reduziertem Datensatz.

Die anatomischen Daten der T1-Messung wurden in einen dreidimensionalen Datensatz mit 220 Schichten und einer Voxelauflösung in X-, Y- und Z-Ausrichtung von jeweils 0,9375 umgewandelt. Anschließend wurden die Daten anhand einer manuellen ACPC-Achsen-Anpassung transformiert. Es erfolgte auch hier eine Bewegungskorrektur mit Hilfe von Trilinear Interpolation. Die folgende Standardisierung der anatomischen Daten, die dem Ausgleich von Größenunterschieden zwischen den Probanden diente, erfolgte durch die Talacharisierung mit Hilfe von acht manuell ausgewählten anatomischen Punkten. (AC: anteriore Kommissur; PC: posteriore Kommissur; weiterhin die am meisten superior, inferior, anterior, posterior, rechts und links gelegenen Punkte des Gehirns; Talairach 1988).

Im nächsten Schritt wurden die funktionellen und anatomischen Daten anhand mehrerer manuell ausgewählter Punkte übereinander gelagert. Durch diese Zusammenführung von funktionellen und anatomischen Daten konnte ein vierdimensionaler Datensatz (x, y, z, zeitlich) erstellt werden, volume time course (vtc). Abschließend wurde dieser mit einem Gaußfilter (FWHM=8mm) räumlich geglättet.

3.9.1.1 Statistische Analyse der fMRT

Der vierdimensionale und räumlich geglättete Datensatz bildete die Grundlage für die statistische Analyse mit Hilfe eines General Linear Models (GLM). Dabei werden die erhobenen Daten in verschiedene Varianzanteile zerlegt und miteinander verglichen (Friston et al. 1995). Im Modell wurden zwei Versuchsbedingungen unterschieden: suchtassoziierte Stimuli und neutrale Stimuli (Alkohol vs. Rest). Alle geglätteten vtcs wurden unter den im Protokoll erfassten Versuchsbedingungen (alkoholassoziierte Bilder vs. neutrale) gesetzt. Dadurch lässt sich die BOLD-Veränderung im Zeitverlauf in Abhängigkeit dieser Bedingungen schätzen. Auf Grundlage dieses GLMs erfolgte anschließend eine Region-of-Interest(ROI)-Analyse. Bei dieser wurde die neuronale Aktivität in der spezifischen ROI für jeden Probanden und jeden Durchgang ausgewertet, indem die aktivierten Voxel in den ROIs ausgezählt wurden. Die Grenzwerte, die als signifikant angesehen wurden, bewegten sich in einem Konfidenzintervall von max. 8 und mind. 1,654.

Bei der Gruppenauswertung für den Vergleich von verschiedenen Messzeitpunkten erfolgte eine Bonferroni-Korrektur. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .009$ gesetzt, was einem Threshold von mind. 5,160 und max. 8 entspricht. Es wurden Aktivierungen von einer Größe von mind. 30 Voxel berücksichtigt.

3.9.1.2 Statistische Auswertung mittels SPSS

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS in der Version 21. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ gesetzt. p-Werte von .05 bis .1 wurden als Trend oder marginal signifikant bezeichnet.

Parametrische Testverfahren

Zur Berechnung der Voxelveränderungen in den ausgewählten ROIs wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Die Sphärizität wurde mit Hilfe des Mauchly-Tests überprüft, wobei bei signifikanten Ergebnissen die Anzahl der Freiheitsgrade mittels Greenhouse-Geisser korrigiert wurde. Bei signifikanten Ergebnissen wurden im Anschluss Post-hoc-Analysen berechnet.

Die Auswertung der Fragebögen, die an jedem Erhebungstag ausgefüllt wurden, erfolgte ebenfalls mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung. Dabei erfolgte der statistische Vergleich zwischen den Gruppen und die Betrachtung der Änderungen über die Erhebungstage.

Die Berechnung der OCDS wurde für jeden Tag und für die Gruppen getrennt vor und nach dem Neurofeedbacktraining mittels verbundenem T-Test verglichen.

Der Vergleich zwischen dem ersten Neurofeedbackdurchgang am ersten Erhebungstag mit dem dritten Neurofeedbackdurchgang am dritten Erhebungstag erfolgte getrennt mit Hilfe eines verbundenen T-Tests für Real- und Sham-Probanden.

Die Auswertung der Fragebögen, die einmal erhoben wurden, erfolgte mittels T-Test bei unverbundenen Stichproben. Die Varianzgleichheit wurde mittels Levene-Test überprüft.

Nicht parametrische Testverfahren

Zur Berechnung der Rückfallquoten und zum Vergleich der Rückfälligkeiten zwischen den beiden Gruppen (Real- und Sham-Neurofeedback) wurde ein Chi-Quadrat-Test mittels Kontingenztafel durchgeführt, wobei die einseitige Signifikanz betrachtet wurde.

Zur Berechnung der Geschlechtsverteilung und der Verteilung hinsichtlich der Muttersprache erfolgte ebenfalls die Berechnung eines Chi-Quadrat-Tests mittels Kontingenztafel. Die einseitige Signifikanz wurde betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Realtime-Trainings an den verschiedenen Untersuchungstagen in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI)

Eine stärkere Aktivierung bei Cue-assoziertem Neurofeedback als bei der neutralen Bedingung (NF > neutral) wird im Folgenden als Aktivierung bezeichnet.

Eine verminderte Aktivierung bei Cue-assoziertem Neurofeedback im Vergleich zur neutralen Bedingung (NF < neutral) wird als Deaktivierung beschrieben.

4.1.1 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 1 bei Betrachtung der Cue-assozierten Aktivierung

4.1.1.1 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 1 bei allen Probanden

Am ersten Untersuchungstag zeigten sich in der Berechnung aller Messdurchgänge keine signifikanten Änderungen ($F(3; 57) = 1,59; p = 0,201$). Die Interaktionseffekte für Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt ($F(3; 57) = 3,15, p = 0,032$) sowie Zwischensubjekteffekte für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 19) = 80,29, p < .001$) wurden signifikant. Dabei waren in der Real-Gruppe im Vergleich zur Sham-Gruppe höhere Voxelzahlen vorhanden, die über die Neurofeedbackdurchgänge hinweg abnahmen (siehe dazu 4.1.1.2. und 4.1.1.3.).

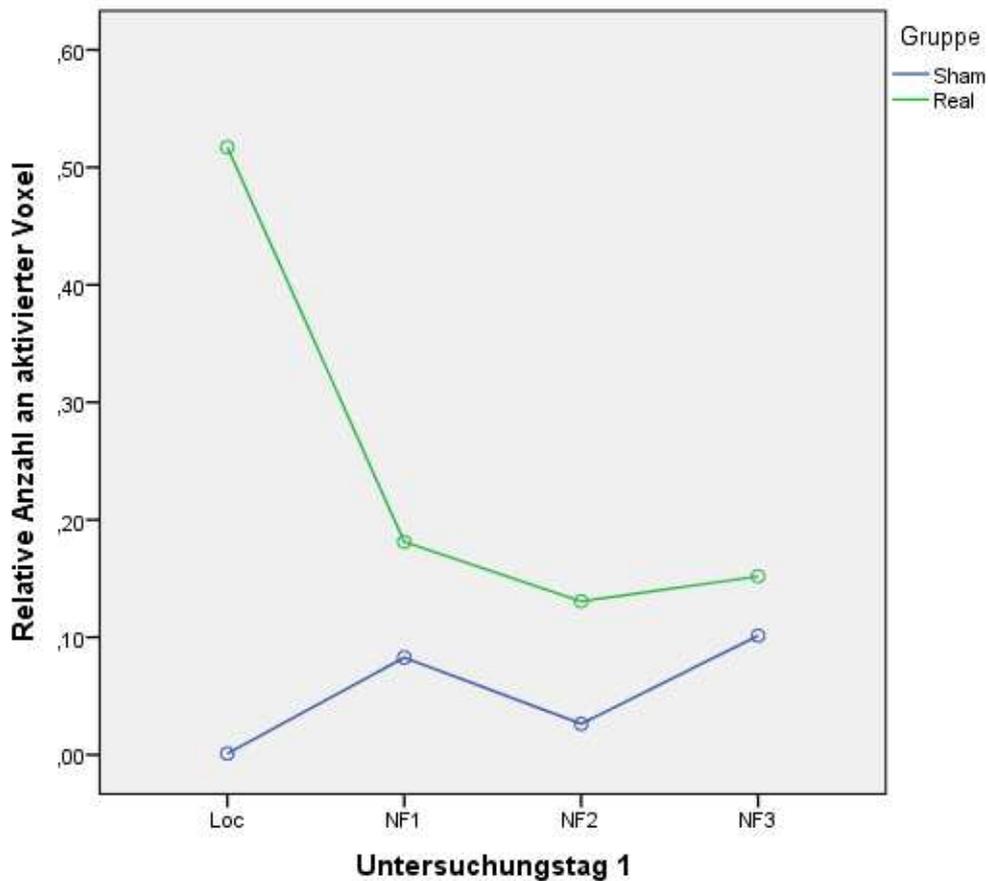


Abbildung 4-1: Mittelwerte der relativen Anzahl an aktivierter Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 1 (T = 1,654 – 8,000)

4.1.1.2 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Real-Gruppe

Die Berechnung zeigte eine Veränderung der relativen Anzahl an aktivierten Voxel zwischen allen Messdurchgängen über die verschiedenen Messzeitpunkte ($F(3; 30) = 2,65, p = 0,067$) – diese erreichte Trendniveau. Dabei zeigte sich sowohl eine Reduktion zwischen der Localizer-Messung und dem zweiten Neurofeedbackdurchgang ($p = 0,052$) als auch zwischen der Localizer-Messung und dem dritten Neurofeedbackdurchgang ($p = 0,089$) – beide erreichten Trendniveau.

Tabelle 4-1: Übersicht über die relative Anzahl an aktivierter Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 1	Loc	21	0,4871	0,40509
	Nf1	21	0,2483	0,36885
	Nf2	19	0,2406	0,38524
	Nf3	11	0,1518	0,26756

4.1.1.3 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Sham-Gruppe

Es konnte keine signifikante Veränderung bei der Aktivierung ($F(1,943; 17,489) = 1,902, p = 0,180$) zwischen den Messdurchgängen beobachtet werden.

Tabelle 4-2: Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 1	Loc	13	0,011	0,00291
	Nf1	13	0,0861	0,14320
	Nf2	13	0,0301	0,04959
	Nf3	10	0,1014	0,17444

4.1.2 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 1 bei Betrachtung der Cue-assozierten Deaktivierung

4.1.2.1 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 1 bei allen Probanden

In der Berechnung aller Messdurchgänge zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ($F(3; 57) = 1,48; p = 0,231$). Es trat ein signifikanter Interaktionseffekt für Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt auf ($F(3; 57) = 5,21, p = 0,003$). Dabei kam es bei der Real-Gruppe zu einer Zunahme der relativen Voxelanzahl, bei der Sham-Gruppe zu einer Reduktion (siehe dazu 4.2.2.2. und 4.2.2.3.). Es konnte kein signifikanter Zwischensubjekteffekt hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 19) = 2,83, p = 0,109$) gezeigt werden.

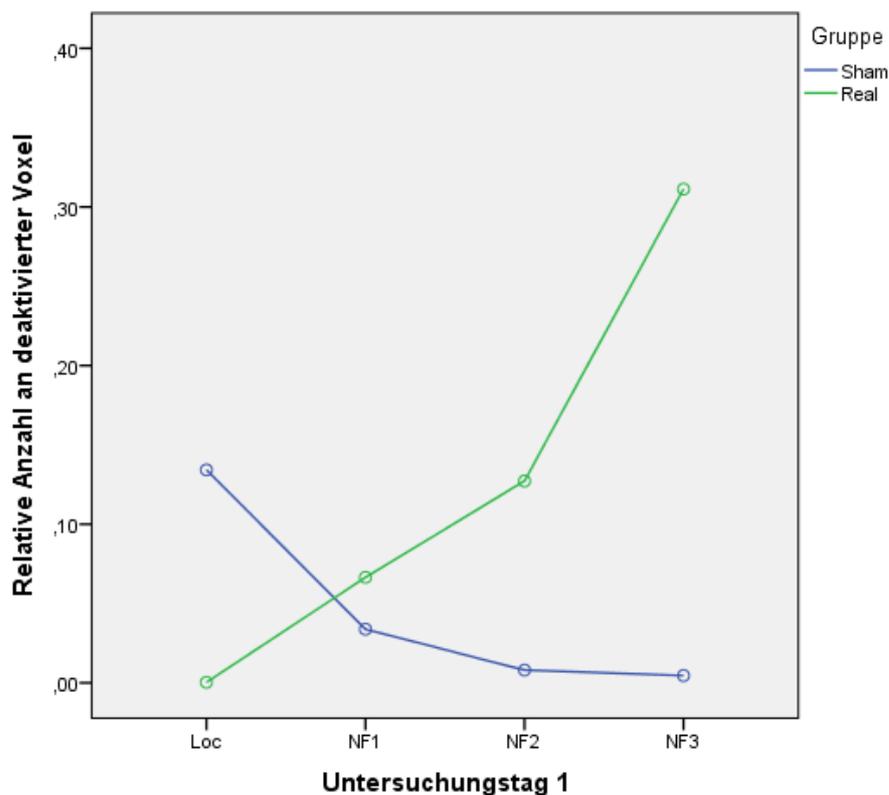


Abbildung 4-2: Mittelwerte der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 1 ($T = 1,654 - 8,000$)

4.1.2.2 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Real-Gruppe

Es zeigte sich eine signifikante Veränderung zwischen allen Messdurchgängen ($F(4; 2,018) = 3,67, p = 0,044$). Die Zunahme zwischen der Localizer-Messung und dem dritten Neurofeedback wurde signifikant ($p = 0,025$). Zudem konnte eine signifikante Steigerung zwischen dem ersten Neurofeedback und dem dritten Neurofeedback berechnet werden ($p = 0,042$).

Tabelle 4-3: Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 1		Loc	21	0,0002	0,0008
		Nf1	21	0,666	0,1564
		Nf2	19	0,738	0,2180
		Nf3	11	0,3113	0,3914

4.1.2.3 4.2.2.3. Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 1 bei der Sham-Gruppe

Es konnte keine signifikante Veränderung bei der Deaktivierung ($F(1,191; 10,723) = 3,153, p = 0,100$) zwischen den Messdurchgängen festgestellt werden.

Tabelle 4-4: Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 1		Loc	13	0,1033	0,17733
		Nf1	13	0,0260	0,06559
		Nf2	13	0,0062	0,01214
		Nf3	10	0,0046	0,00901

4.1.3 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 2 bei Betrachtung der Cue-assozierten Aktivierung

4.1.3.1 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 2 bei allen Probanden

Am zweiten Untersuchungstag zeigten sich bei der Betrachtung der Veränderungen der relativen Anzahl an aktivierten Voxel in der Berechnung aller Messdurchgänge keine signifikanten Veränderungen ($F(2,151; 47,313) = 1,264; p = 0,293$). Die Effekte für Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2,151; 47,313) = 0,611, p = 0,559$) und Zwischensubjekteffekte für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 22) = 1,591, p = 0,220$) wurden nicht signifikant.

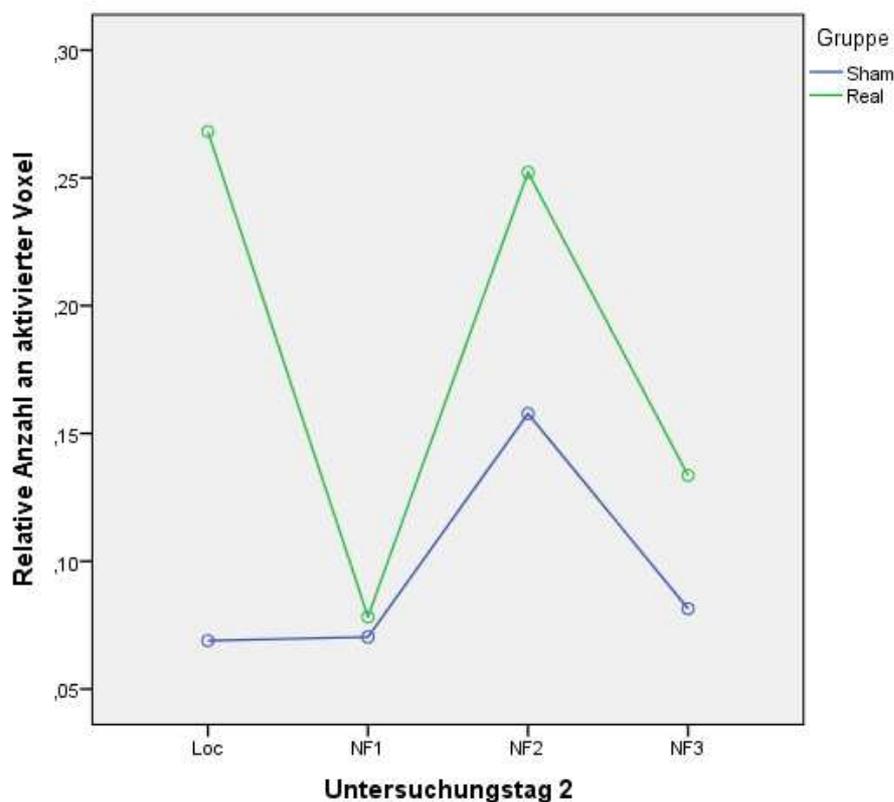


Abbildung 4-3: Mittelwerte der relativen Anzahl an aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 2 ($T = 1,654 - 8,000$)

4.1.3.2 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Real-Gruppe

Die Berechnung zeigte keine Veränderung der Aktivierung zwischen allen Messdurchgängen über die Zeit ($F(2,075; 29,049) = 1,717, p = 0,197$).

Tabelle 4-5: Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N=Anzahl an Probanden; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 2		Loc	19	0,2424	0,3914
		Nf1	19	0,1137	0,2968
		Nf2	17	0,2225	0,3439
		Nf3	16	0,1252	0,2227

4.1.3.3 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Sham-Gruppe

Es ließ sich keine signifikante Veränderung ($F(3; 24) = 0,406, p = 0,750$) zwischen den Messdurchgängen beobachten.

Tabelle 4-6: Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (Roi) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhielten, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 2		Loc	11	0,0577	0,12481
		Nf1	11	0,1446	0,29385
		Nf2	11	0,1407	0,25558
		Nf3	9	0,0814	0,19342

4.1.4 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 2 bei Betrachtung der Cue-assozierten Deaktivierung

4.1.4.1 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 2 bei allen Probanden

Bei der Betrachtung der Veränderungen zwischen allen Messdurchgängen konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden ($F(2,186; 50,273) = 1,069; p = 0,356$). Es zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt für Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2,186; 50,273) = 2,62, p = 0,262$). Auch konnte kein signifikanter Zwischensubjekteffekt hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 23) = 0,040, p = 0,844$) beobachtet werden.

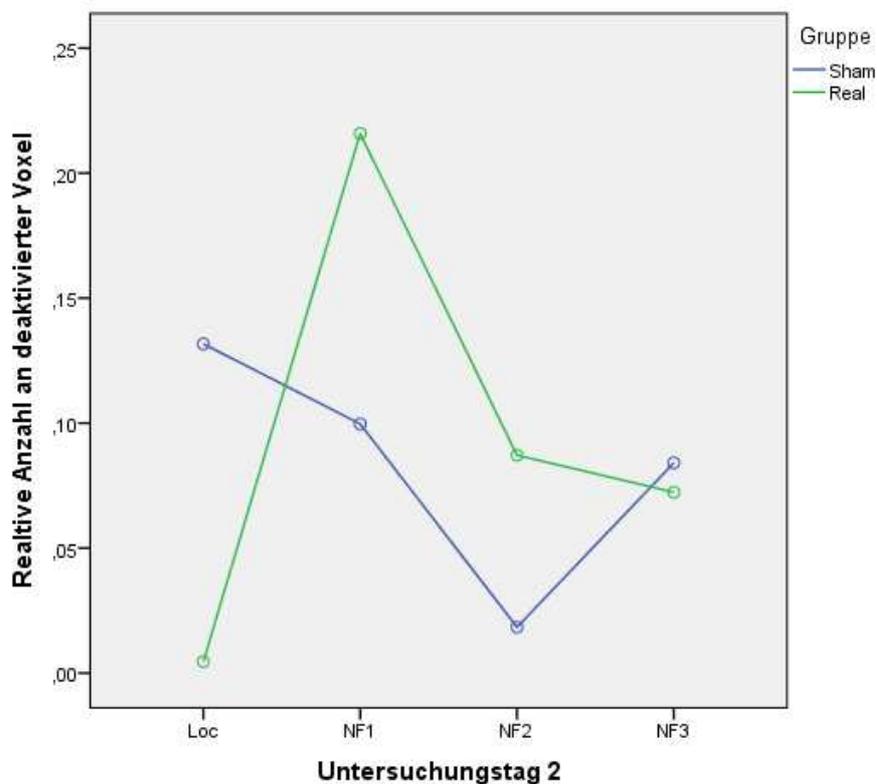


Abbildung 4-4: Mittelwerte der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 2 ($T = 1,654 - 8,000$)

4.1.4.2 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Real-Gruppe

Es ließ sich keine signifikante Veränderung zwischen allen Messdurchgängen beobachten ($F(2,035; 30,519) = 2,332, p = 0,113$).

Tabelle 4-7: Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N=Anzahl an Probanden; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 2		Loc	19	0,039	0,1513
		Nf1	19	0,1817	0,33826
		Nf2	17	0,8020	0,25356
		Nf3	16	0,0723	0,22225

4.1.4.3 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 2 bei der Sham-Gruppe

Es konnte keine signifikante Veränderung ($F(1,399; 11,190) = 0,568, p = 0,523$) zwischen den Messdurchgängen festgestellt werden.

Tabelle 4-8: Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 2		Loc	11	0,1126	0,19311
		Nf1	11	0,0816	0,21542
		Nf2	11	0,1085	0,29919
		Nf3	9	0,0841	0,25229

4.1.5 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 3 bei Betrachtung der Cue-assozierten Aktivität (NF>neutralem Feedback)

4.1.5.1 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 3 bei allen Probanden

Am dritten Untersuchungstag zeigten sich bei der Betrachtung der Veränderungen der aktivierten Voxel in der Berechnung aller Messdurchgänge keine signifikanten Unterschiede ($F(3; 57) = 0,373$; $p = 0,773$). Der Effekt für Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(3; 57) = 2,037$, $p = 0,119$) wurden nicht signifikant bei signifikantem Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 19) = 7,820$, $p = 0,012$). Dabei waren in der Real-Gruppe höhere Voxelzahlen im Vergleich zur Sham-Gruppe vorhanden, die über die Neurofeedbackdurchgänge reduziert wurden (siehe dazu 4.2.5.2 und 4.2.5.3.).

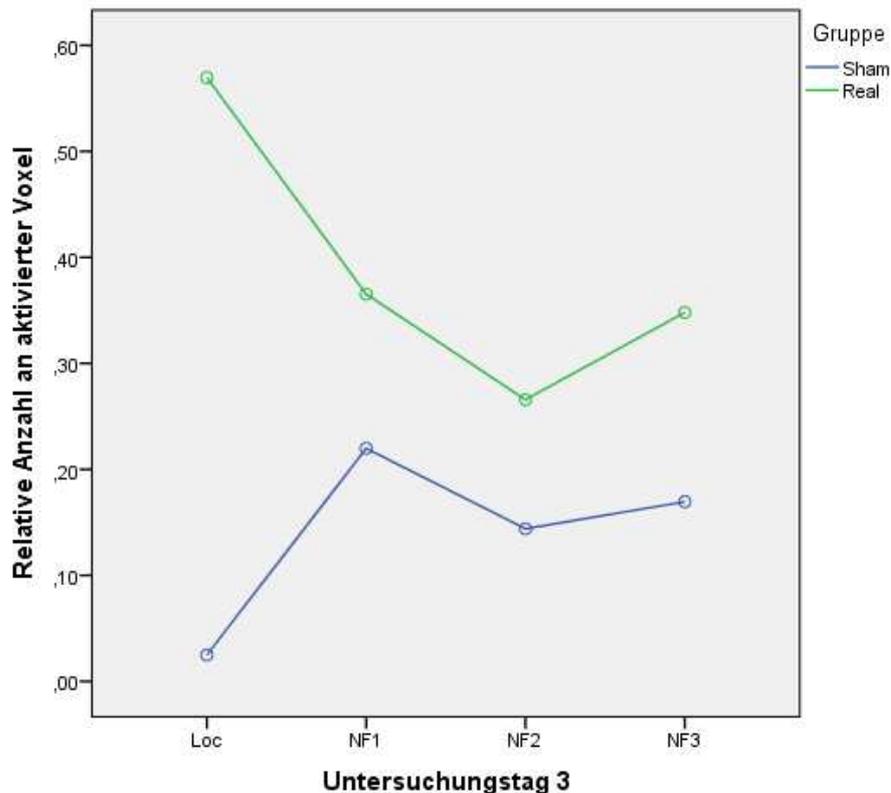


Abbildung 4-5: Mittelwerte der relativen Anzahl an positiv aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 3 ($T = 1,654 - 8,000$)

4.1.5.2 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Real-Gruppe

Die Berechnung zeigte keine Veränderung der Aktivierung zwischen allen Messdurchgängen über die Zeit ($F(1,970; 19,695) = 1,358, p = 0,280$).

Tabelle 4-9: Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 3		Loc	17	0,6108	0,38426
		Nf1	17	0,2973	0,39126
		Nf2	15	0,2781	0,32890
		Nf3	11	0,3481	0,42869

4.1.5.3 Neuronale Aktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Sham-Gruppe

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der relativen Anzahl an aktivierten ($F(3; 27) = 1,039, p = 0,391$) Voxel zwischen den Messdurchgängen.

Tabelle 4-10: Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 3		Loc	11	0,0227	0,04737
		Nf1	11	0,1999	0,32310
		Nf2	11	0,1308	0,27030
		Nf3	10	0,1695	0,25615

4.1.6 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) an Untersuchungstag 3 bei Betrachtung der Cue-assozierten Deaktivierung

4.1.6.1 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 3 bei allen Probanden

Bei der Berechnung aller Messdurchgänge zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ($F(1,573; 29,892) = 0,374; p = 0,641$). Es ließ sich kein signifikanter Interaktionseffekt für Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt beobachten ($F(1,573; 29,892) = 2,412, p = 0,117$). Auch konnte kein signifikanter Zwischensubjekteffekt hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 19) = 0,360, p = 0,556$) festgestellt werden.

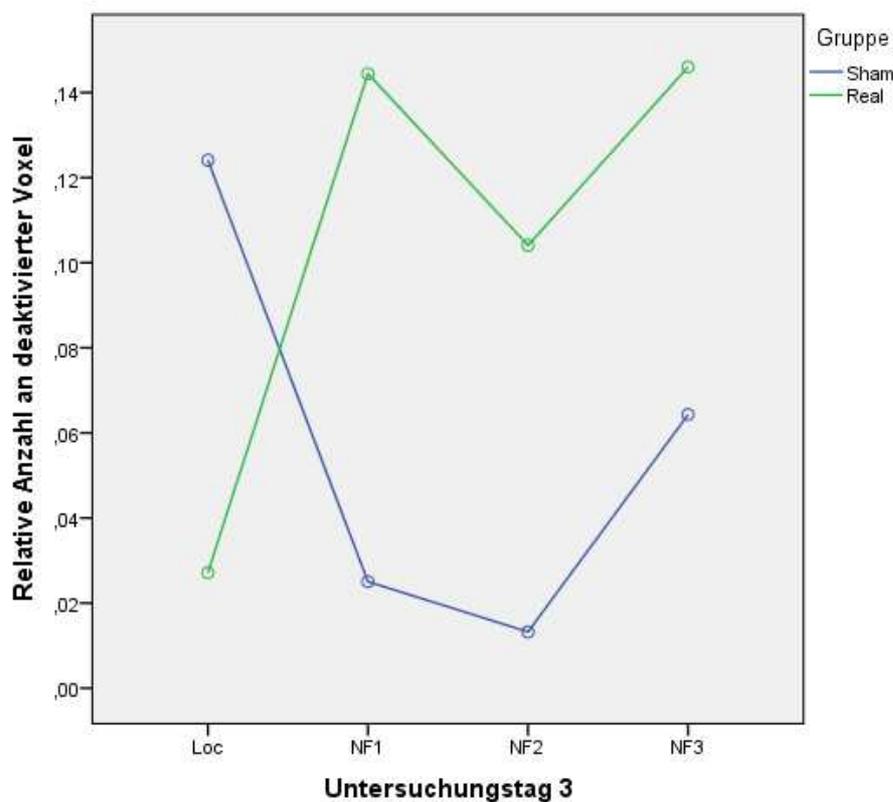


Abbildung 4-6: Mittelwerte der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 3 ($T = 1,654 - 8,000$)

4.1.6.2 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Real-Gruppe

Es war keine signifikante Änderung der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel zwischen allen Messdurchgängen feststellbar ($F(1,316; 13,157) = 1,936, p = 0,188$).

Tabelle 4-11: Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 3		Loc	17	0,0175	0,07236
		Nf1	17	0,2454	0,40272
		Nf2	15	0,842	0,20072
		Nf3	11	0,1460	0,33656

4.1.6.3 Neuronale Deaktivierung an Untersuchungstag 3 bei der Sham-Gruppe

Zwischen allen Messdurchgängen konnten keine signifikanten Veränderungen berechnet werden ($F(1,423; 12,804) = 1,004, p = 0,366$).

Tabelle 4-12: Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Neuronale Reaktion	Neurofeedbackdurchgang	N	M	SD
	Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback				
Tag 3		Loc	11	0,1172	0,24994
		Nf1	11	0,0404	0,09046
		Nf2	11	0,0129	0,02963
		Nf3	10	0,0643	0,18492

4.2 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3

4.2.1 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) bei Patienten mit Real-Neurofeedback im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3

Bei den Real-Probanden zeigte der Vergleich des dritten Neurofeedbacks am Ende der Therapie mit dem ersten Neurofeedback zu Beginn der Therapie in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) keine signifikanten Unterschiede. Weder bei der Betrachtung der Aktivierung ($t(10) = -0,552$; $p = 0,593$) noch bei der Deaktivierung ($t(10) = -0,642$; $p = 0,535$) ließen sich Unterschiede feststellen.

4.2.2 Veränderung der neuronalen Aktivität in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) bei Patienten mit Sham-Neurofeedback im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3

Beim Vergleich des dritten Neurofeedbacks am Ende der Therapie mit dem ersten Neurofeedback zu Beginn der Therapie in der individuell ausgewählten Zielregion (ROI) konnte auch bei den Sham-Probanden weder bei der Erfassung der Aktivierung ($t(9) = -1,329$; $p = 0,217$) noch bei der Deaktivierung ($t(9) = -0,886$; $p = 0,399$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.3 Veränderung der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten in den funktionellen MRT-Messungen

4.3.1 Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, am ersten Untersuchungstag

Bei den Real-Probanden zeigte sich am ersten Untersuchungstag eine deutliche Reduktion der Aktivität beim dritten Neurofeedbackdurchgang im Vergleich zum ersten Neurofeedbackdurchgang. Insbesondere waren Hirnregionen im Frontallappen (z.B. Gyrus frontalis medius; BA 6, 9, 10, 46), im ACC (BA 24), in der Inselregion (BA 13), im Precuneus (BA 7, 19) und im Gyrus lingualis (BA 19) zu verzeichnen.

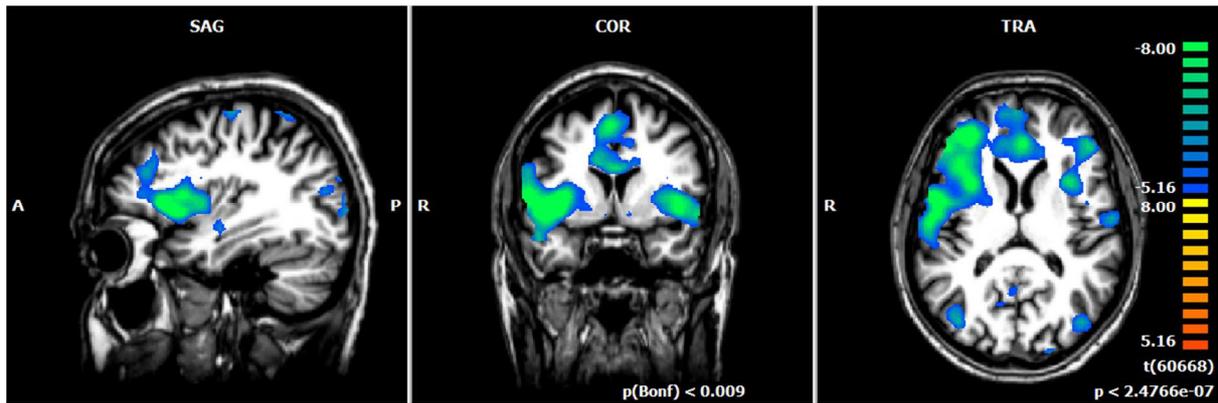


Abbildung 4-7: Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei alkoholabhängigen Patienten der Real-Gruppe an Untersuchungstag 1 (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,001$); $x = 44$, $y = 22$; $z = -1$)

Tabelle 4-13: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei alkoholabhängigen Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 1 ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $T: 5,160 - 8,000$) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert= durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	Links	46	-39,24	37,82	13,69	1308	-7,718	-6,073
	Links	10	-34,46	37,13	24,60	2098	-7,658	-5,870
	Links	9	-9,24	45,27	20,68	13628	-9,611	-6,547
	Rechts	6	4,21	0,27	48,86	7007	-8,337	-6,463
	Rechts	9	5,90	48,57	21,71	12729	-10,079	-7,431
	Rechts	9	34,05	27,40	30,76	3021	-8,050	-5,944
Gyrus frontalis superior	Rechts	10	28,60	42,95	17,02	12378	-11,330	-7,334
Gyrus frontalis	Links	46	-39,84	38,98	7,56	980	-7,567	-6,074
Gyrus praecentralis	Rechts	6	45,65	-7,04	37,31	7768	-8,638	-6,434

Parietallappen								
Lobulus parietalis superior	Links	7	-38,79	-48,28	54,95	842	-6,763	-5,720
Gyrus postcentralis	Links	3	-50,27	-14,99	43,43	6677	-9,214	-6,673
	Links	43	-58,86	-8,81	19,37	2673	-7,988	-6,216
	Rechts	43	54,07	-14,38	10,97	6856	-8,663	-6,316
Percuneus	Links	7	-13,71	-59,34	59,95	478	-5,957	-5,454
	Rechts	7	10,32	-58,77	53,52	7752	-8,86	-6,095
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	Links	19	-10,04	-55,92	-4,31	9038	-9,066	-6,147
	Rechts	19	11,08	-54,76	-2,33	11080	-9,041	-6,502
Gyrus occipitalis medius	Links	19	-39,86	-73,57	8,19	1031	-7,270	-5,856
Gyrus occipitalis	Rechts	19	40,03	-72,95	2,54	3912	-7,677	-5,987
Cuneus	Rechts	19	15,12	-81,05	31,56	1317	-7,091	-5,828
Percuneus	Rechts	19	-19,37	-79,30	38,66	555	-6,089	-5,500
Lobus limbicus								
ACC	Links	24	-7,22	18,35	25,57	5014	-9,029	-6,497
	Rechts	24	6,62	24,47	24,62	10710	-9,163	-6,620
Gyrus cinguli	Links	24	-4,88	-0,88	46,88	5690	-8,079	-6,134
Insel	Links	13	-39,70	10,61	0,44	15955	-9,930	-6,719
	Links	13	-33,31	14,66	12,87	700	-7,862	-5,976
	Rechts	13	41,06	12,99	4,04	22465	-11,940	-7,466
	Rechts	13	49,08	8,43	-1,02	10553	-10,745	-6,989

4.3.2 Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, am zweiten Untersuchungstag

Am zweiten Untersuchungstag war bei den Real-Probanden eine deutliche Aktivitätssteigerung in verschiedenen Hirnregionen bei der Betrachtung des dritten Neurofeedbacks im Vergleich zum ersten Neurofeedback festzustellen. Insbesondere in frontalen Hirnregionen wie Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior war dies der Fall (BA 8, 10, 47). Zudem zeigte sich eine Zunahme der Aktivität unter anderem im Gyrus lingualis (BA 19, 18) und im Gyrus parahippocampalis (BA 19, 28, 35). Eine Aktivitätsminderung war im Gyrus occipitalis inferior (BA 18) zu verzeichnen.

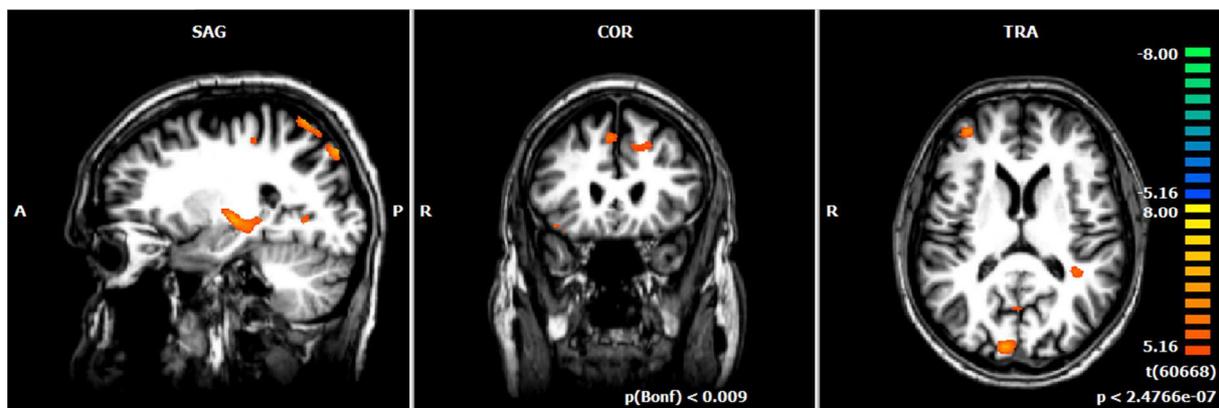


Abbildung 4-8: Vergleich drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) (T = 5,160 – 8,000, p(Bonf) < 0,0001; x = 0; y = -16; z = 22)

Tabelle 4-14: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis inferior	Links	18	-42,44	-81,61	-5,43	75	-5,725	-5,412
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								

Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	Links	8	-16,38	23,56	41,36	282	5,887	5,356
	Rechts	8	3,74	20,39	47,07	451	6,277	5,569
Gyrus frontalis medius	Rechts	10	34,08	50,53	10,99	246	6,487	5,554
Gyrus frontalis inferior	Rechts	47	35,61	16,35	-16,74	1010	7,191	5,772
Parietallappen								
Gyrus parietalis inferior	Links	39	-32,06	-63,75	45,26	5817	7,291	5,794
	Rechts	40	42,90	-54,89	45,55	570	5,968	5,500
Percuneus	Rechts	7	4,11	-66,97	46,79	1855	6,798	5,526
Occipitallappen								
Cuneus	Links	17	-11,50	-86,01	0,21	3307	7,601	5,855
Gyrus lingualis	Links	19	-10,84	-48,06	-2,10	623	6,632	5,622
	Rechts	18	10,74	-74,01	0,37	8977	8,197	6,034
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	Links	21	-61,21	-13,46	-6,54	1140	8,080	6,032
	Links	21	-54,06	-32,54	-5,60	93	5,857	5,380
Lobus limbicus								
Gyrus parahippocampalis	Links	19	-20,50	-60,50	-5,15	344	5,972	5,406
	Links	28	-21,77	-18,54	-6,40	1773	7,595	5,778
	Rechts	35	15,77	-23,70	-11,88	1367	6,759	5,580

4.3.3 Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, am dritten Untersuchungstag

Am dritten Untersuchungstag zeigte sich im Vergleich des dritten Neurofeedbacks mit dem ersten Neurofeedback die größte Reduktion der Aktivität in den Inselregionen (BA 13). Eine Aktivitätssteigerung war unter anderem im PCC (BA 30) zu beobachten. Genaue Beschreibungen der Aktivierungen sind in der Tabelle 4-16 aufgelistet.

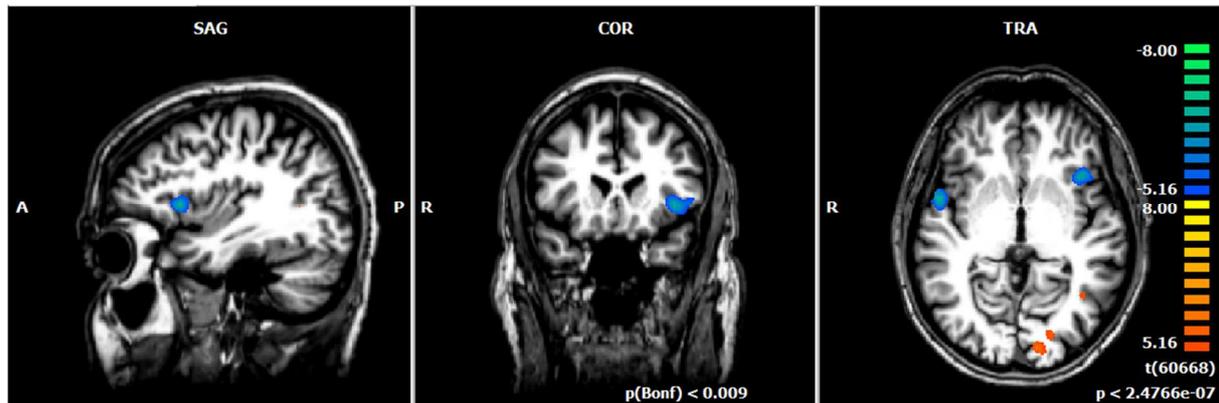


Abbildung 4-9: Vergleich drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) (T = 5,160 – 8,000, p(Bonf) < 0,0001; x = -39, y = 23-; z = -1).

Tabelle 4-15: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Insel	Links	13	-38,75	19,65	1,87	1052	-6,792	-5,735
	Rechts	13	51,30	5,57	-1,04	982	-6,860	-5,852
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	Rechts	10	21,52	60,14	18,50	125	6,017	5,414

Occipitallappen								
Gyrus lingualis	Links	17	-13,92	-85,36	1,2	1005	6,315	5,433
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	Links	white	-39,43	-54,70	-1,48	40	5,522	5,281
Lobus Limbicus								
PCC	Links	30	-14,21	-60,12	10,42	1134	6,420	5,581

4.3.4 Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, am ersten Untersuchungstag

Bei den Sham-Probanden zeigte sich am ersten Untersuchungstag eine Zunahme der Aktivität beim dritten Neurofeedbackdurchgang im Vergleich zum ersten Neurofeedbackdurchgang im Gyrus subcallosus (BA 34). Weitere Aktivitätsänderungen konnten nicht ermittelt werden.

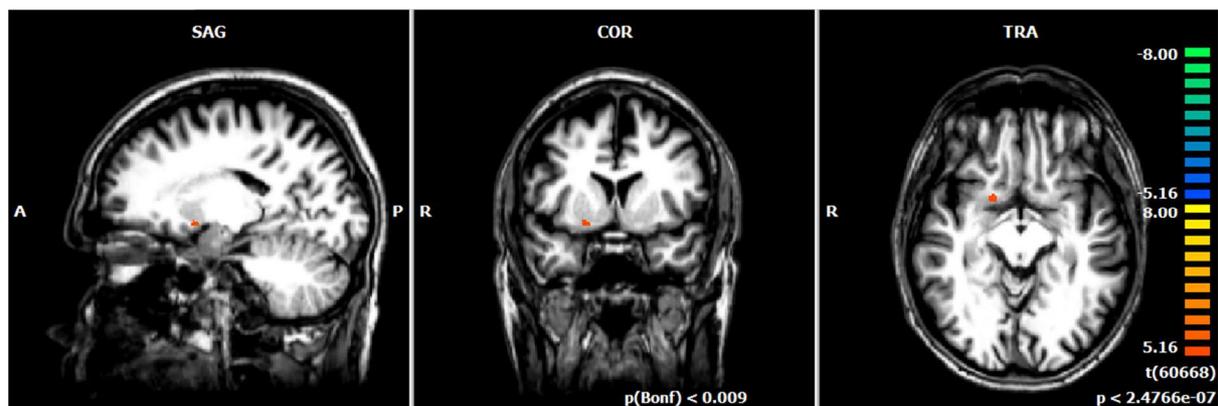


Abbildung 4-10: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 1 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 19$; $y = 10$; $z = -8$)

Tabelle 4-16: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 1 ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $T: 5,160 - 8,000$) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus subcallosus	Rechts	34	18,06	9,07	-7,98	54	5,524	5,281

4.3.5 Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, am zweiten Untersuchungstag

Am zweiten Untersuchungstag brachte der Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings mit dem ersten Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback unter anderem eine Aktivitätssteigerung im Gyrus lingualis (BA 19, 17) hervor.

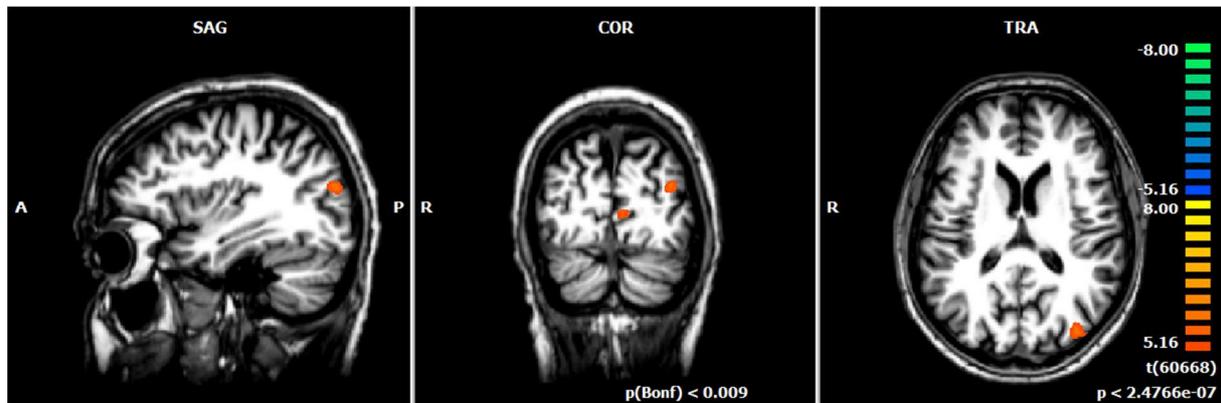


Abbildung 4-11: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 35$; $y = -80$; $z = 12$)

Tabelle 4-17: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten und ersten Neurofeedbackdurchgangs bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $T: 5,160 - 8,000$) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	Links	19	-34,72	-78,97	12,76	471	6,049	5,479
Gyrus lingualis	Links	19	-5,50	-82,18	-4,44	676	6,299	5,501
	Rechts	17	9,26	-90,32	-2,65	167	6,207	5,564

4.3.6 Veränderungen der BOLD-Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, am drittem Untersuchungstag

Bei den Sham-Probanden war am dritten Untersuchungstag eine Reduktion der Aktivität feststellbar, vor allem im Cuneus (BA 17) und im Gyrus lingualis (BA 18).

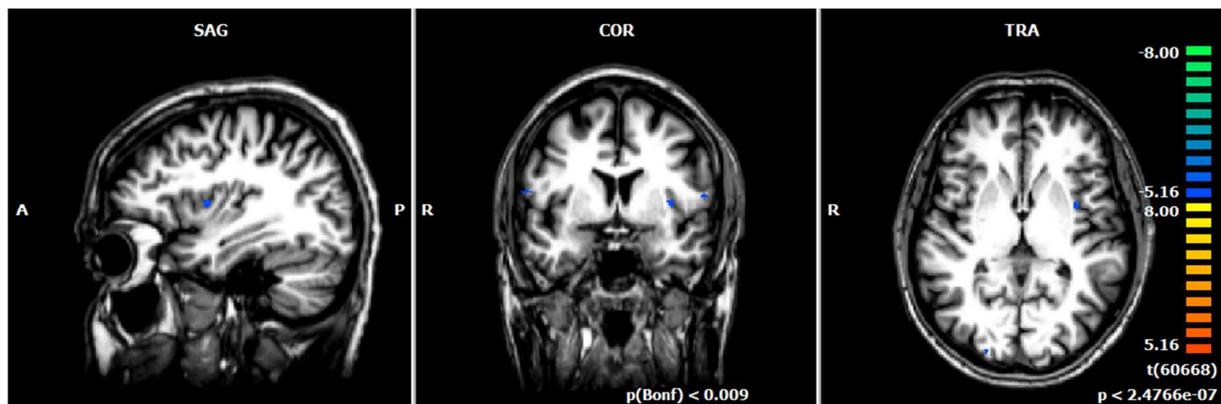


Abbildung 4-12: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = -34$; $y = 2$; $z = 4$)

Tabelle 4-18: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Durchgang bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus praecentralis	Links	6	-55,83	1,08	9,80	168	-5,815	-5,348
Gyrus frontalis inferior	Rechts	44	56,87	5,51	12,04	47	-5,440	-5,249
Occipitallappen								
Cuneus	Rechts	17	21,24	-92,06	-0,62	475	-6,261	-5,572
Gyrus lingualis	Rechts	18	3,94	-84,92	-5,91	133	-6,326	-5,547
	Rechts	18	6,97	-68,24	-7,92	86	-5,628	-5,307
Insel	Links	13	-33,95	3,20	5,05	59	-5,594	-5,318

4.4 Veränderung der BOLD-Reaktionen im Therapieverlauf: Vergleich Untersuchungstag 1 zu Untersuchungstag 3

4.4.1 Veränderungen der BOLD-Reaktionen im Therapieverlauf bei Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, im Vergleich von Untersuchungstag 1 und Untersuchungstag 3

Bei den Real-Probanden zeigte der Vergleich des dritten Neurofeedbacks am Ende der Therapie und des ersten Neurofeedbacks zu Beginn der Therapie eine deutliche Abnahme der Aktivität unter anderem in Gyrus frontalis medius und superior (BA 6, 10), ACC (BA 24, 32), Inselregionen (BA 13), Gyrus lingualis (BA 18, 19), Gyrus cinguli (BA 24, 32) und Gyrus parahippocampalis (BA 19).

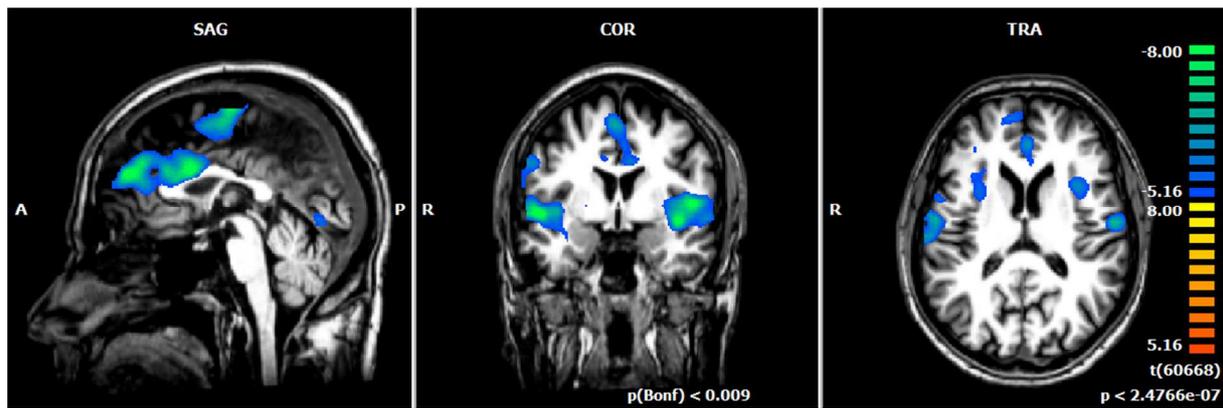


Abbildung 4-13: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining am 3. Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am 1. Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 3$, $y = -17$; $z = 3$).

Tabelle 4-19: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am 3. Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am 1. Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $T: 5,160 - 8,000$) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	Links	6	-5,57	-8,04	53,30	1589	-7,636	-5,933
	Rechts	6	1,88	-11,20	56,59	1759	-8,060	-6,288
Gyrus frontalis superior	Rechts	10	23,62	39,28	24,92	4354	-8,399	-6,277
Parietallappen								
Gyrus post-centralis	Links	3	-43,75	-12,89	49,82	2184	-7,572	-5,839
	Rechts	3	47,36	-10,84	40,04	5382	-8,878	-6,489
Percuneus	Rechts	7	16,59	-69,31	45,75	51	-5,433	-5,273
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	Links	18	-6,38	-69,76	-6,14	1713	-8,091	-6,061
	Rechts	19	15,17	-55,83	-7,98	1928	-7,451	-5,861

Cuneus	Rechts	19	12,80	-82,02	32,32	212	-5,871	-5,508
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	Rechts	41	46,06	-29,84	5,41	81	-5,381	-5,247
Lobus Limbicus								
Gyrus parahippocampalis	Links	19	-14,58	-50,21	-4,52	1189	-7,107	-5,735
Acc	Links	24	-2,16	20,04	26,75	4560	-8,734	-6,469
	Rechts	32	3,87	40,37	24,33	11506	-9,423	-6,378
Gyrus cinguli	Links	32	-8,77	25,69	30,57	7991	-9,235	-6,017
	Rechts	24	1,06	9,07	36,60	9219	-8,737	-6,248
Insel	Links	13	-42,19	6,91	1,20	15618	-9,157	-6,469
	Rechts	13	43,62	7,21	1,99	20656	-9,103	-6,387

4.4.2 Veränderungen der BOLD-Reaktionen im Therapieverlauf bei Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, im Vergleich von Untersuchungstag 1 und Untersuchungstag 3

Der Vergleich des dritten Neurofeedbacks am Ende der Therapie und des ersten Neurofeedbacks zu Beginn der Therapie zeigte eine Aktivitätssteigerung der neuronalen Reaktion im Precuneus (BA 39) und im Gyrus lingualis (BA 18). Eine Minderung war im Gyrus frontalis medius (BA 10) zu beobachten.

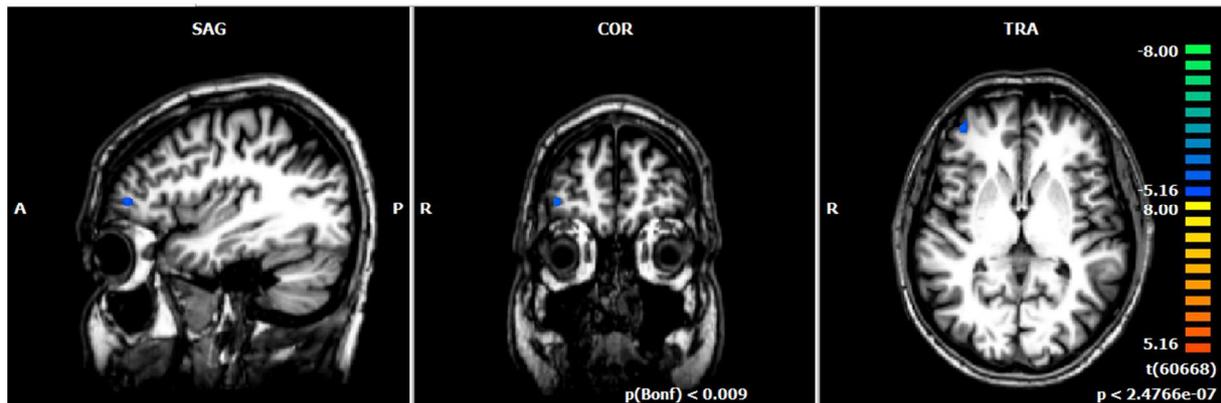


Abbildung 4-14: Vergleich drittes Neurofeedback am 3. Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am 1. Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedback (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 37$ $y = 52$; $z = 5$).

Tabelle 4-20: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am 3. Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Sham-Patienten ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $T: 5,1600 - 8,000$) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Parietallappen								
Percuneus	Links	39	-30,14	-57,47	35,01	95	5,402	5,261
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	Links	18	-11,63	-77,34	-3,95	186	5,618	5,286
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								

Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	Rechts	10	36,70	51,54	4,68	140	-5,812	-5,428

4.4.3 Betrachtung der Patienten mit Real-Neurofeedback, die in einem Zeitraum von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie nicht rückfällig geworden waren

Bei Betrachtung des Vergleichs des dritten Neurofeedbacktrainings am dritten Untersuchungstag und des ersten Neurofeedbacktrainings am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining, die nach zwölf Monaten nicht rückfällig wurden, zeigten sich starke Reduktionen der Aktivität in diversen Hirnregionen. Diese waren insbesondere im Gyrus frontalis medius und inferior (BA 10, 13), im ACC (BA 24, 33), in den Inselregionen (BA 13) und im Gyrus lingualis (BA 19) feststellbar. Eine Aktivitätszunahme war im Gyrus temporalis inferior (BA 37) zu verzeichnen.

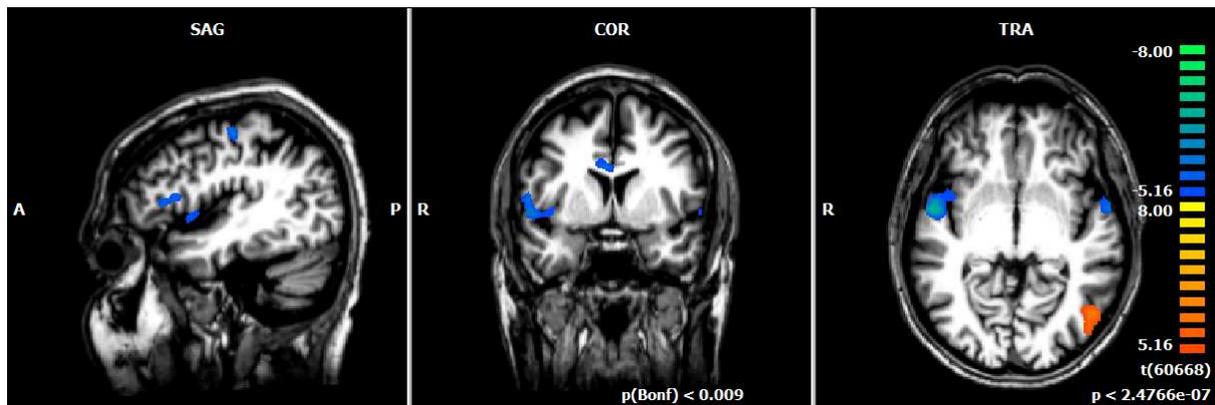


Abbildung 4-15: Vergleich drittes Neurofeedback am dritten Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedback, die innerhalb von zwölf Monaten nicht rückfällig wurden (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 42$; $y = 7$; $z = -3$).

Tabelle 4-21: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am dritten Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining, die nach zwölf Monaten nicht rückfällig wurden (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Schwächere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	Rechts	10	10,18	62,31	13,82	205	-5,916	-5,410
	Rechts	10	34,83	42,69	8,54	229	-5,861	-5,325
Gyrus frontalis inferior	Rechts	13	41,90	23,63	6,58	364	-5,919	-5,411
Parietallappen								
Gyrus parietalis superior	Links	7	-32,22	-51,35	58,31	78	-5,404	-5,305
Gyrus postcentralis	Links	3	-47,21	-21,26	52,86	159	-5,918	-5,472
	Rechts	3	46,36	-15,04	45,77	703	-6,305	-5,561
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	Rechts	19	12,91	-56,68	-10,97	66	-5,523	-5,263
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	Links	22	-56,27	2,06	-1,99	362	-6,018	-5,473
Lobus Limbicus								
ACC	Links	33	0,88	12,72	28,73	1372	-7,047	-5,712
	Links	24	-1,80	25,88	22,37	89	-5,552	-5,242
	Links	24	-1,45	14,23	23,10	356	-7,047	-5,887
Insel	Rechts	13	50,14	2,69	-0,46	2008	-7,356	-5,740

Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback

Temporallappen								
Gyrus temporalis inferior	Links	37	-45,50	-66,90	-0,17	2357	6,960	5,722

4.4.4 Betrachtung der Patienten mit Sham-Neurofeedback, die in einem Zeitraum von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie rückfällig geworden waren

Bei Betrachtung des Vergleichs des dritten Neurofeedbacks am dritten Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedback, die innerhalb von zwölf Monaten rückfällig wurden, zeigte sich eine Zunahme der Aktivierung, vor allem im Gyrus lingualis (BA 18).

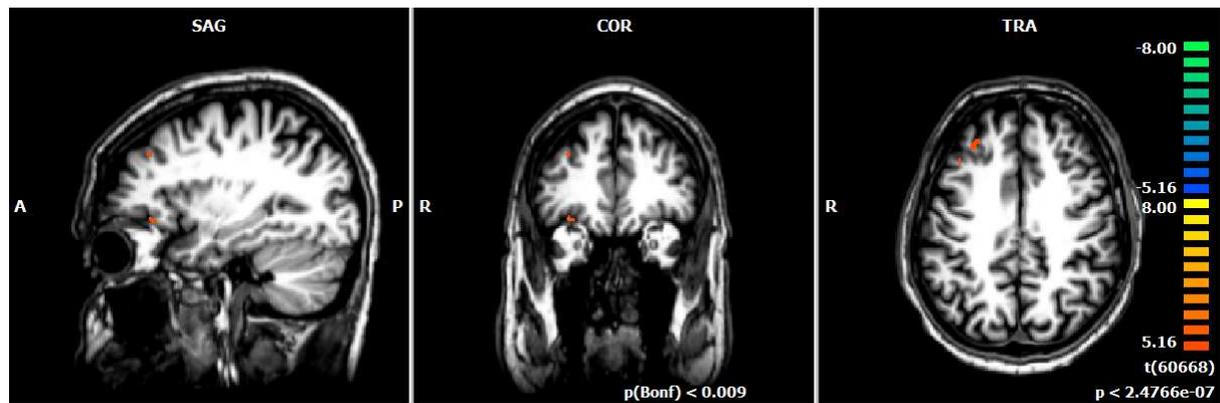


Abbildung 4-16: Vergleich drittes Neurofeedback am dritten Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedback, die innerhalb von zwölf Monaten rückfällig wurden (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 28$; $y = 37$; $z = 32$).

Tabelle 4-22: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am dritten Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedbacktraining, die nach zwölf Monaten rückfällig wurden ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $T: 5,160 - 8,000$) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt

Hirnregion	Hirnseite	BA	TAL X	TAL Y	TAL Z	Größe	Maximaler T-Wert	Durchschnittlicher T-Wert
Stärkere Aktivierung bei Cue-assoziiertem Neurofeedback als bei neutralem Neurofeedback								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	Rechts	9	28,80	38,91	33,11	35	5,608	5,235
	Rechts	11	28,21	36,16	-8,75	77	5,704	5,417
Parietallappen								
Gyrus supramarginalis	Rechts	white	40,15	-44,62	27,60	93	5,596	5,285
Occipitallappen								
Gyrus lingualis	Links	18	-21,06	-77,94	0,81	2632	7,408	5,662
	Links	18	-13,97	-77,60	-5,93	1020	7,408	6,074
	Rechts	18	13,62	-78,73	-0,50	3501	7,697	5,846
Temporallappen								
Gyrus temporalis	Links	white	-28,73	-46,10	25,60	1675,732	5,732	5,352
Gyrus temporalis superior	Links	13	-43,07	-43,55	12,91	415	6,162	5,391
	Rechts	22	37,01	-54,56	10,82	133	5,679	5,383
Gyrus temporalis medialis	Links	22	-62,76	-41,82	-1,61	76	5,996	5,466
Gyrus fusiforme	Rechts	37	42,19	-62,82	-8,44	108	6,383	5,640

Kleinhirn							
Culmen of vermis	Links	-3,65	-63,22	-12,31	54	5,672	5,401

4.5 Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen

4.5.1 Erhebung der depressiven Symptomatik mit Hilfe des Beck-Depressionsinventar

Der BDI-Gesamtwert ergab eine signifikante Veränderung ($F(1,530; 38,252) = 7,103; p = 0,005$) bei signifikanter Reduktion der durchschnittlichen BDI-Werte vom ersten zum zweiten Untersuchungstag ($p = 0,009$) und vom ersten zum dritten Untersuchungstag ($p = 0,006$). Der Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Real vs. Sham) und Zeitpunkt ($F(1,530; 38,252) = 1,555; p = 0,225$) wurde nicht signifikant. Es zeigte sich kein signifikanter Zwischen-subjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 25) = 0,736; p = 0,399$).

Bei den Real-Probanden ($F(2; 30) = 5,045; p = 0,013$) wurde eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bei Betrachtung aller BDI-Fragebögen über die Zeit sichtbar, bei signifikanter Verbesserung vom ersten Untersuchungstag zum dritten ($p = 0,024$) Untersuchungstag und vom zweiten zum dritten ($p = 0,015$). Bei den Sham-Probanden ($F(1,284; 12,841) = 3,702; p = 0,069$) erreichte die Verbesserung Trendniveau mit signifikanter Verbesserung vom ersten zum zweiten Untersuchungstag ($p = 0,004$).

Tabelle 4-23: Ergebnisse des Beck-Depressionsinventars bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	N	M	SD
Tag 1	21	11,14	8,91
Tag 2	17	10,59	8,48
Tag 3	17	7,44	6,79

Tabelle 4-24: Ergebnisse des Beck-Depressionsinventars bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	N	M	SD
Tag 1	13	14,00	10,51
Tag 2	12	11,58	10,32
Tag 3	11	10,90	10,95

4.5.2 Erfassung von Angst und Ängstlichkeit mittels State-Trait-Angstinventar (STAI X1 und STAI X2)

Erhebung der Veränderungen des momentanen Gefühls von Angst

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen über die drei Messtage ($F(1,638; 42,584) = 0,191; p = 0,783$), bei der Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Real vs. Sham) und Zeitpunkt ($F(1,638; 42,584) = 0,022; p = 0,961$) sowie beim Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 26) = 0,177; p = 0,678$). Weder bei der Real-Gruppe ($F(2; 32) = 0,71; p = 0,932$), noch bei der Sham-Gruppe ($F(2; 20) = 0,145; p = 0,866$) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Erhebung der Veränderungen der Ängstlichkeit

In der allgemeinen Bereitschaft zur Ängstlichkeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied über die Zeit ($F(2; 48) = 1,331; p = 0,274$). Auch die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2; 48) = 1,623; p = 0,208$) und der Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 24) = 0,072; p = 0,791$) wiesen keine signifikante Veränderung auf. Bei den Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, zeigte sich keine signifikante Veränderung der Ängstlichkeit über den Erhebungszeitraum ($F(2; 18) = 0,030; p = 0,970$). Bei den Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, war hingegen eine signifikante Veränderung der Ängstlichkeit über den Erhebungszeitraum ($F(2; 30) = 4,478; p = 0,020$) feststellbar, mit signifikanter Reduktion zwischen dem ersten und dem dritten Untersuchungstag ($p=0,015$).

Tabelle 4-25: Ergebnisse des State-Trait-Angstinventars (STAI X1 und STAI X2 bei Real-Probanden; N= Anzahl, M=Mittelwert; SD=Standardabweichung

	N	M	SD
Aktuelles Angstgefühl (STAXI 1)			
Tag 1	21	36,98	10,12
Tag 2	18	38,83	9,26
Tag 3	17	37,24	11,56
Ängstlichkeit (STAXI 2)			
Tag 1	21	45,05	9,71
Tag 2	17	44,95	10,49
Tag 3	17	40,18	11,26

Tabelle 4-26: Ergebnisse des State-Trait-Angstinventars (STAI X1 und STAI X2 bei Sham-Probanden; N= Anzahl, M=Mittelwert; SD=Standardabweichung

	N	M	SD
Aktuelles Angstgefühl (STAXI 1)			
Tag 1	13	37,23	9,44
Tag 2	12	39,17	12,68
Tag 3	11	39,09	14,67
Ängstlichkeit (STAXI 2)			
Tag 1	21	45,05	9,71
Tag 2	17	44,95	10,49
Tag 3	17	40,18	11,26

4.5.3 Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck mittels State-Trait-Ärger-Inventar (STAXI)

Erfassung der Veränderungen im aktuellen Ärgerzustand

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen über die Zeit ($F(2; 52) = 1,917; p = 0,157$). Der Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2; 52) = 1,833; p = 0,170$) wurde ebenfalls nicht signifikant, bei signifikantem Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 26) = 5,085; p = 0,033$).

Weder bei den Real-Patienten ($F(2; 32) = 0,056; p = 0,946$) noch bei den Sham-Patienten ($F(2; 20) = 1,652; p = 0,217$) konnte eine signifikante Veränderung im aktuellen Ärgerzustand berechnet werden.

Erfassung der Veränderungen in der persönlichen Ärgerdisposition

In der individuellen Ärgerdisposition wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet, weder über die Zeit ($F(2; 52) = 1,080; p = 0,347$) noch beim Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2; 52) = 1,575; p = 0,217$) oder beim Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 26) = 1,648; p = 0,211$).

Bei der Real-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($F(2; 32) = 2,255; p = 0,121$), ebenso wenig wie bei der Sham-Gruppe ($F(2; 20) = 0,663; p = 0,526$).

Erfassung der Veränderungen bei der Fähigkeit, den Ärger zu kontrollieren

Hinsichtlich der Fähigkeit, seinen Ärger zu kontrollieren, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ($F(2; 52) = 2,348; p = 0,106$). Der Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2; 52) = 1,433; p = 0,248$) wurde nicht signifikant, die Gruppenzugehörigkeit hatte einen signifikanten Einfluss ($F(1; 26) = 5,225; p = 0,031$).

Bei den Real-Probanden konnte keine signifikante Veränderung im Bereich der Ärgerkontrolle festgestellt werden ($F(2; 32) = 1,689; p = 0,201$). Bei den Sham-Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($F(2; 20) = 1,595; p = 0,288$).

Erfassung der Veränderungen in der Aggression gegen andere

In der Subkategorie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen über die drei Messtage ($F(2; 52) = 0,290; p = 0,749$) und Zwischensubjekteffekte ($F(1; 26) = 0,094; p = 0,762$) sowie bei signifikanten Effekten für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Zeitpunkt ($F(2; 52) = 4,062; p = 0,023$).

Bei den Real-Probanden unterschied sich der nach außen gerichtete Ärger leicht. Der Unterschied erreichte Trendniveau ($F(1,143; 18,286) = 3,326; p = 0,080$) mit signifikanter Reduktion zwischen erstem und zweitem Untersuchungstag ($p = 0,012$). Bei den Sham-Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($F(2; 20) = 1,438; p = 0,261$).

Erfassung der Veränderungen in der Fähigkeit der Ärgerunterdrückung

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen über die Messtage ($F(1,343; 34,906) = 1,484; p = 0,236$) und in der Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Real vs. Sham) und Zeitpunkt ($F(1,343; 34,906) = 0,656; p = 0,467$). Der Zwischensubjekteffekt Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 26) = 8,489; p = 0,007$) hatte einen signifikanten Einfluss.

Bei der Real-Gruppe ($F(2; 32) = 0,942; p = 0,400$) und bei der Sham-Gruppe ($F(1,186; 11,856) = 0,748; p = 0,486$) waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Tabelle 4-27: Ergebnisse des State-Trait-Ärger-Inventar (STAXI) bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Tag 1			Tag 2			Tag 3		
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD
Ärgerzustand	21	10,81	1,25	18	11,11	2,27	17	11,18	2,88
Ärgerdisposition	21	18,95	4,39	18	17,61	4,46	17	17,41	5,12
Ärgerkontrolle	21	21,31	4,91	18	21,79	4,43	17	20,79	4,02
Aggression	21	12,86	4,42	18	11,83	3,59	17	12,12	4,09

Ärgerunterdrückung	21	16,91	6,07	18	15,81	3,95	17	16,00	4,72
--------------------	----	-------	------	----	-------	------	----	-------	------

Tabelle 4-28: Ergebnisse des State-Trait-Ärger-Inventar (STAXI) bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

	Tag 1			Tag 2			Tag 3		
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD
Ärgerzustand	13	13,62	4,96	12	14,83	6,06	11	12,46	3,86
Ärgerdisposition	13	19,08	5,81	12	21,08	4,68	11	19,73	4,38
Ärgerkontrolle	13	25,00	4,58	12	25,75	5,63	11	23,18	4,56
Aggression	13	11,46	2,30	12	12,58	3,37	11	12,00	3,46
Ärgerunterdrückung	13	22,62	9,08	12	21,92	6,14	11	20,55	6,35

4.5.4 Erfassung der Impulsivität mittels Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11)

Erfassung der Veränderungen in der aufmerksamkeitsbasierten (kognitiven) Impulsivität

Bei Betrachtung der aufmerksamkeitsbasierten Impulsivität zeigte sich keine signifikante Veränderung über die drei Messtage ($F(2; 52) = 1,209; p = 0,307$). Der Interaktionseffekt von Gruppenzugehörigkeit (Real vs. Sham) und Zeitpunkt ($F(2; 52) = 0,326; p = 0,723$) wurde nicht signifikant. Es war kein signifikanter Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 26) = 0,150; p = 0,702$) zu beobachten. Auch konnten weder bei den Real-Probanden ($F(2; 32) = 0,895; p = 0,419$) noch bei den Sham-Probanden ($F(2; 20) = 0,590; p = 0,564$) signifikante Veränderungen über die drei Messtage festgestellt werden.

Erfassung der Veränderungen in der motorischen Impulsivität

Hinsichtlich der motorischen Impulsivität wurden keine signifikanten Veränderungen über die Messtage ($F(2; 50) = 1,743; p = 0,185$), beim Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Real vs. Sham) und Zeitpunkt ($F(2; 50) = 2,169; p = 0,125$) und dem Zwischensubjekteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 25) = 0,738; p = 0,399$) beobachtet. Auch bei den Probanden mit Real-Neurofeedback ($F(2; 32) = 0,764; p = 0,474$) zeigte sich keine signifikante Veränderung bei der Betrachtung über die Zeit. Allerdings konnte eine geringfügige Veränderung bei den Sham-Probanden ($F(2; 18) = 3,043; p = 0,073$) festgestellt werden, diese

erreichte Trendniveau. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion zwischen dem zweiten und dritten Untersuchungstag ($p = 0,043$).

Erfassung der Veränderungen in der nicht-planenden (zukunftsorientierten) Impulsivität

Bei Betrachtung der zukunftsorientierten Impulsivität zeigte sich eine signifikante Veränderung über die Messtage ($F(2; 50) = 3,349; p = 0,043$) mit Reduktion zwischen erstem und zweitem Untersuchungstag auf Trendniveau ($p = 0,055$) und signifikanter Reduktion zwischen zweitem und drittem Untersuchungstag ($p = 0,025$). Zudem konnte ein signifikanter Zwischensubjekt-effekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 25) = 7,798; p = 0,010$) beobachtet werden. Der Effekt für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit (Real vs. Sham) und Zeitpunkt ($F(2; 50) = 0,241; p = 0,787$) wurde nicht signifikant. Bei den Probanden, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, zeigte die Betrachtung über die Zeit ($F(2; 32) = 2,570; p = 0,092$) eine leichte Verbesserung bei Reduktion zwischen dem ersten und dritten Untersuchungstag ($p = 0,072$), beide Unterschiede erreichten Trendniveau. Bei den Probanden, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($F(2; 18) = 1,407; p = 0,271$).

Tabelle 4-29: Ergebnisse des Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11) bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

BIS-11	Tag 1			Tag 2			Tag 3		
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD
Aufmerksamkeits-basierte Impulsivität	21	25,24	4,37	18	24,56	3,67	17	25,18	4,29
Motorische Impulsivität	21	24,81	4,14	18	24,28	3,89	17	24,35	5,17
nicht-planende Impulsivität	21	27,48	4,64	18	27,61	4,27	17	26,53	3,50

Tabelle 4-30: Ergebnisse des Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11) bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

BIS-11	Tag 1			Tag 2			Tag 3		
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD
Aufmerksamkeits- basierte Impulsivi- tät	13	23,31	4,75	12	24,00	4,02	11	24,91	5,75
Motorische Impulsivität	13	23,67	3,50	12	23,75	3,39	11	22,45	2,16
nicht-planende Impulsivität	13	23,46	4,27	12	24,09	5,26	11	22,82	4,62

4.5.5 Erhebung des Cravings vor und nach dem Neurofeedbacktraining mittels Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS)

Veränderungen im Craving vor und nach dem Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Real-Neurofeedback

Am ersten Untersuchungstag wurden keine signifikanten Veränderungen beim Craving vor und nach dem Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Real-Neurofeedback ($t(18) = 0,504$, $p = 0,602$) festgestellt. Auch am zweiten ($t(17) = 1,193$, $p = 0,249$) und dritten ($t(16) = 1,417$; $p = 0,176$) Untersuchungstag konnten keine signifikanten Veränderungen im Bereich des Cravings durch das Neurofeedbacktraining bei Patienten erhoben werden, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten.

Tabelle 4-31: Ergebnisse des Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS) bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

OCDS	vor/nach MRT	N	M	SD
Tag 1	vorher	20	21,84	9,73
	nachher	20	21,19	8,52
Tag 2	vorher	18	19,81	10,09
	nachher	18	18,99	10,14
Tag 3	vorher	17	19,32	11,18
	nachher	17	17,74	11,96

Veränderungen im Craving vor und nach dem Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback

Bei den Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatten, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Craving beim Vergleich vor und nach dem Neurofeedbacktraining – weder am ersten Untersuchungstag ($t(12) = 0,578$; $p = 0,574$) noch am zweiten ($t(11) = 1,100$; $p = 0,295$) und dritten ($t(10) = -0,987$; $p = 0,347$).

Tabelle 4-32: Ergebnisse des Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS) bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

OCDS	vor/nach MRT	N	M	SD
Tag 1	vorher	13	25,15	7,54
	nachher	13	24,62	8,08
Tag 2	vorher	12	24,42	7,98
	nachher	12	22,25	8,39
Tag 3	vorher	11	19,73	10,97
	nachher	11	21,73	9,77

4.6 Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden

4.6.1 Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden nach drei Monaten

30 von 34 Patienten nahmen an der Nachbefragung nach drei Monaten teil, was einer Beteiligungsrate von 88,2 % entspricht. Dabei zeigte sich die Überlegenheit des Real-Neurofeedbacks im Vergleich zum Sham-Neurofeedback bei der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von drei Monaten rückfällig zu werden. So wurden signifikant weniger Probanden, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, in diesem Zeitraum rückfällig ($\chi^2 = 4,34$, $p = 0,045$).

4.6.2 Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden nach sechs Monaten

An der Nachbefragung nach sechs Monaten nahmen 29 von 34 Patienten teil (85,3 %). Dabei erreichte der Unterschied der Rückfallquoten der Probanden, die ein Real-Feedback erhalten hatten, mit denen, die ein Sham-Feedback bekamen, ein Trendniveau ($\chi^2 = 3,80$, $p = 0,058$). So wurden im Vergleich etwas weniger Patienten rückfällig, die ein Real-Neurofeedback bekommen hatten.

4.6.3 Vergleich der Rückfallquoten bei Real- und Sham-Probanden nach zwölf Monaten

Nach zwölf Monaten nahmen 28 von 34 Patienten an der Nachbefragung teil, dies entspricht einer Beteiligungsquote von 82,4 %. Dabei zeigte der Vergleich der Rückfallquoten der Probanden, die ein Real-Feedback erhalten hatten, mit denen, die ein Sham-Feedback bekommen haben, eine signifikante Überlegenheit ($\chi^2 = 5,46$, $p=0,024$). Die Real-Probanden wurden innerhalb eines Jahres seltener rückfällig als Probanden der Sham-Gruppe.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob es Patienten mit Alkoholabhängigkeit gelingt, mit Hilfe von Neurofeedback mittels Realtime- fMRT ihre eigene Hirnaktivität in craving-assoziierten Hirnregionen zu kontrollieren. Während des Neurofeedbacks wurden den Probanden alkohol-assoziierte Hinweisreize präsentiert. Alle Patienten, die Teil der Studie waren, nahmen an einem stationären Entwöhnungsprogramm teil. Die Patienten wurden im Sinne einer doppelverblindeten Studie randomisiert in eine Sham- und eine Real-Gruppe eingeteilt. Die Real-Gruppe erhielt Rückmeldung über die neuronale Reaktion einer Hirnregion, die mit Sucht assoziiert ist. Bei der Sham-Gruppe wurde während des Neurofeedbacktrainings die Aktivität einer Hirnregion präsentiert, die nach derzeitigem Kenntnisstand nicht mit Sucht assoziiert ist. Vor und nach dem Training beantworteten die Probanden Fragebögen bezüglich ihres Cravings, ihrer Befindlichkeit und grundlegender Persönlichkeitsstrukturen. Nach dem Neurofeedbacktraining, das innerhalb eines Monats dreimal stattfand, fand eine Nachbefragung innerhalb eines Jahres nach drei, sechs und zwölf Monaten statt, um den langfristigen Erfolg des Trainings zu kontrollieren und Rückfälle zu registrieren.

5.2 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Rückfallquote im Craving

In dieser Studie konnte festgestellt werden, dass die Verwendung von Real-Neurofeedback gegenüber dem Sham-Neurofeedback die Rückfallwahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres signifikant bzw. marginal signifikant vermindert. So wurden innerhalb der ersten drei Monate Patienten, die ein Real-Feedback erhalten hatten, seltener rückfällig ($p = 0,045$). In der Nachbefragung nach sechs Monaten wurde ebenfalls erkennbar, dass etwas weniger Patienten mit Real-Neurofeedback rückfällig wurden ($p = 0,058$). Die Betrachtung des weiteren zeitlichen Verlaufs nach zwölf Monaten ($p = 0,024$) zeigte ebenfalls, dass Patienten der Real-Gruppe im Vergleich zur Sham-Neurofeedbackgruppe signifikant seltener rückfällig wurden. Der Kampf gegen die Abhängigkeit ist bei den meisten Patienten durch viele Rückfälle geprägt (Kirsch et al., 2015). Obwohl das Craving ursächlich für einen Rückfall zu sein scheint (Brody et al., 2004; Hanlon et al., 2013; Hartwell et al., 2011, 2013; Li et al., 2013), konnte in der vorliegenden Studie allerdings nur eine Verbesserung der Rückfallwahrscheinlichkeit durch das Real-Neurofeedback erzielt werden und keine signifikante Verminderung des Cravings. So berichteten einige

Patienten aus beiden Experimentalgruppen von einem starken Craving nach dem Neurofeedback-Training. Ob das Craving mit einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit positiv korreliert, wie es viele Studien bereits nahelegen (Brody et al., 2004; Hanlon et al., 2013; Hartwell et al., 2011, 2013; Li et al., 2013), sollte in zukünftigen Studien an einem größeren Patientenkollektiv noch weiter untersucht werden. Es ist jedoch auch möglich, dass die objektiven Ergebnisse aus den funktionellen Messungen, die auf eine Überlegenheit des Real-Neurofeedbacks hindeuten, einen zuverlässigeren Indikator für die Rückfallwahrscheinlichkeit darstellen als ein subjektiv berichtetes Craving (Parvaz et al., 2016).

5.3 Diskussion der neurobiologischen Veränderungen

In dieser Studie wurde für jeden Patienten individuell eine Hirnregion ausgewählt, die bei der Betrachtung der alkoholassoziierten Cue am stärksten aktiviert war. Dieses Vorgehen basiert auf der Vermutung, dass die Aktivität in verschiedenen Hirnregionen signifikant mit der Stärke des Cravings korreliert ist, wobei interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der jeweils am stärksten aktivierten Hirnregion bestehen (Brody et al., 2004; Myrick et al., 2004). Daher dienten in der vorliegenden Studie der anteriore cingulärer Cortex (Brody et al., 2004), die Insula (Craig, 2009) und der dorsolaterale präfrontale Cortex (George et al., 2001) als mögliche Zielregionen.

5.3.1.1 Diskussion der neurobiologischen Veränderungen in suchtasoziierten Hirnregionen bei Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben

Der Verlauf des ersten Trainingstages ergab, dass es dem Patientenkollektiv, das ein Real-Neurofeedback erhalten hatte, gelang, Einfluss über seine Aktivität in der individuellen ROI zu erlangen. Dies zeigte sich in einer Reduktion der Aktivierung ($p = 0,067$) bei gleichzeitiger Steigerung der Deaktivierung ($p = 0,044$). Bei Betrachtung aller suchtasoziierten Hirnregionen im Vergleich des ersten Neurofeedbackdurchgangs mit dem dritten Durchgang konnte eine deutliche Deaktivierung unter anderem im ACC (BA 24), in der Inselregion (BA 13) und im Frontallappen (BA 6, 9, 10, 46) beobachtet werden. Dies bestätigt weitgehend die Ergebnisse vorgehender Studien (Hartwell et al., 2011,2013; Karch et al., 2015; Li et al., 2013), die eine Modulation craving-assoziiierter Reaktionen bei Suchterkrankungen nahelegen.

Am zweiten Trainingstag gelang es den Probanden nicht, ihre Hirnaktivität in den ihnen präsentierten ROIs signifikant zu beeinflussen. So waren weder eine entsprechende Reduktion der Aktivierung ($p = 0,197$) noch eine Steigerung der Deaktivierung ($p = 0,113$) in den individuellen ROIs nachweisbar. Eine mögliche Ursache dieses Phänomens könnte in einem erhöhten

Craving der Patienten in dieser Phase des Entzuges liegen, da sich alle Probanden während der Messungen im stationären Entzug befanden. Viele Patienten berichteten, dass die anfänglichen körperlichen Entgiftungserscheinungen zu einer erhöhten Motivation beitrugen, ihre Alkoholkrankung besiegen zu wollen. Diese Motivation nimmt ab, sobald die Entgiftungssymptome nachlassen und der psychische Suchtdruck wieder in den Vordergrund rückt. Das Verlangen nach der Substanz wird so stark, dass es den Patienten vermutlich schlechter gelang, eine Modulation ihrer eigenen Aktivität in suchtasoziierten Hirnregionen zu erreichen. Bei Betrachtung der neuronalen Veränderungen in der Real-Gruppe in dem gesamten Gehirn zeigte sich unter anderem eine starke Aktivierung in frontalen Hirnregionen (BA 8, 10, 47), die für die Kognition, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnisleistungen und auch für ein erhöhtes Craving (Beck et al., 2012; Grusser et al., 2004; Seo & Sinha, 2015) relevant sind. Dies indiziert sowohl den erheblichen Suchtdruck, dem die Patienten an diesem Tag unterlagen, als auch möglicherweise die Mühe, ihre Hirnaktivität zu kontrollieren. In suchtasoziierten Hirnregionen konnte keine Abnahme verzeichnet werden.

Am dritten Trainingstag gelang es den Probanden wieder, Einfluss auf ihre Hirnaktivität auszuüben. In den individuell ausgewählten ROIs zeigten sich allerdings keine signifikanten Veränderungen. Eine Erklärung könnte die Drop-out-Rate zwischen dem ersten und dritten Untersuchungstag sein. So wurden einige Patienten rückfällig oder nahmen nicht mehr an der Studie teil. Zudem konnte bei einigen Patienten der dritte Neurofeedbackdurchgang nicht in die Berechnung miteinbezogen werden, da es sowohl zu technischen Komplikationen während der Messung als auch zu erhöhten Bewegungsartefakten der Patienten kam. So war bei lediglich elf von 17 Patienten der dritte Neurofeedbackdurchgang verwertbar, wodurch eine geringere Wahrscheinlichkeit signifikanter Ergebnisse bezüglich der Aktivitätsminderung in den individuell ausgewählten ROIs besteht. Bei Betrachtung des dritten Neurofeedbacktrainings im Vergleich zum ersten Neurofeedbacktraining des Patientenkollektivs im gesamten Gehirn war hingegen eine Reduktion in dem suchtasoziierten Hirnareal – den Inselregionen (BA 13) – zu verzeichnen. Die Inselregion spielt nicht nur eine bedeutende Rolle bei Emotionen und dem Bewusstsein (Craig 2009), sondern auch beim suchtasoziierten Craving (Naqvi et al 2007). Aus diesem Grund dient sie in dieser Studie als eine der Zielregionen.

In einer weiteren Analyse wurden die neuronalen Reaktionen im Therapieverlauf verglichen. Beim Vergleich des ersten Neurofeedbacks zu Beginn der Therapie mit dem dritten und letzten Neurofeedback zum Ende der Therapie waren zwar ebenfalls keine signifikanten Veränderun-

gen in den individuell ausgewählten ROIs festzustellen. Allerdings zeigte auch hier die Betrachtung des Patientenkollektivs des gesamten Gehirns im Vergleich des ersten Neurofeedbacks des ersten Tages mit dem dritten Neurofeedback des dritten Tages eine Reduktion der neuronalen Reaktionen in allen suchtasoziierten Hirnarealen, die Ziel der Neurofeedbacktherapie in dieser Studie waren: in dem ACC (BA 32, 24), den Inselregionen (BA 13) und frontalen Hirnregionen (BA 6, 10). Somit gelang es alkoholabhängigen Patienten mittels Neurofeedbacktherapie, innerhalb von drei Trainingstagen (Hanlon et al. 2013) ihre eigene Hirnaktivität in suchtasoziierten Hirnregionen (Anteriore cingulärer Cortex (Brody et al. 2004), Inselregion (Craig 2009) und dorsolateralem präfrontalem Cortex (George et al. 2001)) zu kontrollieren (Hartwell et al. 2011, 2013, Karch et al. 2015, Li et al. 2013).

Wie bereits erörtert, führte in dieser Studie ein Real-Neurofeedbacktraining im Vergleich zum Sham-Neurofeedbacktraining zu einer reduzierten Rückfallwahrscheinlichkeit innerhalb des folgenden Jahres. Beim Vergleich der Veränderungen der neuronalen Reaktionen im dritten Neurofeedback des dritten Untersuchungstages und dem ersten Neurofeedback zu Beginn der Therapie der Patientenkollektive der Real-Gruppe, die bei der Nachbefragung nach zwölf Monaten nicht rückfällig waren, zeigt sich eine deutliche Deaktivierung in allen suchtasoziierten Hirnregionen, die Ziel des Neurofeedbacktrainings waren: der Inselregion (BA 13), dem ACC (BA 33, 24) und in frontalen Hirnregionen (BA 10, 13) sowie eine Deaktivierung im Gyrus lingualis (BA 19).

Es stellt sich die Frage, wie die partielle Inkongruenz bezüglich der Signifikanz der Ergebnisse zwischen der statistischen Betrachtung der individuell ausgewählten ROI und der statistischen Betrachtung der neuronalen Reaktionen im gesamten Gehirn entsteht. Einige Studien deuten darauf hin, dass bei vielen Erkrankungen Verbindungen und Netzwerke zwischen verschiedenen Hirnregionen maßgeblich beteiligt sind. So führt eine Veränderung in einer ROI zu Veränderungen in anderen Hirnregionen (Haller et al., 2013, Kim et al., 2015; Myrick et al., 2004, Paret et al., 2016, Ruiz et al., 2014). Durch die Auswahl einer ROI findet eine Beschränkung auf einen relativ kleinen Bereich in einem Teil des Gehirns statt, der mit Sucht assoziiert ist. Die Deaktivierung in suchtasoziierten Hirnregionen ist während des Trainings aber nicht nur auf diesen Bereich beschränkt, da vielmehr alle Hirnregionen in unterschiedlicher und vor allem individueller Weise angesprochen werden, die mit Sucht assoziiert sind. In der statistischen Betrachtung der neuronalen Reaktionen im gesamten Gehirn kann jede Hirnregion betrachtet und auf signifikante Veränderungen untersucht werden. Die in dieser Studie beobachteten deut-

lichen Veränderungen in suchtassoziierten Hirnregionen, die außerhalb der individuell ausgewählten ROIs liegen, können als weiterer wertvoller Beitrag zum Verständnis, wie und auf welche Weise Verbindungen und neuronale Netzwerke bei einer Alkoholabhängigkeit miteinander interagieren, gesehen werden.

5.3.1.2 Diskussion der neurobiologischen Veränderungen in suchtassoziierten Hirnregionen bei Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben

Bei der Patientengruppe, die ein Sham-Neurofeedback erhalten hatte, zeigte sich am ersten Untersuchungstag keine signifikante Reduktion der aktivierten Voxel ($p = 0,0180$). Auch war keine signifikante Steigerung an deaktivierten Voxel ($p = 0,100$) in den individuell ausgewählten ROIs feststellbar. Bei der statistischen Betrachtung der Ergebnisse in allen Hirnregionen waren keine Veränderungen in suchtassoziierten Hirnregionen wie der Inselregion, dem ACC oder dem dorsolaterale präfrontale Cortex zu beobachten. Zudem ließ sich eine Aktivierung im Gyrus subcallosus (BA 34) erkennen, der dem limbischen System zuzuordnen ist.

Am zweiten Trainingstag zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in den ROIs. Die Gesamtbetrachtung ergab eine Aktivierung im Gyrus lingualis (BA 17,19).

Auch am dritten und letzten Trainingstag wurden keine signifikanten Veränderungen in den ROIs beobachtet. In den suchtassoziierten Hirnregionen erfolgte eine Reduktion der neuronalen Reaktionen in der Inselregion (BA 13). Zudem konnte eine Reduktion im Cuneus (BA 17) und Gyrus lingualis (BA 18) beobachtet werden. Diese Veränderungen im Sinne einer Reduktion der neuronalen Reaktionen in suchtassoziierten Hirnregionen, die sich auch in der Sham-Neurofeedbackgruppe gezeigt haben, könnten durch eine Habituation erklärbar sein. So scheinen die Exposition und das Ausprobieren verschiedener Strategien bereits einen positiven Einfluss auf die neuronalen Reaktionen zu haben.

Bei dem weiteren zeitlichen Vergleich des ersten Neurofeedbacks zu Beginn der Therapie mit dem dritten und letzten Neurofeedback zum Ende der Therapie konnten keine signifikanten Veränderungen in den ROIs beobachtet werden. Bei Betrachtung der suchtassoziierten Hirnregionen wurde eine Reduktion der neuronalen Aktivität im mittleren frontalen Cortex (BA 10) sichtbar. Zudem zeigten sich Aktivierungen sowohl im Percuneus (BA 39), der dem Ruhenetzwerk zuzuordnen ist, als auch im Gyrus lingualis (BA 18).

Bei der Betrachtung der BOLD-Reaktionen der Patienten, die ein Sham-Feedback erhalten hatten und nach zwölf Monaten rückfällig wurden, ließ sich eine Aktivierung in frontalen Hirnre-

gionen (BA 9, 11) feststellen. Diese sind unter anderem für kognitive Prozesse, Aufmerksamkeit, Handlungsplanung, Arbeitsgedächtnisleistungen und für ein erhöhtes Craving (Beck et al., 2012; Grusser et al., 2004; Seo & Sinha, 2015) zuständig. Dies verdeutlicht die große Anstrengung, die die rückfällig gewordenen Patienten bei dem Versuch erlebten, ihre Sucht zu kontrollieren. Zudem konnte eine deutliche Aktivierung im Gyrus lingualis (BA 18) beobachtet werden.

Die Frage, ob ein Real-Feedbacktraining dem Sham-Feedbacktraining hinsichtlich seiner Effektivität überlegen ist, war bereits Gegenstand einiger Untersuchungen (Ninaus et al., 2013; Paret et al., 2014; Thibault et al., 2015; Zhang, Yao, et al., 2013; Zhang, Zhang, et al., 2015). Bislang besteht in der Literatur Uneinigkeit darüber, ob die bloße Exposition (Drummond, Cooper & Glautier, 1990; Vollstädt-Klein et al., 2011) und die mentalen Strategien (Sulzer, Haller et al., 2013), die ebenfalls bei einem Sham-Neurofeedbacktraining geübt werden, genauso effektiv sind wie ein Real-Neurofeedbacktraining oder ob letzteres die höhere Wirksamkeit aufweist (Caria et al., 2007; Karch et al., 2015; Rota et al., 2009; Young et al., 2014).

In dieser Studie wurde gezeigt, dass sowohl Real- als auch Sham-Patienten von einem Neurofeedbacktraining durch das Erlernen von Coping-Strategien profitieren können. So wurden auch in der Sham-Neurofeedbackgruppe Reduktionen der neuronalen Reaktionen in suchtassoziierten Gehirnregionen festgestellt. Allerdings gelingt es Patienten mit Real-Neurofeedback wesentlich schneller und mit signifikant besseren Ergebnissen, ihre eigene Hirnaktivität zu modulieren. Die Überlegenheit, die sich in dieser Studie eindeutig feststellen ließ, sollte in weiteren Studien durch empirische Untersuchungen bestätigt werden.

5.3.1.3 Neurobiologische Veränderungen in weiteren Hirnregionen

Neben den Veränderungen in den bereits erwähnten suchtassoziierten Hirnregionen kam es zudem auch zu Veränderungen in anderen Hirnregionen. Dabei zeigten sich Veränderungen sowohl bei Hirnregionen, die dem Belohnungssystem (z.B. Gyrus cinguli (BA 32, 24)) zuzuordnen sind, als auch bei Strukturen, die dem Ruhenetzwerk (z.B. Precuneus (BA 7, 19), Cuneus (BA 19, 17), Lobulus parietalis superior (BA 7) und posteriores Cingulum (BA30)) angehören. Viele Studien haben bereits die wichtige Rolle des Belohnungssystems bei Sucherkrankungen hervorgehoben (Braus et al., 2001; Myrick et al., 2004). So führt chronischer Alkoholmissbrauch einerseits zu Veränderungen im Belohnungssystem. Andererseits verursachen genetisch bedingte Veränderungen im Belohnungssystem eine erhöhte Vulnerabilität, eine Suchterkrankung zu entwickeln (Nader et al., 2006; Seo & Sinha 2014, 2015). Auch die Rolle des Ruhenetzwerks bei verschiedenen Erkrankungen, unter anderem bei Suchterkrankungen (Arcurio et

al., 2013; Camchong et al., 2013), war bereits häufig im Fokus vieler Studien. Einige Studien haben bereits durch das Feedbacktraining induzierte Veränderungen im Ruhenetzwerk feststellen können (Karch et al. 2015, Scheinost et al. 2013). Die in der vorliegenden Studie beobachtete veränderte Aktivität in Hirnregionen, die dem Belohnungssystem und dem Ruhenetzwerk angehören, bestätigt nicht nur die in anderen Studien bereits festgestellte wichtige Rolle dieser Regionen bei Suchterkrankungen. Vielmehr deutet die veränderte Aktivität auch auf die Veränderungen von suchtasoziierten Verbindungen außerhalb der individuellen ROIs hin (Kim et al., 2015), die über suchtasoziierte Hirnregionen hinausgehen.

Auch zeigten sich Veränderungen im Gyrus lingualis. Dessen Funktionen bestehen unter anderem in visuellen Erinnerungen und Träumen. Auffällig war, dass in dieser Studie der Gyrus lingualis bei den nicht rückfälligen Probanden eine Deaktivierung aufzeigte, während die rückfällig gewordenen Sham-Probanden im Gegenzug eine deutliche Aktivierung aufwiesen. Dies könnte eine positive Korrelation zwischen der Aktivität des Gyrus lingualis und der Rückfallwahrscheinlichkeit indizieren. Inwieweit tatsächlich der Gyrus lingualis eine Rolle bei Suchterkrankungen sowohl hinsichtlich der Rückfallwahrscheinlichkeit als auch des Cravings spielt, sollte in künftigen Untersuchungen gezielt beobachtet werden.

5.3.1.4 Veränderungen im Bereich der Psychometrie

Bei den Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, war eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik über die drei Trainingstage zu beobachten ($p = 0,013$). Zudem zeigte sich eine signifikante Reduktion der Ängstlichkeit ($p = 0,020$) und der zukunftsorientierten Impulsivität ($p = 0,092$) über den Erhebungszeitraum. Auch bei der Bereitschaft, seinen Ärger aggressiv gegen seine Mitmenschen zu richten, kam es bei den Real-Probanden vom ersten auf den zweiten Trainingstag zu leichten Verbesserungen. In der Sham-Kontrollgruppe trat ebenfalls eine Besserung der depressiven Symptomatik ein. Diese erreichte im Gegensatz zu der Real-Gruppe allerdings nur Trendniveau ($p = 0,069$). Zudem erreichten die Patienten der Sham-Gruppe in der motorischen Impulsivität ($p = 0,073$) eine leichte Verbesserung. Grund für die ausführliche psychometrische Untersuchung war die Tatsache, dass viele Patienten, die an einer Substanzabhängigkeit – im Speziellen an Alkoholabhängigkeit – leiden, andere psychiatrische Erkrankungen aufweisen, beispielsweise eine andere Substanzabhängigkeit, Depression, bipolare Störung oder Angsterkrankung (Falk et al., 2008; Regier et al., 1990; Rincon-Hoyos et al., 2016; Soyka et al., 1993). Oft stellt Alkoholabhängigkeit eine Primärerkrankung dar, die das Risiko anderer psychischer Störungen wie zum Beispiel Depression erhöht (Fergusson et

al., 2009). Zudem führen eine genetisch bedingte Impulsivität und eine erhöhte Risikobereitschaft zu einem erhöhten Risiko, an einer Substanzabhängigkeit zu erkranken (Cloninger et al., 1981; Dick et al., 2010). Alkoholabusus führt außerdem zu einer erhöhten Aggressivität und zur verminderten Fähigkeit, seinen Ärger zu kontrollieren (Karyadi et al., 2011, Walitzer et al., 2015). Die im Rahmen dieser Studie beobachtete Verbesserung bei den genannten psychischen Aspekten könnte durch unterschiedliche Faktoren bedingt sein.

Alle Patienten befanden sich während der Trainingstage in psychologischer bzw. psychiatrischer Behandlung im Rahmen ihres stationären Entzuges. Die in diesem Rahmen stattfindenden verschiedenen Therapien dürften in beiden Gruppen Einfluss auf die Symptomatik gehabt haben.

Eine weitere mögliche Ursache könnte auf die neurophysiologische Ebene zurückzuführen sein. So spielen bei der depressiven Symptomatik unter anderem Veränderungen im Bereich der Serotonintransporter eine wichtige Rolle. Durch die alkoholbedingte reduzierte Verfügbarkeit von Serotonintransportern, bedingt durch die neurotoxische Wirkung von Alkohol auf die Raphekerne (Heinz et al., 1998; Singer et al., 2011), kann bei Alkoholabhängigkeit eine Depression hervorgerufen werden. So kann der Wegfall der neurotoxischen Wirkung von Alkohol auf die Raphekerne wieder eine erhöhte Serotoninkonzentration erzeugen, was sich in beiden Gruppen in einer Verbesserung der depressiven Symptomatik widerspiegeln kann.

Eine weitere Ursache könnte in dem Neurofeedbacktraining selbst liegen. Zum einen werden während des Neurofeedbacktrainings verschiedene Coping-Strategien erprobt und geübt. So kann das Üben und Ausprobieren von verschiedenen Coping-Strategien allein zu einer Verbesserung der Symptomatik beitragen, da dieses mit erhöhter Konzentration verbunden ist (Sulzer, Haller et al., 2013). So führte die Erlernung von Coping-Strategien dazu, dass Alkoholiker weniger Alkohol tranken sowie weniger impulsiv und gleichzeitig emotional belastbarer waren. Durch die abnehmende Impulsivität war es den Betroffenen möglich, auf alternative Coping-Strategien zurückzugreifen und weniger Alkohol zu konsumieren (Malzahn et al., 2015). Die Patienten in der Real-Gruppe konnten zudem durch die autonome Beeinflussung des Neurofeedbacksignals lernen, dass sie Kontrolle über ihre Sucht erlangen können (Caria et al., 2012; Kim & Birbaumer, 2014; Stoeckel et al., 2014). Dadurch kann die Selbstwirksamkeit gestärkt werden (Allsop et al., 1977; Altmansberger, 2004). Die Stärkung der Selbstwirksamkeit führt nicht nur dazu, dass der Patient sich Risikosituationen gewachsen fühlt, sondern auch, dass er weniger ängstlich und eher hoffnungsvoll in seine Zukunft blicken kann.

Des Weiteren ist es möglich, dass aufgrund der funktionellen Konnektivität, die zwischen verschiedenen Hirnregionen besteht (Kim et al., 2015; Koush et al., 2013; Ruiz et al., 2014), die Änderung in suchtassoziierten Hirnregionen auch zur Änderung in Hirnregionen führt, die mit Depression, Angst, Impulsivität oder Aggressivität assoziiert sind. Hierdurch wird eine Symptomverbesserung evoziert. Weitere Studien sollten untersuchen, ob die Verbesserungen, die in dieser Studie beobachtet wurden, empirisch weiter unterstützt werden können. Hierbei sollte auch betrachtet werden, welche Faktoren welchen spezifischen Einfluss ausüben und wie diese Faktoren auf neurophysiologischer Ebene miteinander interagieren.

5.4 Limitationen der Studie und Forschungsansätze

Obwohl diese Studie ein doppelverblindetes randomisiertes Studiendesign aufweist und die Überlegenheit des Real-Neurofeedbacks gegenüber dem Sham-Neurofeedback sowohl in den neurophysiologischen Aktivitätsänderungen als auch in der Rückfallwahrscheinlichkeit deutlich wurde, werden im Folgenden einige Limitationen betrachtet, die die Grundlage zukünftiger Studien bilden könnten.

Eine Schwäche der vorliegenden Studie liegt in der relativ kleinen Stichprobengröße. So nahmen bis zum jetzigen Zeitpunkt 36 Probanden teil. 22 erhielten ein echtes Feedback und 14 ein Sham-Feedback. Hierbei mussten zwei Probanden nachträglich ausgeschlossen werden. Vier Real-Probanden und zwei Sham-Probanden brachen das Training vorzeitig ab. Zudem mussten wegen technischer Schwierigkeiten und erhöhter Unruhe der Probanden v.a. viele dritte Neurofeedbackdurchgänge verworfen werden. Es erscheint sinnvoll, die vielversprechenden Ergebnisse, die in dieser Studie erreicht wurden, an größeren Stichproben, die empirisch robuster sind, weiter zu untersuchen.

Aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße wurde in der aktuellen Studie kein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, genetischen Dispositionen oder grundlegenden Persönlichkeitsstrukturen und Neurofeedbacktraining untersucht. Levin et al. (2001) stellten fest, dass unterschiedliche Hämatokritspiegel zu unterschiedlichen BOLD-Reaktionen führen. Durch die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Hämatokritspiegels zeigen sich Unterschiede zwischen Frauen und Männern in der BOLD-Reaktion bei gleicher Arbeitsgedächtnisleistung. Diese führen zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern und zu unterschiedlich starken neuronalen Aktivierungen (Bell et al., 2006; Levin et al., 2001; Li et al. 2010, Schneider & Fink, 2013). Zudem könnte das Alter einen Einfluss auf die Wirkung des Neurofeedbacks ausüben.

So weisen einige Neurofeedback-Studien bereits darauf hin, dass dem Alter in zukünftigen Studien mehr Beachtung geschenkt werden sollte (Zich et al., 2015, 2017). Ein Grund dafür könnte sein, dass jüngere Patienten über eine bessere neurologische Plastizität zu verfügen scheinen (Oberman & Pascual-Leone, 2013; Rana et al., 2016). Zusätzlich scheint eine Interaktion zwischen Alter und Geschlecht vorzuliegen, da altersbedingte Abbauprozesse des Gehirns bei Männern stärker ausgeprägt sind als bei Frauen (Coffey et al., 1998; Schneider & Fink, 2013). Daher sollten in zukünftigen Studien Geschlecht und Alter bei der Untersuchung der Therapiewirksamkeit mitberücksichtigt werden. Dabei ist zu beachten, wie und auf welche Weise diese Variablen sowohl miteinander als auch mit der Neurofeedbacktherapie interagieren.

In dieser Studie wurde für jeden Patienten individuell eine Hirnregion ausgewählt, die bei der Betrachtung der alkoholassoziierten Cue am stärksten aktiviert war. Dieses Vorgehen basiert auf der Vermutung, dass die Aktivität in verschiedenen Hirnregionen signifikant mit der Stärke des Cravings korreliert ist, wobei interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der jeweils am stärksten aktivierten Hirnregion bestehen (Brody et al., 2004; Myrick et al., 2004). Einige Studien untersuchten bereits, ob die Verwendung der funktionellen Netzwerke und Verbindungen zwischen suchtaffizierten Hirnregionen als Feedbacksignal bessere Ergebnisse liefert als die aktivitätsbezogene Neurofeedbackmethode (Kim et al., 2015; Koush et al., 2013; Ruiz et al., 2014). Nach Kim et al. (2015) ist diese aktivitätsbezogene Methode nur bei mäßig schwer erkrankten Abhängigen wirklich wirksam (Canterberry et al., 2013; Hanlon et al., 2013), während die funktionelle Konnektivitäts-Neurofeedbackmethode bei der Gesamtheit des Patientenkollektivs überlegen scheint. Zudem ist auch denkbar, dass es vom Patienten individuell abhängt, welche Methode besser funktioniert. So könnten Patienten, die in der Localizermessung in vielen verschiedenen suchtaffizierten (oder auch anderen) Hirnregionen eine starke Aktivierung aufweisen, von einem Neurofeedbacksignal profitieren, das die funktionelle Konnektivität darstellt. Hingegen könnte bei Patienten, bei denen vor allem eine spezifische Hirnregion aktiviert ist, die Anwendung der spezifischen aktivitätsbezogenen Neurofeedbackmethode geeigneter sein. Eine weitere Option besteht darin, dass die funktionelle Konnektivitäts-Neurofeedbackmethode zwar schneller bei einem höheren Patientenanteil eine Veränderung bewirkt, aber die aktivitätsbezogene Methode eine längere Wirksamkeit besitzt, da diese spezifischer ist. Die Ergebnisse dieser Studie indizieren, dass die spezifische aktivitätsbezogene Methode zu einer signifikanten Reduktion in der Rückfallquote und zu starken Veränderungen in suchtaffizierten Hirnregionen führt. Ob auf lange Zeit gesehen die ROI-spezifische oder die auf funktioneller Konnektivität basierende Neurofeedbackmethode überlegen ist, sollte anhand weiterer Studien empirisch überprüft werden.

In dieser Studie wurde ein kontinuierliches Neurofeedback in Form eines Balkendiagrammes gewählt. Es ist auch möglich, dass sowohl der Einsatz von finanzieller Belohnung (Bray et al., 2007) als auch die Verwendung von lächelnden bzw. nicht lächelnden imaginären Gesichtern als soziale Belohnung (Mathiak et al., 2010, 2015) in der Neurofeedbacktherapie erfolgversprechender sein können. Auch deuten Studien darauf hin, dass in Zukunft ein intermittierendes Feedback dem aktuell am häufigsten verwendeten kontinuierlichen Feedback vorzuziehen ist (Johnson et al., 2012; Koush et al., 2012). Im Sinne der operanten Konditionierung wird ein Verhalten, das intermittierend verstärkt wird, zwar langsamer erlernt. Dafür besitzt es aber auch eine höhere Resilienz gegenüber Löschungsvorgängen (Myers et al., 2014). Diese Studie war eine der ersten, die die Wirksamkeit einer Neurofeedbacktherapie bei Alkoholabhängigkeit in Form einer doppelverblindeten randomisierten Studie mit Langzeiterfolgskontrolle erforscht hat. Daher lag das Ziel in der Erforschung der grundsätzlichen Wirksamkeit dieser Therapiemöglichkeit sowie der komplexen Gehirnvorgänge, die bei einer Abhängigkeitserkrankung bestehen. Somit besaß das kontinuierliche Feedback in dieser Untersuchung Priorität, da bei intermittierenden Feedbacks der Erfolg erst nach längerem Training eintritt (Myers et al., 2014). Etabliert sich die Neurofeedbacktherapie weiter in der Behandlung von Alkoholabhängigkeit, sollten weitere Feedback-Variationen auf ihre eventuell bessere Wirksamkeit untersucht werden. Eine denkbare Vorgehensweise wäre, dass am Anfang eines Trainings zur Erlernung von Coping-Strategien das kontinuierliche Feedback eingesetzt wird. Im weiteren Verlauf des Trainings könnte, sobald der Patient mit dem Setting vertraut ist und für sich nützliche Coping-Strategien erprobt hat, ein intermittierendes Feedback zur weiteren Stabilisierung der gelernten Strategien von Vorteil sein.

Die begleitende Psychotherapie, die alle Probanden während ihres stationären Entzuges erhalten haben, könnte auch auf die Wirksamkeit der Neurofeedbacktherapie Einfluss genommen haben. So könnten in der Psychotherapie die Patienten mit Hilfe einer kognitiven Verhaltenstherapie Coping-Strategien erlernt haben, die wiederum einen Einfluss auf das Neurofeedbacktraining ausgeübt haben können (Altmannsberger et al., 2004). Allerdings beinhaltet die Neurofeedbacktherapie nicht nur das Erlernen von Coping-Strategien, sondern auch die Reizexpositionstherapie (Vollstädt-Klein et al., 2011; Young et al., 2014). Ob und auf welche Art und Weise eine parallel stattfindet Therapie Einfluss auf das Neurofeedbacktraining hat und inwieweit die beiden Therapieverfahren voneinander profitieren, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Insgesamt zeigten sich große interindividuelle Unterschiede im Patientenkollektiv in der Fähigkeit, die eigene Hirnaktivität zu steuern. Einige Patienten konnten bereits am ersten Tag ihre ROIs gut beeinflussen und diese Fähigkeit in den nächsten zwei Trainingstagen noch üben und stabilisieren. Anderen gelang es jedoch auch am letzten Tag nicht, ihre Gehirnaktivität zu beeinflussen. Es liegt nahe, dass eine individuell angepasste Therapiedauer bzw. eine individuell festgesetzte Anzahl an Neurofeedbacktrainingseinheiten stabilere Ergebnisse liefern könnten. So beschäftigten sich verschiedene Studien bereits mit der Frage, welche Länge und wie viele Wiederholungen des Neurofeedbacktrainings ideal sind. Hanlon et al. (2013) kamen zu dem Ergebnis, dass der größte Erfolg am dritten Trainingstag erreicht wurde (Hanlon et al., 2013), wohingegen die meisten EEG-basierten Neurofeedbacks wesentlich mehr Trainingseinheiten umfassen. So werden bei an Epilepsie erkrankten Patienten meist über 100 Trainingseinheiten durchgeführt (Tan et al., 2009). Denkbar ist, dass eine individuell angepasste Therapiedauer des Neurofeedbacktrainings ideal ist. Canterbury et al. (2013) kamen zu dem Ergebnis, dass es Nikotinabhängigen, deren Sucht weniger stark ausgeprägt ist, schneller und erfolgreicher gelingt, ihre suchtspezifische Hirnaktivität zu regulieren. So könnten Patienten, die gravierender alkoholabhängig sind, von mehr Trainingseinheiten profitieren, wohingegen bei weniger schwer Erkrankten bereits drei Trainingseinheiten eine optimale Trainingsdauer darstellen. In zukünftigen Studien sollte eine Patienten-individuelle Trainingsdauer mit Fokus auf der Schwere der Abhängigkeit und anderen Kontextfaktoren erprobt werden.

6 Zusammenfassung

Bei einer Abhängigkeitserkrankung – im Speziellen bei einer Alkoholabhängigkeit – ist der Weg aus der Sucht oft schwierig und von vielen Rückfällen geprägt (Kirsch et al., 2015). Das Craving, also das Verlangen nach der Substanz, scheint dabei eine tragende Rolle zu spielen (Brody et al., 2004; Hanlon et al., 2013; Hartwell et al., 2011, 2013; Li et al., 2013). Die Grundlage dieser Studie basiert auf der Idee, dieses Craving über Strategien mit Hilfe von Neurofeedbacktherapie mittels fMRT der eigenen willentlichen Kontrolle zu unterwerfen. Damit soll in suchtdruckauslösenden Alltagssituationen eine Strategie zur Verfügung stehen, die den Patienten dabei unterstützt, sich in diesen Situationen selbst zu helfen. Verschiedene Studien haben bereits die Wirksamkeit einer Neurofeedbacktherapie bei einer Abhängigkeitserkrankung gezeigt (Hartwell et al., 2013; Karch et al., 2015; Li et al., 2013). Bei dieser Studie wurden Patienten, die sich in einer stationären Entzugsbehandlung befanden, doppelverblindet randomisiert und in eine Real-Neurofeedbackgruppe sowie eine Sham-Neurofeedbackgruppe eingeteilt. Alle Patienten erhielten dreimal mit Hilfe eines fMRTs ein Neurofeedbacktraining und sollten bei der Präsentation von neutralen und suchtasoziierten Hinweisreizen kognitive Strategien erlernen, um somit ihre eigene Hirnaktivität zu regulieren und damit verbunden das Craving selbstständig kontrollieren zu können. Die ROI wurde für jeden Patienten individuell ausgewählt. Bei den Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten, wurde eine suchtasoziierte Hirnregion ausgewählt. Der ACC (Brody et al., 2004), die Inselregion (Craig, 2009) und der dorsolaterale präfrontale Cortex (George et al., 2001) dienten dabei als Zielregionen. Hierbei wurde die Region ausgewählt, die bei Betrachtung der alkoholassozierten Hinweisreize am stärksten aktiviert war. Bei der Sham-Gruppe wurde eine Hirnregion gewählt, die außerhalb dieser suchtasoziierten Hirnregionen lag und keine starke Aktivierung bei der Präsentation der alkoholassozierten Bilder zeigte. Während des Neurofeedbacktrainings wurde den Patienten die Aktivität in der individuell ausgewählten ROI in Form eines Balkendiagrammes präsentiert. Die Patienten hatten die Aufgabe, die neuronale Aktivität mit Hilfe von kognitiven Strategien zu regulieren. Neben dem Neurofeedbacktraining beantworteten die Patienten verschiedene Fragebögen bezüglich ihres Cravings, ihrer Befindlichkeit und grundlegenden Persönlichkeitsstrukturen. Die langfristige Erfolgskontrolle hinsichtlich der Rückfallwahrscheinlichkeit erfolgte in Form von Nachbefragungen nach drei, sechs und zwölf Monaten.

In der Gesamtheit wurden im Vergleich zu der Sham-Neurofeedbackgruppe signifikant weniger Patienten innerhalb eines Jahres rückfällig, die ein Real-Neurofeedback erhalten hatten. Die

Bewertung des Cravings unterschied sich hingegen nicht zwischen den Gruppen. Bei Betrachtung der Veränderung der neuronalen Aktivität in den spezifischen ROIs ließen sich am ersten Trainingstag signifikante Verbesserungen beobachten. Es waren viele dritte Neurofeedbackmessungen am dritten Trainingstag nicht verwertbar, sodass Berechnungen mit diesem Trainingsdurchgang vermutlich keine signifikanten Veränderungen in den ROIs zeigten. In der Betrachtung der Aktivität im gesamten Gehirn war eine deutliche Abnahme der BOLD-Reaktionen in verschiedenen suchtasoziierten Hirnregionen feststellbar. Auch zeigten sich Veränderungen in Hirnregionen, die dem Belohnungssystem (z.B. cingulärer Cortex) und dem Ruhenetzwerk (z.B. Precuneus, Cuneus Lobulus parietalis superior, posteriores Cingulum) zuzurechnen sind. Am zweiten Trainingstag konnte eine entsprechende Veränderung weder in der ROI noch in anderen Hirnregionen registriert werden, möglicherweise aufgrund eines erhöhten Cravings in dieser Phase des Entzuges. Es zeigte sich in der Betrachtung des Patientenkollektives, das innerhalb der folgenden zwölf Monate nicht rückfällig wurde, dass alle suchtasoziierten Hirnregionen, die mit diesem Neurofeedbacktraining erreicht werden sollten, eine starke Deaktivierung beim Vergleich des dritten Neurofeedbacks an Trainingstag 3 und des ersten Neurofeedbacks an Trainingstag 1 aufwiesen. Zudem erfolgte eine Deaktivierung im Gyrus lingualis. Die Sham-Patienten, die innerhalb eines Jahres rückfällig wurden, wiesen eine starke Aktivierung in frontalen Hirnregionen und im Gyrus lingualis auf. Der Gyrus lingualis spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei visuellen Erinnerungen und Träumen. Inwieweit der Gyrus lingualis auch bei Abhängigkeitserkrankungen von Bedeutung ist und ob eine neuronale Aktivierung in diesem Bereich eine positive Korrelation zur Rückfallwahrscheinlichkeit indiziert, sollte in zukünftigen Studien noch näher betrachtet werden. Abschließend betrachtet zeigt diese Studie, dass alkoholabhängige Patienten auf ihrem Weg aus der Sucht in ein alkoholfreies, gesundes und suchtdruckfreies Leben von einem Neurofeedbacktraining profitieren können. Mit Hilfe eines Real-Neurofeedbacks waren die Patienten in der Lage, Einfluss auf ihre eigenen suchtasoziierten Hirnregionen auszuüben und somit ihre Sucht willentlich zu beeinflussen. Vergils Ausspruch „Mens agitat molem!“ (Vergil, Aeneis 6, 727; Kasper, 2014) – Der Geist bewegt die Materie – wurde somit für sie individuell erfahrbar.

7 Literaturverzeichnis

- Abi-Dargham, A.; Krystal, J. H.; Anjilvel, S.; Scanley, B. E.; Zoghbi, S.; Baldwin, R. M. et al. (1998): Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and 123Iiomazenil. In: *The American journal of psychiatry* 155 (11), S. 1550–1555. DOI: 10.1176/ajp.155.11.1550.
- Allsop, S.; Saunders, B.; Phillips, M.; Carr, A. (1997): A trial of relapse prevention with severely dependent male problem drinkers. In: *Addiction (Abingdon, England)* 92 (1), S. 61–73.
- Altmannsberger, Walter; Jatzlau, Natalie (2004): Kognitiv-verhaltenstherapeutische Rückfallprävention bei Alkoholabhängigkeit. Ein Trainingsmanual. Göttingen: Hogrefe (Therapeutische Praxis).
- Arcurio, L. R., et al. (2013). "Neural mechanisms of high-risk decisions-to-drink in alcohol-dependent women." *Addict Biol.*
- Arnold, L. Eugene; Lofthouse, Nicholas; Hersch, Sarah; Pan, Xueliang; Hurt, Elizabeth; Bates, Bethany et al. (2013): EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. In: *Journal of attention disorders* 17 (5), S. 410–419. DOI: 10.1177/1087054712446173.
- Arns, Martijn; Heinrich, Hartmut; Strehl, Ute (2014): Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road. In: *Biological psychology* 95, S. 108–115. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.11.013.
- Auer, Tibor; Schweizer, Renate; Frahm, Jens (2015): Training Efficiency and Transfer Success in an Extended Real-Time Functional MRI Neurofeedback Training of the Somatomotor Cortex of Healthy Subjects. In: *Frontiers in human neuroscience* 9, S. 547. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00547.
- Bandura, A., & Walters, R. H. (1963). Social learning and personality development.
- Batra, A., Müller, C. A., Mann, K., & Heinz, A. (2016). Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol: Diagnosis and Treatment Options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(17), 301
- Bechara, A. (2005): Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. In: *Nature neuroscience* 8 (11), S. 1458–1463. DOI: 10.1038/nn1584.
- Beck, Anne; Wustenberg, Torsten; Genauck, Alexander; Wrase, Jana; Schlagenhaut, Florian; Smolka, Michael N. et al. (2012): Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. In: *Archives of general psychiatry* 69 (8), S. 842–852. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2026.
- Beck, A.T.; Ward, C. H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4, S. 561–571.
- Bell, Emily C.; Willson, Morgan C.; Wilman, Alan H.; Dave, Sanjay; Silverstone, Peter H. (2006): Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. In: *NeuroImage* 30 (2), S. 529–538. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.049.

- Beyerstein, B. L. (1990). Brainscams: neuromythologies of the new age. *International journal of mental health*, 19(3), 27-36.
- Bloomfield K, Kraus L, Soyka M (2007) Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen. Themenheft der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin
- Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J. H., phd, J. C., & Comings, D. E. (1996). The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89(7), 396-400.
- Braus, D. F.; Wrase, J.; Grusser, S.; Hermann, D.; Ruf, M.; Flor, H. et al. (2001): Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 108 (7), S. 887–894. DOI: 10.1007/s007020170038.
- Bray, Signe; Shimojo, Shinsuke; O'Doherty, John P. (2007): Direct instrumental conditioning of neural activity using functional magnetic resonance imaging-derived reward feedback. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (28), S. 7498–7507. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2118-07.2007.
- Breese, G. R.; Overstreet, D. H.; Knapp, D. J. (2005): Conceptual framework for the etiology of alcoholism: a "kindling"/stress hypothesis. In: *Psychopharmacology* 178 (4), S. 367–380. DOI: 10.1007/s00213-004-2016-2.
- Breese, George R.; Sinha, Rajita; Heilig, Markus (2011): Chronic alcohol neuroadaptation and stress contribute to susceptibility for alcohol craving and relapse. In: *Pharmacology & therapeutics* 129 (2), S. 149–171. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.09.007.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Lee, G., Smith, E., Sadeghi, M., Saxena, S., et al. (2004). Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Res*, 130(3), 269-281. doi: 10.1016/j.psychresns.2003.12.006
- Bühler, M., & Mann, K. (2011). Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1771-1793.
- Bush, K.; Kivlahan, D. R.; McDonell, M. B.; Fihn, S. D.; Bradley, K. A. (1998): The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. In: *Archives of internal medicine* 158 (16), S. 1789–1795.
- Camchong J, Stenger VA, Fein G. Resting-state synchrony in short-term versus long-term abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37(5):794–803.
- Canterberry, Melanie; Hanlon, Colleen A.; Hartwell, Karen J.; Li, Xingbao; Owens, Max; LeMatty, Todd et al. (2013): Sustained reduction of nicotine craving with real-time neurofeedback: exploring the role of severity of dependence. In: *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 15 (12), S. 2120–2124. DOI: 10.1093/ntr/ntt122.
- Caria, Andrea; Falco, Simona de (2015): Anterior insular cortex regulation in autism spectrum disorders. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 38. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00038.

- Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Birbaumer, Niels (2012): Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. In: *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 18 (5), S. 487–501. DOI: 10.1177/1073858411407205.
- Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Begliomini, Chiara; Birbaumer, Niels (2010): Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. In: *Biological psychiatry* 68 (5), S. 425–432. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.020.
- Caria, Andrea; Veit, Ralf; Sitaram, Ranganatha; Lotze, Martin; Weiskopf, Nikolaus; Grodd, Wolfgang; Birbaumer, Niels (2007): Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. In: *NeuroImage* 35 (3), S. 1238–1246. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.018.
- Center for Substance Abuse Treatment. (2009). Incorporating alcohol pharmacotherapies into medical practice.
- Cisler, Josh M.; Bush, Keith; James, G. Andrew; Smitherman, Sonet; Kilts, Clinton D. (2015): Decoding the Traumatic Memory among Women with PTSD: Implications for Neurocircuitry Models of PTSD and Real-Time fMRI Neurofeedback. In: *PloS one* 10 (8), e0134717. DOI: 10.1371/journal.pone.0134717.
- Cloninger, C. R.; Bohman, M.; Sigvardsson, S. (1981): Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. In: *Archives of general psychiatry* 38 (8), S. 861–868.
- Coffey, C. Edward; Lucke, Joseph F.; Saxton, Judith A.; Ratcliff, Graham; Unitas, Lori Jo; Billig, Brenda; Bryan, R. Nick (1998): Sex Differences in Brain Aging: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. In: *Arch Neurol* 55 (2), S. 169–179. DOI: 10.1001/archneur.55.2.169.
- Collins, Gregory B.; McAllister, Mark S.; Adury, Kamala (2006): Drug adjuncts for treating alcohol dependence. In: *Cleveland Clinic journal of medicine* 73 (7), 641-4, 647-8, 650-1, passim.
- Contini, V., Marques, F. Z., Garcia, C. E., Hutz, M. H., & Bau, C. H. (2006). MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: Further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuro-psychiatric Genetics*, 141(3), 305-308
- Cordes, Julia S.; Mathiak, Krystyna A.; Dyck, Miriam; Alawi, Eliza M.; Gaber, Tilman J.; Zepf, Florian D. et al. (2015): Cognitive and neural strategies during control of the anterior cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 169. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00169.
- Costa, P. T. and R. R. McCrae (1992). "Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory." *Psychological Assessment* 4(1): 5-13.
- Cox, Robert W.; Jesmanowicz, Andrzej; Hyde, James S. (1995): Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 33 (2), S. 230–236. DOI: 10.1002/mrm.1910330213.
- Craig, A. D. Bud (2009): Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 364 (1525), S. 1933–1942. DOI: 10.1098/rstb.2009.0008.

- deCharms, R. Christopher (2007): Reading and controlling human brain activation using real-time functional magnetic resonance imaging. In: *Trends in cognitive sciences* 11 (11), S. 473–481. DOI: 10.1016/j.tics.2007.08.014.
- deCharms, R. Christopher (2008): Applications of real-time fMRI. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (9), S. 720–729. DOI: 10.1038/nrn2414.
- deCharms, R. Christopher; Maeda, Fumiko; Glover, Gary H.; Ludlow, David; Pauly, John M.; Soneji, Deepak et al. (2005): Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (51), S. 18626–18631. DOI: 10.1073/pnas.0505210102.
- deCharms, R. Christopher; Christoff, Kalina; Glover, Gary H.; Pauly, John M.; Whitfield, Susan; Gabrieli, John D.E (2004): Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. In: *NeuroImage* 21 (1), S. 436–443. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.041.
- Dick, D. M., Smith, G., Olausson, P., Mitchell, S. H., Leeman, R. F., O'malley, S. S., & Sher, K. (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addiction biology*, 15(2), 217-226.
- Diehl, A., & Mann, K. (2005). Zertifizierte medizinische Fortbildung: Früherkennung von Alkoholabhängigkeit. *Deutsches Ärzteblatt*, 102.
- Dilling, H., & Freyberger, H. J. (2012). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*. Bern (Huber).
- Drummond, D. C., Cooper, T., & Glautier, S. P. (1990). Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *British journal of addiction*, 85(6), 725-743.
- Dyck, Miriam; Loughhead, James; Kellermann, Thilo; Boers, Frank; Gur, Ruben C.; Mathiak, Klaus (2011): Cognitive versus automatic mechanisms of mood induction differentially activate left and right amygdala. In: *NeuroImage* 54 (3), S. 2503–2513. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.013.
- Effertz, T. (2015). *Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums. Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und Adipositas*. Peter Lang: Frankfurt am Main.
- Eippert, Falk; Veit, Ralf; Weiskopf, Nikolaus; Erb, Michael; Birbaumer, Niels; Anders, Silke (2007): Regulation of emotional responses elicited by threat-related stimuli. In: *Human brain mapping* 28 (5), S. 409–423. DOI: 10.1002/hbm.20291.
- Emmert, Kirsten; Kopel, Rotem; Sulzer, James; Bruhl, Annette B.; Berman, Brian D.; Linden, David E. J. et al. (2016): Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: How is brain regulation mediated? In: *NeuroImage* 124 (Pt A), S. 806–812. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.042.
- Esmail, Sanad; Linden, David (2014): Neural Networks and Neurofeedback in Parkinson's Disease. In: *NR* 1 (3-4), S. 240–272. DOI: 10.15540/nr.1.3-4.240.
- Falk, D., Yi, H. Y., & Hiller-Sturmhöfel, S. (2008). An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and drug use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Alcohol Research & Health*, 31(2), 100.

- Fergusson, David M.; Boden, Joseph M.; Horwood, L. John (2009): Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. In: *Archives of general psychiatry* 66 (3), S. 260–266. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.543.
- Figueiredo, H. F.; Bruestle, A.; Bodie, B.; Dolgas, C. M.; Herman, J. P. (2003): The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. In: *The European journal of neuroscience* 18 (8), S. 2357–2364.
- Fox, H. C.; Bergquist, K. L.; Hong, K. I.; Sinha, R. (2007): Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 31 (3), S. 395–403. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00320.x.
- Friedrich, Elisabeth V. C.; Wood, Guilherme; Scherer, Reinhold; Neuper, Christa (2014): Mind over brain, brain over mind: cognitive causes and consequences of controlling brain activity. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 348. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00348.
- Gao, Bin; Bataller, Ramon (2011): Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. In: *Gastroenterology* 141 (5), S. 1572–1585. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
- George, M. S., Anton, R. F., Bloomer, C., Teneback, C., Drobos, D. J., Lorberbaum, J. P., ... & Vincent, D. J. (2001). Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Archives of general psychiatry*, 58(4), 345-352.
- Goldstein, Rita Z.; Volkow, Nora D. (2011): Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. In: *Nature reviews. Neuroscience* 12 (11), S. 652–669. DOI: 10.1038/nrn3119.
- Gorelick, P. B. (1987): Alcohol and stroke. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 18 (1), S. 268–271.
- Graef, J. E.; Rief, W.; Korn, H. J.; Timmer, B.; Martin, A.; Nestoriuc, Y. (2016): Pilot Study of the Feasibility of a Short Biofeedback Treatment of Chronic Headache in the Outpatient Care System. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*. DOI: 10.1055/s-0042-112462.
- Gröne, M., Dyck, M., Koush, Y., Bergert, S., Mathiak, K. A., Alawi, E. M., ... & Mathiak, K. (2015). Upregulation of the rostral anterior cingulate cortex can alter the perception of emotions: fMRI-based neurofeedback at 3 and 7 T. *Brain topography*, 28(2), 197-207.
- Grusser, S. M.; Wrase, J.; Klein, S.; Hermann, D.; Smolka, M. N.; Ruf, M. et al. (2004): Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. In: *Psychopharmacology* 175 (3), S. 296–302. DOI: 10.1007/s00213-004-1828-4.
- Haller, Sven; Kopel, Rotem; Jhooti, Permi; Haas, Tanja; Scharnowski, Frank; Lovblad, Karl-Olof et al. (2013): Dynamic reconfiguration of human brain functional networks through neurofeedback. In: *NeuroImage* 81, S. 243–252. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.019.

- Hamilton, J. Paul; Glover, Gary H.; Hsu, Jung-Jiin; Johnson, Rebecca F.; Gotlib, Ian H. (2011): Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. In: *Human brain mapping* 32 (1), S. 22–31. DOI: 10.1002/hbm.20997.
- Hammond, D. C. (2005). Neurofeedback treatment of depression and anxiety. *Journal of Adult Development*, 12(2-3), 131-137.
- Hampson, Michelle; Scheinost, Dustin; Qiu, Maolin; Bhawnani, Jitendra; Lacadie, Cheryl M.; Leckman, James F. et al. (2011): Biofeedback of real-time functional magnetic resonance imaging data from the supplementary motor area reduces functional connectivity to sub-cortical regions. In: *Brain connectivity* 1 (1), S. 91–98. DOI: 10.1089/brain.2011.0002.
- Hanewinkel, Rens; van Oijen, Marieke; Ikram, M. Arfan; van Doorn, Pieter A. (2016): The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. In: *European journal of epidemiology* 31 (1), S. 5–20. DOI: 10.1007/s10654-015-0094-6.
- Hanlon, Colleen A.; Hartwell, Karen J.; Canterberry, Melanie; Li, Xingbao; Owens, Max; LeMatty, Todd et al. (2013): Reduction of cue-induced craving through realtime neurofeedback in nicotine users: the role of region of interest selection and multiple visits. In: *Psychiatry research* 213 (1), S. 79–81. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.003.
- Harada, S. (2001): Classification of alcohol metabolizing enzymes and polymorphisms--specificity in Japanese. In: *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai zasshi = Japanese journal of alcohol studies & drug dependence* 36 (2), S. 85–106.
- Hartwell, K. J.; Prisciandaro, J. J.; Borckardt, J.; Li, X.; George, M. S.; Brady, K. T. (2013): Realtime fMRI in the treatment of nicotine dependence: a conceptual review and pilot studies. In: *Psychology of addictive behaviors: journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 27 (2), S. 501–509. DOI: 10.1037/a0028215.
- Hartwell, Karen J.; Hanlon, Colleen A.; Li, Xingbao; Borckardt, Jeffrey J.; Canterberry, Melanie; Prisciandaro, James J. et al. (2016): Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. In: *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 41 (1), S. 48–55.
- Hartwell, Karen J.; Johnson, Kevin A.; Li, Xingbao; Myrick, Hugh; LeMatty, Todd; George, Mark S.; Brady, Kathleen T. (2011): Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers. In: *Addiction biology* 16 (4), S. 654–666. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2011.00340.x.
- Heinz, A.; Ragan, P.; Jones, D. W.; Hommer, D.; Williams, W.; Knable, M. B. et al. (1998): Reduced central serotonin transporters in alcoholism. In: *The American journal of psychiatry* 155 (11), S. 1544–1549. DOI: 10.1176/ajp.155.11.1544.
- Heinz, A.; Reimold, M.; Wrase, J.; Hermann, D.; Croissant, B.; Mundle, G. et al. (2005): Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. In: *Archives of general psychiatry* 62 (1), S. 57–64. DOI: 10.1001/archpsyc.62.1.57.
- Herold, Gerd (2014): Innere Medizin 2014. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.

- Hui, Mingqi; Zhang, Hang; Ge, Ruiyang; Yao, Li; Long, Zhiying (2014): Modulation of functional network with real-time fMRI feedback training of right premotor cortex activity. In: *Neuropsychologia* 62, S. 111–123. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.012.
- Iversen, Ih; Ghanayim, N.; Kubler, A.; Neumann, N.; Birbaumer, N.; Kaiser, J. (2008): Conditional associative learning examined in a paralyzed patient with amyotrophic lateral sclerosis using brain-computer interface technology. In: *Behavioral and brain functions: BBF* 4, S. 53. DOI: 10.1186/1744-9081-4-53.
- Jastrzebska, Iwona; Zwolak, Agnieszka; Szczyrek, Michal; Wawryniuk, Agnieszka; Skrzydło-Radomska, Barbara; Daniluk, Jadwiga (2016): Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. In: *Przegląd gastroenterologiczny* 11 (2), S. 78–89. DOI: 10.5114/pg.2016.60252.
- John, U.; Hanke, M. (2002): Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany. In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 37 (6), S. 581–585.
- Johnson, Kevin A.; Hartwell, Karen; LeMatty, Todd; Borckardt, Jeffrey; Morgan, Paul S.; Govindarajan, Koushik et al. (2012): Intermittent "real-time" fMRI feedback is superior to continuous presentation for a motor imagery task: a pilot study. In: *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 22 (1), S. 58–66. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00529.x.
- Johnston, S. J.; Boehm, S. G.; Healy, D.; Goebel, R.; Linden, D. E. J. (2010): Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. In: *NeuroImage* 49 (1), S. 1066–1072. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.056.
- Johnstone, Tom; van Reekum, Carien M.; Urry, Heather L.; Kalin, Ned H.; Davidson, Richard J. (2007): Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (33), S. 8877–8884. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007.
- Kadosh, Kathrin Cohen; Luo, Qiang; Burca, Calem de; Sokunbi, Moses O.; Feng, Jianfeng; Linden, David E. J.; Lau, Jennifer Y. F. (2016): Using real-time fMRI to influence effective connectivity in the developing emotion regulation network. In: *NeuroImage* 125, S. 616–626. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.070.
- Kaiser, J.; Perelmouter, J.; Iversen, I. H.; Neumann, N.; Ghanayim, N.; Hinterberger, T. et al. (2001): Self-initiation of EEG-based communication in paralyzed patients. In: *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (3), S. 551–554.
- Kamiya, J. (1969). Operant control of the EEG alpha rhythm and some of its reported effects on consciousness. *Alerted states of consciousness*, 489.
- Kamiya, Joe (2011): The First Communications About Operant Conditioning of the EEG. In: *Journal of Neurotherapy* 15 (1), S. 65–73. DOI: 10.1080/10874208.2011.545764.
- Karch, Susanne; Keeser, Daniel; Hummer, Sebastian; Paolini, Marco; Kirsch, Valerie; Karali, Temmuz et al. (2015): Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. In: *PloS one* 10 (7), e0133034. DOI: 10.1371/journal.pone.0133034.

- Karow Thomas; Ruth Lang-Roth (Hg.) (2016): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis. 24. Auflage.
- Karyadi, K. A., & King, K. M. (2011). Urgency and negative emotions: Evidence for moderation on negative alcohol consequences. *Personality and Individual Differences*, 51(5), 635-640.
- Kasper, M. (Ed.). (2014). Reclams Lateinisches Zitate-Lexikon: Reclams Universal-Bibliothek. Reclam Verlag.
- Kendler, K. S., Davis, C. G., & Kessler, R. C. (1997). The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. *The British Journal of Psychiatry*, 170(6), 541-548.
- Kennerley, S. W.; Walton, M. E.; Behrens, T. E.; Buckley, M. J.; Rushworth, M. F. (2006): Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. In: *Nature neuroscience* 9 (7), S. 940–947. DOI: 10.1038/nn1724.
- Kim, Dong-Youl; Yoo, Seung-Schik; Tegethoff, Marion; Meinschmidt, Gunther; Lee, Jong-Hwan (2015): The inclusion of functional connectivity information into fMRI-based neurofeedback improves its efficacy in the reduction of cigarette cravings. In: *Journal of cognitive neuroscience* 27 (8), S. 1552–1572. DOI: 10.1162/jocn_a_00802.
- Kim, Sunjung; Birbaumer, Niels (2014): Real-time functional MRI neurofeedback: a tool for psychiatry. In: *Current opinion in psychiatry* 27 (5), S. 332–336. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000087.
- Kirsch, Martina; Gruber, Isabella; Ruf, Matthias; Kiefer, Falk; Kirsch, Peter (2015): Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback can reduce striatal cue-reactivity to alcohol stimuli. In: *Addiction biology* 21 (4), S. 982–992. DOI: 10.1111/adb.12278.
- Koike, H.; Sobue, G. (2006): Alcoholic neuropathy. In: *Current opinion in neurology* 19 (5), S. 481–486. DOI: 10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb.
- Koller, G., Zill, P., Rujescu, D., Ridinger, M., Pogarell, O., Fehr, C., ... & Preuss, U. W. (2012). Possible Association Between OPRM1 Genetic Variance at the 118 Locus and Alcohol Dependence in a Large Treatment Sample: Relationship to Alcohol Dependence Symptoms. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(7), 1230-1236.
- Koob, G. F. (2009): Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. In: *Pharmacopsychiatry* 42 Suppl 1, S32-41. DOI: 10.1055/s-0029-1216356.
- Koob, George F.; Ahmed, Serge H.; Boutrel, Benjamin; Chen, Scott A.; Kenny, Paul J.; Markou, Athina et al. (2004): Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 27 (8), S. 739–749. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2003.11.007.
- Koob, George F.; Volkow, Nora D. (2010): Neurocircuitry of addiction. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35 (1), S. 217–238. DOI: 10.1038/npp.2009.110.

- Koralek, Aaron C.; Jin, Xin; Long, John D. 2nd; Costa, Rui M.; Carmena, Jose M. (2012): Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills. In: *Nature* 483 (7389), S. 331–335. DOI: 10.1038/nature10845.
- Kotchoubey, B.; Strehl, U.; Uhlmann, C.; Holzapfel, S.; König, M.; Froscher, W. et al. (2001): Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. In: *Epilepsia* 42 (3), S. 406–416.
- Koush, Yury; Rosa, Maria Joao; Robineau, Fabien; Heinen, Klaartje; W Rieger, Sebastian; Weiskopf, Nikolaus et al. (2013): Connectivity-based neurofeedback: dynamic causal modeling for real-time fMRI. In: *NeuroImage* 81, S. 422–430. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.010.
- Koush, Yury; Zvyagintsev, Mikhail; Dyck, Miriam; Mathiak, Krystyna A.; Mathiak, Klaus (2012): Signal quality and Bayesian signal processing in neurofeedback based on real-time fMRI. In: *NeuroImage* 59 (1), S. 478–489. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.076.
- Krampe, H.; Ehrenreich, H. (2010): Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. In: *Current pharmaceutical design* 16 (19), S. 2076–2090.
- Kumar K, Sunil; Challam, Rimiki; J, Naveen; Singh, W. Jatishwor (2014): Marchiafava - big-nami disease: a case report. In: *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 8 (8), RD01-2. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8377.4668.
- Kuntz, B., Lange, C., & Lampert, T. (2015). Alkoholkonsum bei Jugendlichen-Aktuelle Ergebnisse und Trends.
- Lampert, T.; Kuntz, B. (2014): Tobacco and alcohol consumption among 11- to 17-year-old adolescents: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (7), S. 830–839. DOI: 10.1007/s00103-014-1982-8.
- Larimer, M. E., & Palmer, R. S. (1999). Relapse prevention: An overview of Marlatt's cognitive-behavioral model. *Alcohol research and Health*, 23(2), 151-160.
- Laux, L., et al. (1981). "STAI." Das State-Trait-Angstinventar. Beltz Testgesellschaft Weinheim.
- Laux, G., & Möller, H. J. (2011). *Memorix Psychiatrie und Psychotherapie*. Georg Thieme Verlag.
- Lee, Jong-Hwan; Kim, Junghoe; Yoo, Seung-Schik (2012): Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks. In: *Neuroscience research* 72 (4), S. 347–354. DOI: 10.1016/j.neures.2012.01.002.
- Lee, Sangkyun; Ruiz, Sergio; Caria, Andrea; Veit, Ralf; Birbaumer, Niels; Sitaram, Ranganatha (2011): Detection of cerebral reorganization induced by real-time fMRI feedback training of insula activation: a multivariate investigation. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 25 (3), S. 259–267. DOI: 10.1177/1545968310385128.
- Lesch, O. M., & Walter, H. (2009). *Alkohol und Tabak*. SpringerWienNewYork, Wien.
- Levin, J. M.; Frederick, Bde B.; Ross, M. H.; Fox, J. F.; Rosenberg, H. L. von; Kaufman, M. J. et al. (2001): Influence of baseline hematocrit and hemodilution on BOLD fMRI activation. In: *Magnetic resonance imaging* 19 (8), S. 1055–1062.

- Li, T. K. (2000): Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. In: *Journal of studies on alcohol* 61 (1), S. 5–12.
- Li, Ting; Luo, Qingming; Gong, Hui (2010): Gender-specific hemodynamics in prefrontal cortex during a verbal working memory task by near-infrared spectroscopy. In: *Behavioural brain research* 209 (1), S. 148–153. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.033.
- Li, Xingbao; Hartwell, Karen J.; Borckardt, Jeffery; Prisciandaro, James J.; Saladin, Michael E.; Morgan, Paul S. et al. (2013): Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. In: *Addiction biology* 18 (4), S. 739–748. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x.
- Lieberman, J. A.; Bowers, M. B., JR (1990): Substance abuse comorbidity in schizophrenia: editors' introduction. In: *Schizophrenia bulletin* 16 (1), S. 29–30.
- Linden, D. E.J. (2014): Neurofeedback and networks of depression. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 16 (1), S. 103–112.
- Linden, David E. J.; Habes, Isabelle; Johnston, Stephen J.; Linden, Stefanie; Tatineni, Ranjit; Subramanian, Leena et al. (2012): Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. In: *PloS one* 7 (6), e38115. DOI: 10.1371/journal.pone.0038115.
- Logothetis, N. K.; Pauls, J.; Augath, M.; Trinath, T.; Oeltermann, A. (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. In: *Nature* 412 (6843), S. 150–157. DOI: 10.1038/35084005.
- Maccioni, P.; Serra, S.; Vacca, G.; Orru, A.; Pes, D.; Agabio, R. et al. (2005): Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. In: *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 36 (3), S. 161–168. DOI: 10.1016/j.alcohol.2005.08.003.
- Maezawa, Y.; Yamauchi, M.; Toda, G.; Suzuki, H.; Sakurai, S. (1995): Alcohol-metabolizing enzyme polymorphisms and alcoholism in Japan. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 19 (4), S. 951–954.
- Malzahn, K. (2015): Impulsivität und Suchtrisiken: Ein systematischer Review der empirischen Forschungsliteratur. Bachelorarbeit, FernUniversität zu Hagen
- Mann, K. (2014). Verhaltenssuchte. Grundlagen, Diagnostik. Therapie, Prävention. Berlin/Heidelberg.
- Mann, Karl; Hoch, Eva; Batra, Anil (2016): S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mann, K. and K. Ackermann (2000). "Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale." *SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice* 46(2): 90-100.
- Marlatt, G. A., & Gordon, J. R. (1985). Relapse prevention: A self-control strategy for the maintenance of behavior change. New York: Guilford, 85-101.
- Marlatt, G. Alan (1990): Cue exposure and relapse prevention in the treatment of addictive behaviors. In: *Addictive Behaviors* 15 (4), S. 395–399. DOI: 10.1016/0306-4603(90)90048-3.

- Martinez, D.; Gil, R.; Slifstein, M.; Hwang; Huang, Y.; Perez, A. et al. (2005): Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. In: *Biological psychiatry* 58 (10), S. 779–786. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.04.044.
- Mathiak, K.; Posse, S. (2001): Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time. In: *Magnetic resonance in medicine* 45 (1), S. 167–171.
- Mathiak, Krystyna A.; Alawi, Eliza M.; Koush, Yury; Dyck, Miriam; Cordes, Julia S.; Gaber, Tilman J. et al. (2015): Social reward improves the voluntary control over localized brain activity in fMRI-based neurofeedback training. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 136. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00136.
- Mathiak, Krystyna A.; Koush, Yury; Dyck, Miriam; Gaber, Tilman J.; Alawi, Eliza; Zepf, Florian D. et al. (2010): Social reinforcement can regulate localized brain activity. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 260 Suppl 2, S132-6. DOI: 10.1007/s00406-010-0135-9.
- McCaig, R. Graeme; Dixon, Matt; Keramatian, Kamyar; Liu, Irene; Christoff, Kalina (2011): Improved modulation of rostral lateral prefrontal cortex using real-time fMRI training and meta-cognitive awareness. In: *NeuroImage* 55 (3), S. 1298–1305. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.016.
- Missel, P., Koch, A., Arens, J., Funke, W., Köhler, J., Lange, N., ... & Hoch, E. (2015). Entwöhnungsbehandlung und andere Formen der Postakutbehandlung. S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“. AWMF, Düsseldorf, S. 288.
- Monterosso, JR; Flannery, B. A.; Pettinati, H. M.; Oslin, D. W.; Rukstalis, M.; O'Brien, C. P.; Volpicelli, JR (2001): Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. In: *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* 10 (3), S. 258–268.
- Monti, P. M., Rohsenow, D. J., Hutchison, K. E., Swift, R. M., Mueller, T. I., Colby, S. M., ... & Abrams, D. B. (1999). Naltrexone's effect on cue-elicited craving among alcoholics in treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(8), 1386-1394.
- Monti, P. M., Rohsenow, D. J., Swift, R. M., Gulliver, S. B., Colby, S. M., Mueller, T. I., ... & Asher, M. K. (2001). Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(11), 1634-1647.
- Myers, David G.; Hoppe-Graff, Siegfried; Keller, Barbara (2014): *Psychologie*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-40782-6>.
- Myrick, H.; Anton, R. F.; Li, X.; Henderson, S.; Drobos, D.; Voronin, K.; George, M. S. (2004): Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (2), S. 393–402. DOI: 10.1038/sj.npp.1300295.
- Myrick, Hugh; Li, Xingbao; Randall, Patrick K.; Henderson, Scott; Voronin, Konstantin; Anton, Raymond F. (2010): The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 30 (4), S. 365–372. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181e75cff.

- Nader, M. A.; Morgan, D.; Gage, H. D.; Nader, S. H.; Calhoun, T. L.; Buchheimer, N. et al. (2006): PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. In: *Nature neuroscience* 9 (8), S. 1050–1056. DOI: 10.1038/nn1737.
- Nagy, Jozsef (2008): Alcohol related changes in regulation of NMDA receptor functions. In: *Current neuropharmacology* 6 (1), S. 39–54. DOI: 10.2174/157015908783769662.
- Naqvi, Nasir H.; Rudrauf, David; Damasio, Hanna; Bechara, Antoine (2007): Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. In: *Science (New York, N.Y.)* 315 (5811), S. 531–534. DOI: 10.1126/science.1135926.
- Nestoriuc, Yvonne; Martin, Alexandra; Rief, Winfried; Andrasik, Frank (2008): Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. In: *Applied psychophysiology and biofeedback* 33 (3), S. 125–140. DOI: 10.1007/s10484-008-9060-3.
- Ninaus, Manuel; Kober, Silvia E.; Witte, Matthias; Koschutnig, Karl; Stangl, Matthias; Neuper, Christa; Wood, Guilherme (2013): Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training. In: *Frontiers in human neuroscience* 7, S. 914. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00914.
- Oberman, L., & Pascual-Leone, A. (2013). Changes in plasticity across the lifespan: cause of disease and target for intervention. In *Progress in brain research* (Vol. 207, pp. 91-120). Elsevier.
- Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (24), S. 9868–9872.
- Oldham, Mark A.; Ivkovic, Ana (2012): Pellagrous encephalopathy presenting as alcohol withdrawal delirium: a case series and literature review. In: *Addiction science & clinical practice* 7, S. 12. DOI: 10.1186/1940-0640-7-12.
- Pabst, A., Kraus, L., Gomes de Matos, E., & Piontek, D. (2013). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012 [Substance use and substance use disorders in Germany in 2012]. *Sucht*, 59, 321–331.
- Paret, Christian; Kluetsch, Rosemarie; Ruf, Matthias; Demirakca, Traute; Hoesterey, Steffen; Ende, Gabriele; Schmahl, Christian (2014): Down-regulation of amygdala activation with real-time fMRI neurofeedback in a healthy female sample. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 8, S. 299. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00299.
- Paret, Christian; Ruf, Matthias; Gerchen, Martin Fungisai; Kluetsch, Rosemarie; Demirakca, Traute; Jungkunz, Martin et al. (2016): fMRI neurofeedback of amygdala response to aversive stimuli enhances prefrontal-limbic brain connectivity. In: *NeuroImage* 125, S. 182–188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.027.
- Park, M. S.; Sohn, J. H.; Suk, J. A.; Kim, S. H.; Sohn, S.; Sparacio, R. (2007): Brain substrates of craving to alcohol cues in subjects with alcohol use disorder. In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 42 (5), S. 417–422. DOI: 10.1093/alcalc/agl117.
- Parkin, D. M. (2011): 3. Cancers attributable to consumption of alcohol in the UK in 2010. In: *British journal of cancer* 105 Suppl 2, S14-8. DOI: 10.1038/bjc.2011.476.
- Parvaz, Muhammad A.; Moeller, Scott J.; Goldstein, Rita Z. (2016): Incubation of Cue-Induced Craving in Adults Addicted to Cocaine Measured by Electroencephalography. In: *JAMA psychiatry*. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2181.

- Patton, J. H.; Stanford, M. S.; Barratt, E. S. (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. In: *Journal of clinical psychology* 51 (6), S. 768–774.
- Pearce, J. M. (2008): Wernicke-Korsakoff encephalopathy. In: *European neurology* 59 (1-2), S. 101–104. DOI: 10.1159/000109580.
- Peeters, Frenk; Oehlen, Mare; Ronner, Jacco; van Os, Jim; Lousberg, Richel (2014): Neurofeedback as a treatment for major depressive disorder--a pilot study. In: *PloS one* 9 (3), e91837. DOI: 10.1371/journal.pone.0091837.
- Peters, Y. M.; O'Donnell, P.; Carelli, R. M. (2005): Prefrontal cortical cell firing during maintenance, extinction, and reinstatement of goal-directed behavior for natural reward. In: *Synapse (New York, N.Y.)* 56 (2), S. 74–83. DOI: 10.1002/syn.20129.
- Pezzilli, Raffaele; Morselli-Labate, Antonio M. (2009): Alcoholic pancreatitis: pathogenesis, incidence and treatment with special reference to the associated pain. In: *International journal of environmental research and public health* 6 (11), S. 2763–2782. DOI: 10.3390/ijerph6112763.
- Pöldinger, W.; Calanchini, B.; Schwarz, W. (1991): A Functional-Dimensional Approach to Depression: Serotonin Deficiency as a Target Syndrome in a Comparison of 5-Hydroxytryptophan and Fluvoxamine. In: *Psychopathology* 24 (2), S. 53–81. DOI: 10.1159/000284698.
- Posse, Stefan; Ackley, Elena; Mutihac, Radu; Rick, Jochen; Shane, Matthew; Murray-Krezan, Cristina et al. (2012): Enhancement of temporal resolution and BOLD sensitivity in real-time fMRI using multi-slab echo-volumar imaging. In: *NeuroImage* 61 (1), S. 115–130. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.059.
- Posse, Stefan; Fitzgerald, Daniel; Gao, Kunxiu; Habel, Ute; Rosenberg, David; Moore, Gregory J.; Schneider, Frank (2003): Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. In: *NeuroImage* 18 (3), S. 760–768. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00004-1.
- Posse, Stefan; Shen, Zhou; Kiselev, Valerij; Kemna, Lars J. (2003): Single-shot T2* mapping with 3D compensation of local susceptibility gradients in multiple regions. In: *NeuroImage* 18 (2), S. 390–400. DOI: 10.1016/S1053-8119(02)00016-2.
- Preedy, V. R.; Adachi, J.; Ueno, Y.; Ahmed, S.; Mantle, D.; Mullatti, N. et al. (2001): Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. In: *European journal of neurology* 8 (6), S. 677–687.
- PREEDY, V. R., & PETERS, T. J. (1990). Alcohol and skeletal muscle disease. *Alcohol and Alcoholism*, 25(2-3), 177-187.
- Providencia, R. (2006): Cardiovascular protection from alcoholic drinks: scientific basis of the French Paradox. In: *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 25 (11), S. 1043–1058.
- Radley, J. J.; Arias, C. M.; Sawchenko, P. E. (2006): Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (50), S. 12967–12976. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4297-06.2006.

- Rana, M., Varan, A. Q., Davoudi, A., Cohen, R. A., Sitaram, R., & Ebner, N. C. (2016). Real-time fMRI in neuroscience research and its use in studying the aging brain. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 239.
- Rance, Mariela; Ruttorf, Michaela; Nees, Frauke; Schad, Lothar Rudi; Flor, Herta (2014): Real time fMRI feedback of the anterior cingulate and posterior insular cortex in the processing of pain. In: *Human brain mapping* 35 (12), S. 5784–5798. DOI: 10.1002/hbm.22585.
- Regier, D. A.; Farmer, M. E.; Rae, D. S.; Locke, B. Z.; Keith, S. J.; Judd, L. L.; Goodwin, F. K. (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. In: *JAMA* 264 (19), S. 2511–2518.
- Rincon-Hoyos, H. G., Castillo, A., & Prada, S. I. (2016). Alcohol use disorders and psychiatric diseases in Colombia. *Colombia Médica*, 47(1), 31-37.
- Robinson, T. E.; Berridge, K. C. (1993): The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. In: *Brain research. Brain research reviews* 18 (3), S. 247–291.
- Rota, Giuseppina; Handjaras, Giacomo; Sitaram, Ranganatha; Birbaumer, Niels; Dogil, Grzegorz (2011): Reorganization of functional and effective connectivity during real-time fMRI-BCI modulation of prosody processing. In: *Brain and language* 117 (3), S. 123–132. DOI: 10.1016/j.bandl.2010.07.008.
- Rota, Giuseppina; Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Erb, Michael; Weiskopf, Nikolaus; Dogil, Grzegorz; Birbaumer, Niels (2009): Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. In: *Human brain mapping* 30 (5), S. 1605–1614. DOI: 10.1002/hbm.20621.
- Rubio, G.; Ponce, G.; Rodriguez-Jimenez, R.; Jimenez-Arriero, M. A.; Hoenicka, J.; Palomo, T. (2005): Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone? In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 40 (3), S. 227–233. DOI: 10.1093/alcalc/agh151.
- Ruiz, Sergio; Birbaumer, Niels; Sitaram, Ranganatha (2013): Abnormal Neural Connectivity in Schizophrenia and fMRI-Brain-Computer Interface as a Potential Therapeutic Approach. In: *Frontiers in psychiatry* 4, S. 17. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00017.
- Ruiz, Sergio; Buyukturkoglu, Korhan; Rana, Mohit; Birbaumer, Niels; Sitaram, Ranganatha (2014): Real-time fMRI brain computer interfaces: self-regulation of single brain regions to networks. In: *Biological psychology* 95, S. 4–20. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.04.010.
- Ruiz, S., Lee, S., Soekadar, S. R., Caria, A., Veit, R., Kircher, T., et al. (2011). Acquired selfcontrol of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 34(1), 200-212. doi: 10.1002/hbm.21427
- Sacchet, Matthew D.; Mellinger, Jurgen; Sitaram, Ranganatha; Braun, Christoph; Birbaumer, Niels; Fetz, Eberhard (2012): Volitional control of neuromagnetic coherence. In: *Frontiers in neuroscience* 6, S. 189. DOI: 10.3389/fnins.2012.00189.

- Saxby, E.; Peniston, E. G. (1995): Alpha-theta brainwave neurofeedback training: an effective treatment for male and female alcoholics with depressive symptoms. In: *Journal of clinical psychology* 51 (5), S. 685–693.
- Schäfer, M., Wodarz, N., Bonnet, U., Hermann, D., Schröder, W., Reymann, G., ... & Hoch, E. (2015). Körperliche Entgiftung. S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“. AWMF, Düsseldorf, S. 68-73.
- Scharnowski, Frank; Hutton, Chloe; Josephs, Oliver; Weiskopf, Nikolaus; Rees, Geraint (2012): Improving visual perception through neurofeedback. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (49), S. 17830–17841. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6334-11.2012.
- Scharnowski, Frank; Veit, Ralf; Zopf, Regine; Studer, Petra; Bock, Simon; Diedrichsen, Jorn et al. (2015): Manipulating motor performance and memory through real-time fMRI neurofeedback. In: *Biological psychology* 108, S. 85–97. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2015.03.009.
- Scheinost, D.; Stoica, T.; Saksa, J.; Papademetris, X.; Constable, R. T.; Pittenger, C.; Hampson, M. (2013): Orbitofrontal cortex neurofeedback produces lasting changes in contamination anxiety and resting-state connectivity. In: *Translational psychiatry* 3, e250. DOI: 10.1038/tp.2013.24.
- Schmidt, Tino; Henrich, Dietmar (2012): Patient Adaptive Neurofeedback for ADHD Therapy. In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 57 (SI-1 Track-F). DOI: 10.1515/bmt-2012-4444.
- Schmidt, K. H., & Metzler, P. (1992). Wortschatztest: WST: Beltz.
- Schneider, F., Elbert, T., Heimann, H., Welker, A., Stetter, F., Mattes, R., ... & Mann, K. (1993). Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: alcohol dependency. Biofeedback and self-regulation, 18(1), 23-32.
- Schneider, & Fink. (2013). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie (Schneider, F. u. F., Gereon R. (Hrsg.) Hrsg. 2. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Schuckit, M. A. (2006). Drug and alcohol abuse: A clinical guide to diagnosis and treatment. Springer Science & Business Media.
- Schwenkmezger, P. and V. Hodapp (1991). "[A questionnaire for assessing anger and expression of anger]." *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother* 39(1): 63-68.
- Seneca, L. (1984). Annaeus: Ad Lucilium Epistulae Morales (An Lucilius. Briefe über Ethik). Philosophische Schriften, lateinisch-deutsch, übersetzt, eingeleitet und mit Anmerkungen versehen von Manfred Rosenbach, Sonderausgabe, 3.
- Seo, D.; Sinha, R. (2015): Neuroplasticity and Predictors of Alcohol Recovery. In: *Alcohol Research: Current Reviews* 37 (1), S. 143–152.
- Seo D, Sinha R. Prefrontal limbic-striatal circuits and alcohol addiction in humans. In: Noronha AB, Cui C, Harris A, Crabbe JC, editors. Neurobiology of Alcohol Dependence. London: Academic Press, Elsevier Science; 2014. pp. 49–59.
- Shen, J.; Zhang, G.; Yao, L.; Zhao, X. (2015): Real-time fMRI training-induced changes in regional connectivity mediating verbal working memory behavioral performance. In: *Neuroscience* 289, S. 144–152. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.071.

- Sherlin, Leslie H.; Arns, Martijn; Lubar, Joel; Heinrich, Hartmut; Kerson, Cynthia; Strehl, Ute; Serman, M. Barry (2011): Neurofeedback and Basic Learning Theory. Implications for Research and Practice. In: *Journal of Neurotherapy* 15 (4), S. 292–304. DOI: 10.1080/10874208.2011.623089.
- Sherwood, M. S., Kane, J. H., Weisend, M. P., & Parker, J. G. (2016). Enhanced control of dorsolateral prefrontal cortex neurophysiology with real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) neurofeedback training and working memory practice. *Neuroimage*, 124, 214-223.
- Shibata, Kazuhisa; Watanabe, Takeo; Sasaki, Yuka; Kawato, Mitsuo (2011): Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. In: *Science (New York, N.Y.)* 334 (6061), S. 1413–1415. DOI: 10.1126/science.1212003.
- Singer, Manfred V.; Batra, Anil; Mann, Karl (Hg.) (2011): Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen: 87 Tabellen. Unter Mitarbeit von Peter Feick. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Sinha, Rajita (2008): Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1141, S. 105–130. DOI: 10.1196/annals.1441.030.
- Sinha, Rajita; Fox, Helen C.; Hong, Kwangik A.; Bergquist, Keri; Bhagwagar, Zubin; Siedlarz, Kristen M. (2009): Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34 (5), S. 1198–1208. DOI: 10.1038/npp.2008.78.
- Sitaram, Ranganatha; Veit, Ralf; Stevens, Birte; Caria, Andrea; Gerloff, Christian; Birbaumer, Niels; Hummel, Friedhelm (2012): Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time FMRI and TMS study. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (3), S. 256–265. DOI: 10.1177/1545968311418345.
- Soyka, M.; Albus, M.; Kathmann, N.; Finelli, A.; Hofstetter, S.; Holzbach, R. et al. (1993): Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 242 (6), S. 362–372.
- Serman, M. B.; CLEMENTE, C. D. (1962): Forebrain inhibitory mechanisms. Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. In: *Experimental neurology* 6 (2), S. 91–102. DOI: 10.1016/0014-4886(62)90080-8.
- Serman, M. B.; Friar, L. (1972): Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 33 (1), S. 89–95.
- Stermer, E. (2002): Alcohol consumption and the gastrointestinal tract. In: *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 4 (3), S. 200–202.
- Stoeckel, L. E.; Garrison, K. A.; Ghosh, S.; Wighton, P.; Hanlon, C. A.; Gilman, J. M. et al. (2014): Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. In: *NeuroImage. Clinical* 5, S. 245–255. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.07.002.
- Stubberud, Anker; Varkey, Emma; McCrory, Douglas C.; Pedersen, Sindre Andre; Linde, Mattias (2016): Biofeedback as Prophylaxis for Pediatric Migraine: A Meta-analysis. In: *Pediatrics* 138 (2). DOI: 10.1542/peds.2016-0675.

- Subramanian, Leena; Hindle, John V.; Johnston, Stephen; Roberts, Mark V.; Husain, Masud; Goebel, Rainer; Linden, David (2011): Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (45), S. 16309–16317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011.
- Suchankova, P., Yan, J., Schwandt, M. L., Stangl, B. L., Caparelli, E. C., Momenan, R., ... & Lopez, M. F. (2015). The glucagon-like peptide-1 receptor as a potential treatment target in alcohol use disorder: evidence from human genetic association studies and a mouse model of alcohol dependence. *Translational psychiatry*, 5(6), e583.
- Sullivan, Edith V.; Fama, Rosemary (2012): Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome revisited. In: *Neuropsychology review* 22 (2), S. 69–71. DOI: 10.1007/s11065-012-9205-2.
- Sulzer, J.; Haller, S.; Scharnowski, F.; Weiskopf, N.; Birbaumer, N.; Blefari, M. L. et al. (2013): Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. In: *NeuroImage* 76, S. 386–399. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.033.
- Sulzer, James; Sitaram, Ranganatha; Blefari, Maria Laura; Kollias, Spyros; Birbaumer, Niels; Stephan, Klaas Enno et al. (2013): Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. In: *NeuroImage* 75C, S. 176–184. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.041.
- Tan, G.; Thornby, J.; Hammond, D. C.; Strehl, U.; Canady, B.; Arnemann, K.; Kaiser, D. A. (2009): Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. In: *Clinical EEG and neuroscience* 40 (3), S. 173–179.
- Thesen, S.; Heid, O.; Mueller, E.; Schad, L. R. (2000): Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI. In: *Magnetic resonance in medicine* 44 (3), S. 457–465.
- Thibault, Robert T.; Lifshitz, Michael; Birbaumer, Niels; Raz, Amir (2015): Neurofeedback, Self-Regulation, and Brain Imaging: Clinical Science and Fad in the Service of Mental Disorders. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 84 (4), S. 193–207. DOI: 10.1159/000371714.
- Thibault, Robert T.; Lifshitz, Michael; Raz, Amir (2016): The self-regulating brain and neurofeedback: Experimental science and clinical promise. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 74, S. 247–261. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.10.024.
- Thulborn, K. R.; Waterton, J. C.; Matthews, P. M.; Radda, G. K. (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. In: *Biochimica et biophysica acta* 714 (2), S. 265–270.
- Tonelo, David; Providencia, Rui; Goncalves, Lino (2013): Holiday heart syndrome revisited after 34 years. In: *Arquivos brasileiros de cardiologia* 101 (2), S. 183–189. DOI: 10.5935/abc.20130153.
- Tremblay, L.; Schultz, W. (1999): Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. In: *Nature* 398 (6729), S. 704–708. DOI: 10.1038/19525.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier, Urban&FischerVerlag.

- Trifilieff, Pierre; Martinez, Diana (2014): Blunted dopamine release as a biomarker for vulnerability for substance use disorders. In: *Biological psychiatry* 76 (1), S. 4–5. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.04.017.
- van de Ville, Dimitri; Jhooti, Permi; Haas, Tanja; Kopel, Rotem; Lovblad, Karl-Olof; Scheffler, Klaus; Haller, Sven (2012): Recovery of the default mode network after demanding neurofeedback training occurs in spatio-temporally segregated subnetworks. In: *NeuroImage* 63 (4), S. 1775–1781. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.061.
- Van den Brink, W., Sørensen, P., Torup, L., Mann, K., Gual, A., & SENSE Study Group. (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 28(8), 733-744.
- van Dongen-Boomsma, Martine; Vollebregt, Madelon A.; Slaats-Willems, Dorine; Buitelaar, Jan K. (2013): A randomized placebo-controlled trial of electroencephalographic (EEG) neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 74 (8), S. 821–827. DOI: 10.4088/JCP.12m08321.
- Veit, R., Singh, V., Sitaram, R., Caria, A., Rauss, K., & Birbaumer, N. (2011). Using real-time fMRI to learn voluntary regulation of the anterior insula in the presence of threat-related stimuli. *Social cognitive and affective neuroscience*, 7(6), 623-634.
- Volkow, N. D.; Wang, G. J.; Maynard, L.; Fowler, J. S.; Jayne, B.; Telang, F. et al. (2002): Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. In: *Psychiatry research* 116 (3), S. 163–172.
- Volkow, Nora D.; Fowler, Joanna S. (2000): Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. In: *Cereb. Cortex* 10 (3), S. 318–325. DOI: 10.1093/cercor/10.3.318.
- Vollstädt-Klein, S., Kobiella, A., Bühler, M., Graf, C., Fehr, C., Mann, K., et al. (2011). Severity of dependence modulates smokers' neuronal cue reactivity and cigarette craving elicited by tobacco advertisement. *Addiction Biology*, 16(1), 166-175. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00207.x
- Walitzer, K. S., Deffenbacher, J. L., & Shyhalla, K. (2015). Alcohol-adapted anger management treatment: A randomized controlled trial of an innovative therapy for alcohol dependence. *Journal of substance abuse treatment*, 59, 83-93.
- Walter, M.; Dursteler, K. M.; Petitjean, S. A.; Wiesbeck, G. A.; Euler, S.; Sollberger, D. et al. (2015): Psychosocial Treatment of Addictive Disorders--An Overview of Psychotherapeutic Options and their Efficacy. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 83 (4), S. 201–210. DOI: 10.1055/s-0034-1399338.
- Wannamethee, G.; Shaper, A. G. (1992): Alcohol and sudden cardiac death. In: *British heart journal* 68 (5), S. 443–448.
- Weiskopf, N.; Mathiak, K.; Bock, S. W.; Scharnowski, F.; Veit, R.; Grodd, W. et al. (2004): Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 51 (6), S. 966–970. DOI: 10.1109/TBME.2004.827063.

- Weiskopf, N.; Sitaram, R.; Josephs, O.; Veit, R.; Scharnowski, F.; Goebel, R. et al. (2007): Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. In: *Magnetic resonance imaging* 25 (6), S. 989–1003. DOI: 10.1016/j.mri.2007.02.007.
- Weiskopf, Nikolaus (2012): Real-time fMRI and its application to neurofeedback. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 682–692. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.009.
- Weiskopf, Nikolaus; Klose, Uwe; Birbaumer, Niels; Mathiak, Klaus (2005): Single-shot compensation of image distortions and BOLD contrast optimization using multi-echo EPI for real-time fMRI. In: *NeuroImage* 24 (4), S. 1068–1079. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.012.
- Weiskopf, Nikolaus; Scharnowski, Frank; Veit, Ralf; Goebel, Rainer; Birbaumer, Niels; Mathiak, Klaus (2004): Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). In: *Journal of physiology, Paris* 98 (4-6), S. 357–373. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2005.09.019.
- Weiskopf, Nikolaus; Veit, Ralf; Erb, Michael; Mathiak, Klaus; Grodd, Wolfgang; Goebel, Rainer; Birbaumer, Niels (2003): Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). Methodology and exemplary data. In: *NeuroImage* 19 (3), S. 577–586. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00145-9.
- Williams, Tim M.; Davies, Simon J. C.; Taylor, Lindsay G.; Daghli, Mark R. C.; Hammers, Alexander; Brooks, David J. et al. (2009): Brain opioid receptor binding in early abstinence from alcohol dependence and relationship to craving: an 11C-diprenorphine PET study. In: *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 19 (10), S. 740–748. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.06.007.
- Winslow BT, Onysko M, Hebert M. Medications for alcohol use disorder. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):457–465.
- Wrase, J.; Grusser, S. M.; Klein, S.; Diener, C.; Hermann, D.; Flor, H. et al. (2002): Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. In: *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 17 (5), S. 287–291.
- Wrase, J.; Schlagenhauf, F.; Kienast, T.; Wustenberg, T.; Bermanpohl, F.; Kahnt, T. et al. (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. In: *NeuroImage* 35 (2), S. 787–794. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.043.
- Wrase, Jana; Makris, Nicos; Braus, Dieter F.; Mann, Karl; Smolka, Michael N.; Kennedy, David N. et al. (2008): Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. In: *The American journal of psychiatry* 165 (9), S. 1179–1184. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07121877.
- Yoo, S. S.; Jolesz, F. A. (2002): Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. In: *Neuroreport* 13 (11), S. 1377–1381.
- Yoo, Seung-Schik; Lee, Jong-Hwan; O'Leary, Heather; Panych, Lawrence P.; Jolesz, Ferenc A. (2008): Neurofeedback fMRI-mediated learning and consolidation of regional brain activation during motor imagery. In: *International journal of imaging systems and technology* 18 (1), S. 69–78. DOI: 10.1002/ima.20139.

- Young, Kimberly D.; Zotev, Vadim; Phillips, Raquel; Misaki, Masaya; Yuan, Han; Drevets, Wayne C.; Bodurka, Jerzy (2014): Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. In: *PloS one* 9 (2), e88785. DOI: 10.1371/journal.pone.0088785.
- Zaitsev, M.; Hennig, J.; Speck, O. (2004): Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction. In: *Magnetic resonance in medicine* 52 (5), S. 1156–1166. DOI: 10.1002/mrm.20261.
- Zborowski, Maciej; Oстера, Graciela R.; Moore, Lee R.; Milliron, Sarah; Chalmers, Jeffrey J.; Schechter, Alan N. (2003): Red Blood Cell Magnetophoresis. In: *Biophysical Journal* 84 (4), S. 2638–2645. DOI: 10.1016/S0006-3495(03)75069-3.
- Zhang, Qiushi; Zhang, Gaoyan; Yao, Li; Zhao, Xiaojie (2015): Impact of real-time fMRI working memory feedback training on the interactions between three core brain networks. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 244. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00244.
- Zhang, G., Yao, L., Zhang, H., Long, Z., & Zhao, X. (2013). Improved working memory performance through self-regulation of dorsal lateral prefrontal cortex activation using real-time fMRI. *PloS one*, 8(8), e73735.
- Zich, C., Debener, S., De Vos, M., Frerichs, S., Maurer, S., & Kranczioch, C. (2015). Lateralization patterns of covert but not overt movements change with age: An EEG neurofeedback study. *Neuroimage*, 116, 80-91.
- Zich, C., Debener, S., Thoene, A. K., Chen, L. C., & Kranczioch, C. (2017). Simultaneous EEG-fNIRS reveals how age and feedback affect motor imagery signatures. *Neurobiology of aging*, 49, 183-197.
- Zilverstand, Anna; Sorger, Bettina; Sarkheil, Pegah; Goebel, Rainer (2015): fMRI neurofeedback facilitates anxiety regulation in females with spider phobia. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 148. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00148.
- Zotev, Vadim; Krueger, Frank; Phillips, Raquel; Alvarez, Ruben P.; Simmons, W. Kyle; Bellgowan, Patrick et al. (2011): Self-regulation of amygdala activation using real-time fMRI neurofeedback. In: *PloS one* 6 (9), e24522. DOI: 10.1371/journal.pone.0024522.
- Zotev, Vadim; Phillips, Raquel; Yuan, Han; Misaki, Masaya; Bodurka, Jerzy (2014): Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. In: *NeuroImage* 85 Pt 3, S. 985–995. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1:	Anzahl der Rückfälle bei Real-und Sham-Probanden nach drei, sechs und zwölf Monate	27
Tabelle 4-1:	Übersicht über die relative Anzahl an aktivierter Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	41
Tabelle 4-2:	Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	41
Tabelle 4-3:	Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	43
Tabelle 4-4:	Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 1. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	43
Tabelle 4-5:	Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N=Anzahl an Probanden; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung.....	45
Tabelle 4-6:	Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (Roi) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhielten, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung.....	45
Tabelle 4-7:	Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N=Anzahl an Probanden; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung.....	47
Tabelle 4-8:	Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 2. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	47

Tabelle 4-9:	Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung 49
Tabelle 4-10:	Übersicht über die relative Anzahl an aktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung 49
Tabelle 4-11:	Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Real-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung 51
Tabelle 4-12:	Übersicht über die relative Anzahl an deaktivierten Voxel in den ausgewählten Zielregionen (ROI) bei alkoholabhängigen Patienten, die ein Sham-Neurofeedback erhalten haben, an Untersuchungstag 3. Loc = Localizer; NF = Neurofeedbackdurchgang; N = Anzahl an Probanden; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung 51
Tabelle 4-13:	BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei alkoholabhängigen Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 1 (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert= durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt 53
Tabelle 4-14:	BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 55
Tabelle 4-15:	BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (p(Bonf) < 0,0001; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; T-Max = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 57
Tabelle 4-16:	BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs

mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 1 ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 59

- Tabelle 4-17: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten und ersten Neurofeedbackdurchgangs bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 60
- Tabelle 4-18: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten vs. neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Durchgang bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 61
- Tabelle 4-19: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am 3. Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am 1. Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 62
- Tabelle 4-20: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am 3. Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Sham-Patienten ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,1600 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 64
- Tabelle 4-21: BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am dritten Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining, die nach zwölf Monaten nicht rückfällig wurden ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt..... 66

Tabelle 4-22:	BOLD-Reaktion bei der Präsentation von alkohol-assoziierten und neutralen Bildern beim Vergleich des dritten Neurofeedbacktrainings am dritten Untersuchungstag mit dem ersten Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedbacktraining, die nach zwölf Monaten rückfällig wurden ($p(\text{Bonf}) < 0,0001$; T: 5,160 – 8,000) Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; durchschnittlicher T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; maximaler T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel; Talairach-Koordinaten = Schwerpunkt.....	68
Tabelle 4-23:	Ergebnisse des Beck-Depressionsinventars bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	69
Tabelle 4-24:	Ergebnisse des Beck-Depressionsinventars bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	69
Tabelle 4-25:	Ergebnisse des State-Trait-Angstinventars (STAI X1 und STAI X2 bei Real-Probanden; N= Anzahl, M=Mittelwert; SD=Standardabweichung	70
Tabelle 4-26:	Ergebnisse des State-Trait-Angstinventars (STAI X1 und STAI X2 bei Sham-Probanden; N= Anzahl, M=Mittelwert; SD=Standardabweichung ..	71
Tabelle 4-27:	Ergebnisse des State-Trait-Ärger-Inventar (STAXI) bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	72
Tabelle 4-28:	Ergebnisse des State-Trait-Ärger-Inventar (STAXI) bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	73
Tabelle 4-29:	Ergebnisse des Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11) bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	74
Tabelle 4-30:	Ergebnisse des Barratt-Impulsivness-Scale (BIS-11) bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	75
Tabelle 4-31:	Ergebnisse des Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS) bei Real-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	75
Tabelle 4-32:	Ergebnisse des Obsessive-Compulsive-Disorder-Scale (OCDS) bei Sham-Probanden; N = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung	76

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1:	Schematische Darstellung der Datengewinnung	28
Abbildung 3-2:	Zeitlicher Ablauf der Untersuchung; Loc=Localizer; NF=Neurofeedbackdurchgang	29
Abbildung 3-3:	Ablauf der Bilderabfolge	30
Abbildung 3-4:	Neurofeedbacktraining.....	31
Abbildung 4-1:	Mittelwerte der relativen Anzahl an aktivierter Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 1 (T = 1,654 – 8,000).....	40
Abbildung 4-2:	Mittelwerte der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 1 (T = 1,654 – 8,000) .	42
Abbildung 4-3:	Mittelwerte der relativen Anzahl an aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 2 (T = 1,654 – 8,000).....	44
Abbildung 4-4:	Mittelwerte der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 2 (T = 1,654 – 8,000) .	46
Abbildung 4-5:	Mittelwerte der relativen Anzahl an positiv aktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 3 (T = 1,654 – 8,000) .	48
Abbildung 4-6:	Mittelwerte der relativen Anzahl an deaktivierten Voxel in der individuellen ROI bei Patienten mit Real-Neurofeedback und Sham-Neurofeedback im Vergleich an Untersuchungstag 3 (T = 1,654 – 8,000) .	50
Abbildung 4-7:	Vergleich des dritten Neurofeedbackdurchgangs mit dem ersten Neurofeedbackdurchgang bei alkoholabhängigen Patienten der Real-Gruppe an Untersuchungstag 1 (alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) (T = 5,160 – 8,000, p(Bonf) < 0,001); x = 44, y = 22; z = -1).....	53
Abbildung 4-8:	Vergleich drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) (T = 5,160 – 8,000, p(Bonf) < 0,0001; x = 0; y = -16; z = 22)	55
Abbildung 4-9:	Vergleich drittes Neurofeedback vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Real-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) (T = 5,160 – 8,000, p(Bonf) < 0,0001; x = -39, y = 23-; z = -1).	57
Abbildung 4-10:	Vergleich drittes Neurofeedbacktraining vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 1 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) (T = 5,160 – 8,000, p(Bonf) < 0,0001; x = 19; y = 10; z = -8).....	58

Abbildung 4-11: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 2 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 35$; $y = -80$; $z = 12$).....	59
Abbildung 4-12: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining vs. erstes Neurofeedbacktraining bei Patienten mit Sham-Neurofeedback an Untersuchungstag 3 (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = -34$; $y = 2$; $z = 4$).....	60
Abbildung 4-13: Vergleich drittes Neurofeedbacktraining am 3. Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am 1. Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedbacktraining (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 3$, $y = -17$; $z = 3$).....	62
Abbildung 4-14: Vergleich drittes Neurofeedback am 3. Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am 1. Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedback (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 37$ $y = 52$; $z = 5$).....	64
Abbildung 4-15: Vergleich drittes Neurofeedback am dritten Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Real-Neurofeedback, die innerhalb von zwölf Monaten nicht rückfällig wurden (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 42$; $y = 7$; $z = -3$).	65
Abbildung 4-16: Vergleich drittes Neurofeedback am dritten Untersuchungstag vs. erstes Neurofeedbacktraining am ersten Untersuchungstag bei Patienten mit Sham-Neurofeedback, die innerhalb von zwölf Monaten rückfällig wurden (jeweils alkohol-assoziierte vs. neutrale Bilder) ($T = 5,160 - 8,000$, $p(\text{Bonf}) < 0,0001$; $x = 28$; $y = 37$; $z = 32$).	67

10 Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
BA	Brodman Area
BDI	Beck Depressions Inventar
BIS	Barrett Impulsiveness Scale
BOLD	blood oxygen level dependency
BV	BrainVoyager
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
cues	Hinweisreize
d1, d2, d3	Messtag 1, 2, 3
d.h.	das heißt
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	echo planar imaging
et al.	et alii/aliae/alia (= „und andere“)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	field width at half maximum
GLM	general linear model
Hb	Hämoglobin
ICD	International Classification of Diseases
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Max	maximaler T-Wert
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
Ncl.	Nucleus
NF	Neurofeedback

PC	posteriore Kommissur
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Cortex
ROI	region of interest
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
Sig.	Signifikanz (Unterschied zwischen den Gruppen)
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State-Trait Angst-Inventar
STAXI	State-Trait Ärgerausdrucks-Inventar
T1	Längsrelaxation
T2	Querrelaxationszeit
TAL X, Y, Z	Talairach-Koordinaten in X-Richtung, in Y-Richtung, in Z-Richtung
TBV	TurboBrainVoyager
u.a.	unter anderem
VOI	Voxels of Interest
Voxel	dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

11 Danksagung

Als Erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell für sein Vertrauen in meine Person danken, sodass ich die Möglichkeit hatte, in dieser sehr interessanten und zukunftsrelevanten Thematik zu promovieren.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch für ihre exzellente Betreuung und hervorragende Unterstützung während der gesamten Arbeit. Herzlichen Dank für alle Rückmeldungen und Ratschläge, die mich immer wieder motiviert haben!

Auch möchte ich Herrn Dr. Marco Paolini und allen Mitarbeitern der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung für die Unterstützung, vorallem hinsichtlich der technischen Durchführung danken.

Ebenfalls möchte ich meinen Kollegen Herrn Kevin Lehnert, Frau Hanna Jeanty, Herrn Arne Reckenfelderbäumer, Herrn Omar Yaseen, Frau Julia Konrad und Frau Sarah Gschwendtner für die Unterstützung bei den Messungen im MRT danken.

Ein großer Dank geht auch an das gesamte Team der Station C4 (Schwerpunktstation für Abhängigkeitserkrankungen) in der Nußbaumstraße 7, 80336 München.

Des Weiterern möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die so motiviert an dieser Studie teilgenommen haben und damit die empirische Grundlage dieser Arbeit ermöglicht haben.

Meinen lieben Eltern möchte ich für die liebevolle Unterstützung nicht nur bei dieser Arbeit, sondern auch während meines ganzen Studiums danken. Danke, dass ihr immer für mich da seid! Ein großer Dank geht auch an meine Schwester Daniela Katharina Haller, die mich immer in allen Hinsichten unterstützt hat und auf die ich zu jeder Zeit zählen kann.

Zuletzt möchte ich meinen lieben Freunden danken, die immer an meiner Seite waren und meine ganze Studiumszeit unvergessen machen!

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Neuromodulation von Craving-assoziierten Korrelaten bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit

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

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

München, 14.12.2020

Ort, Datum

Dinah Victoria Haller

Unterschrift Doktorandin