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

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

Neurofeedback bei Alkoholabhängigkeit: Veränderungen der Ruhenetzwerk Aktivität

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

vorgelegt von
Bruna Sanader Vukadinovic
aus
Innsbruck

2022

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

Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mittberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Walter Zieglgänsberger
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1. **EINLEITUNG** 5
1.1. Abhängigkeitserkrankungen 5
1.1.1. Alkoholabhängigkeit und diagnostische Fragebögen 6
1.1.2. Laborchemische Diagnostik der Alkoholabhängigkeit 7
1.1.3. Epidemiologische Daten 9
1.1.4. Historischer Blick auf Alkoholkonsum 9
1.1.5. Äthiopathogenese der Alkoholabhängigkeit 11
1.1.6. Typen der Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach Konsummuster 12
1.1.7. Körperliche und soziale Folgen der Alkoholabhängigkeit 13
1.1.8. Therapie der Alkoholabhängigkeit 16
1.2. Funktionelles MRT 18
1.2.1. Bildgebung und Abhängigkeitserkrankungen 19
1.2.2. Ruhenetzwerk (Resting State) fMRT 20
1.3. Neurofeedback 23
1.3.1. Neurofeedback-Prozess 23
1.3.2. Klinische Anwendung von Neurofeedback 24
2. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN 30
3. METHODEN 31
3.1. Beschreibung der Stichproben und Rekrutierungsprozess 31
3.2. Soziodemographische und sozialmedizinische Merkmale der Stichproben 32
3.3. Ablauf der Studie 33
3.4. MRT Paradigma 34
3.5. Fragebögen 37
3.6. Datenauswertung 40
3.7. Statistische Auswertung 42
3.8. Auswertung der Fragebögen 42
4. ERGEBNISSE 46
4.1. Klinische Ergebnisse 46
4.2. Neuro-funktionelle Reaktionen 47
5. DISKUSSION 62
5.1 Ventral Attention Netzwerk 62
5.2. Fronto-parietales Netzwerk 64
5.3. Default Mode Netzwerk 65
5.4. Limitationen 67
6. ZUSAMMENFASSUNG 69

7. LITERATUR 73
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 76
9. TABELLENVERZEICHNIS 78
10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 79
11. ANHANG 81
DANKSAGUNG 95
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 96

1. EINLEITUNG

1.1. Abhängigkeitserkrankungen

Definition der Abhängigkeit nach Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist ein Zustand periodischer oder chronischer Intoxikation, verursacht durch wiederholten Gebrauch einer natürlicher oder synthetischer Substanz, der für das Individuum und die Gemeinschaft schädlich ist. Das Wort Sucht wurde in den Siebzigern Jahren durch die Worte Abhängigkeit und Missbrauch ersetzt. Die Abhängigkeitserkrankungen sind auf zwei große Gruppen geteilt: stoffgebundene Abhängigkeit (Alkohol, Medikamente, Drogen) und nicht stoffgebundene Abhängigkeit (Möller et al., 2013).

Die Diagnose einer Abhängigkeit nach ICD-10 Kriterien kann festgestellt werden, wenn die Patienten drei von fünf folgender Kriterien erfüllen (Dilling and Freyberger, 2008):

1. Starker Wunsch oder Zwang eine Substanz zu konsumieren oder etwas immer wieder zu tun. So verspürt ein Mensch mit einer Abhängigkeitserkrankung ein starkes Verlangen nach dem weiteren Konsum. Dieses Verlangen kann auch dann stark sein, wenn noch keine körperliche Abhängigkeit vorhanden ist, also keine körperlichen Symptome beim Entzug auftreten Kontrollverlust: Der Patient ist nicht mehr in der Lage, seinen Konsum zu kontrollieren (die Menge, der Beginn oder Ende des Konsums).
2. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch substanzspezifische Entzugssymptome (vermehrtes Schwitzen, Gefühl der inneren Unruhe, Nervosität, Tremor, gastrointestinale Symptomatik, Blutdruckanstieg, Schlafstörungen, oder bei zum Beispiel Opiatentzug, Schmerzen am ganzen Körper).
3. Toleranzentwicklung: Menschen, die abhängig sind brauchen immer größere Mengen ihrer Substanz, um den gleichen Effekt zu erzielen. Der Körper gewöhnt sich an die Substanz und somit steigt der Konsum.
4. Sozialer Rückzug, beziehungsweise Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums sowie ein erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.

5. Anhaltender Substanzkonsum trotz des Nachweises eindeutig schädlicher Folgen ist das letzte ICD-10 Kriterium (Dilling and Freyberger, 2008).

1.1.1. Alkoholabhängigkeit und diagnostische Fragebögen

Alkoholabhängigkeit wird durch das Vorliegen von psychischer oder/und physischer Abhängigkeit vom Alkohol definiert (Möller et al., 2013).

Diagnose der Alkoholabhängigkeit wird in der Regel durch eine Überprüfung der klinischen Anamnese vom Arzt gestellt. Die Exploration eines Patienten mit Abhängigkeitserkrankung kann jedoch manchmal ungenau sein, wenn der Patient sich zum Beispiel nicht bewusst ist, ein problematischer Konsum zu betreiben oder widerstrebend ist, das Ausmaß seiner Probleme mit Alkohol aufzudecken. Durch die Jahre wurden verschiedene diagnostische Fragebögen entwickelt, welche den Prozess erleichtern können. Zum Beispiel, der Test zur Identifizierung von Alkoholkrankheiten (AUDIT) (Moyer, 2013). Dieser Test wurde als eine Gemeinschaftsinitiative der WHO entwickelt und soll Personen identifizieren, die an einer Alkoholabhängigkeit leiden. Ein Wert von ≥ 8 Punkte deutet dabei auf gefährliches / schädliches Trinken hin, während ein Wert von ≥ 16 Punkte auf Alkoholabhängigkeit hindeutet (Goh et al. 2017). Ein weiterer Fragebogen welcher auch als der erste Schritt in der Diagnosestellung hilfreich ist, ist so genannter CAGE Fragebogen, entwickelt von John A. Ewing im Jahr 1970. CAGE ist die Abkürzung von den folgenden englischen Begriffen*: Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*. In der Tabelle 1. sind die Fragen dargestellt. Falls der Patient zwei von vier positive Antworten bezeugt, zeigt es das wahrscheinliche Vorhandensein von Problemen, die im Zusammenhang mit übermäßigem Alkoholkonsum stehen (Ewing, 1984).

Haben Sie jemals daran gedacht, weniger zu trinken?	Ja/Nein
Haben Sie sich schon einmal darüber geärgert, dass Sie von anderen wegen Ihres Alkoholkonsums kritisiert wurden?	Ja/Nein
Haben Sie sich jemals wegen Ihres Trinkens schuldig gefühlt?	Ja/Nein
Haben Sie jemals morgens als erstes Alkohol getrunken, um sich nervlich zu stabilisieren oder einen Kater loszuwerden?	Ja/Nein

Tabelle 1. *CAGE Fragebogen* (Ewing, 1970)

Die häufigsten Symptome aus dem klinischen Alltag die anamnestisch auf ein gesundheitliches Problem mit Alkohol hindeuten können sind Zittern, Schwitzen, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, depressive Stimmung, generalisierte Angstzustände, Panikattacken, Appetitlosigkeit, Gleichgewichtsstörung, Merkfähigkeitsstörung, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen und so weiter. Weiteres ist neben einer ausführlichen Anamnese eine körperliche Untersuchung in der Diagnosestellung wichtig. Klinische körperliche Anzeichen die auf einen problematischen Konsum von Alkohol deuten können sind verminderte Körperhygiene, Hautrötungen, Rosazea, Rhinophym, Aszites, Wundheilungsstörungen, Nagelveränderungen etc.

1.1.2. Laborchemische Diagnostik der Alkoholabhängigkeit

Akute Alkoholintoxikation kann durch Bestimmung des Blut- und Atemalkoholspiegels festgestellt werden. Es können entweder Ethanol oder Methanol bestimmt werden. Ethanol kann bis zwölf Stunden nach dem letzten konsumierten Getränk im Urin nicht mehr nachgewiesen werden. Deshalb bietet der Nachweis von Methanol einen Vorteil gegenüber Bestimmung von Ethanol. Da die Affinität der Alkoholdehydrogenase zu Ethanol wesentlich höher ist, gipfelt Methanol aus Getränken im Serum über Ethanolkonzentration im Blut (Andresen-Streichert et al. 2018).

Bestimmte weitere Blutwerte können ebenfalls auf den problematischen Alkoholkonsum hindeuten. Das sind in der ersten Stelle erhöhte Leberenzyme. Zum Beispiel, eine erhöhte Ratio von Serum-Aspartat-Aminotrasnferase (AST) zu einem Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) wurde als Indikator dafür vorgeschlagen, dass Alkohol Leberschäden induziert hat. Wenn das AST / ALT-Verhältnis> 2 ist, wird es als stark auf eine alkoholische Leberzirrhose hinweisend verstanden (Nyblom et al. 2004). Der Blutspiegel des Leberenzyms Gamma-Glutamyltransferase (GGT) wird als Biomarker für stärkeres Trinken verwendet (Peterson 2004). Erhöhte GGT-Spiegel sind damit ein Frühindikator für Lebererkrankungen. Chronisch starke Trinker,

insbesondere diejenigen, die auch bestimmte Medikamente einnehmen, haben häufig einen erhöhten GGT-Spiegel (Peterson 2004). GGT ist jedoch kein sehr empfindlicher Marker und zeigt nur 30 bis 50 Prozent der übermäßigen Trinker in der Allgemeinbevölkerung (Conigrave et al. 2003). Es ist auch kein spezifischer Marker für chronischen Alkoholkonsum, da andere gastrointestinale Krankheiten wie Pankreatitis sowie manche Prostatakrankheiten ebenfalls die GGT-Spiegel erhöhen können. Jedoch zeigt jeder zweite Patient mit Alkoholabhängigkeit eine erhöhte GGT. Jede dritte GGT-Erhöhung eines Erwachsenen ist durch Alkohol verursacht (Hübl, 2006).

Ein weiterer Parameter im Blut welcher bei der laborchemischen Diagnostik des übermäßigen Alkoholkonsums dient ist das mittlere korpuskulare Volumen, auf Englisch: mean corpuscular/cellular volume (MCV). Der MVC-Wert gibt Auskunft über das durchschnittliche Volumen eines roten Blutkörperchens (Erythrozyten). Das mittlere Korpuskularvolumen (MCV) ist auch mit starkem chronischem Trinken verbunden da MCV bei starken Trinkern dazu neigt, den durchschnittlichen Bereich zu überschreiten (Neumann und Spies 2003). Dieser Marker ist klinisch jedoch weniger nützlich, da der MCV mehrere Monate lang hoch bleibt, nachdem eine Person mit dem Trinken aufgehört hat, sodass jemand abstinent sein könnte, aber dennoch einen hohen MCV-Wert aufweisen. Darüber hinaus können andere Bedingungen das MCV beeinflussen, seine Spezifität verringern und die Interpretation der Ergebnisse dieses Markers verfälschen (Peterson 2004).

Weiter kann man das Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT) im Blut bestimmen. Transferrin ist ein Eiweißstoff, den der menschliche Körper zum Transport von Eisen benötigt. Es wird in der Leber gebildet. Der CDT Wert kann nicht nach nur einem Alkoholkonsum erhöht sein, so dass er als Nachweis eines chronischen Alkoholkonsums dienen kann. CDT-Werte, die einem Alkoholkonsum von durchschnittlich mindestens 50–60 g / Tag über mehr als 2 Wochen entsprechen, gelten als CDT-positiv (Veronesi et al. 2015). Wenn der Alkoholkonsum diskontinuierlich ist, normalisiert sich das Glykoformprofil mit einer Halbwertszeit von Isoformen mit Kohlenhydratmangel wieder von etwa 1,5 Wochen. Die Studien beschreiben eine hohe Spezifität von CDT Wert zur Erkennung des Alkoholkonsums und es ist ein von den meisten benutzen Indikatoren (Bortolotti et al. 2018).

1.1.3. Epidemiologische Daten

Der Anteil der Personen mit einer Abhängigkeitserkrankung in Deutschland beträgt circa 7 % der allgemeinen Bevölkerung. Den größten Teil nimmt die Alkoholabhängigkeit mit circa 3% der erwachsenen Bevölkerung. Das entspricht ca. 1,6 Millionen Menschen in Deutschland. Der Pro-Kopf-Konsum von reinem Alkohol beträgt in Deutschland ca. 10 Liter pro Jahr und damit gehört das Land zu den Hochkonsumsländern im weltweiten Vergleich. Eine Hälfte von der genannten Menge wird von 7% der Bevölkerung getrunken. Es sind circa 3-5% Männer und circa 1,5-2% Frauen der erwachsenen Bevölkerung alkoholabhängig (Möller et al. 2013). Die Tabelle vom der *Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen* zeigt, dass die Prävalenzzahlen für einen schädlichen Gebrauch von Alkohol noch höher sind.

	Gesamt %	**Männer %**	**Frauen %**	**Gesamt N**	**Gesamt N (95%-KI)**
Missbrauch	3,1	4,7	1,5	1.610.000	(1.390.000-1.870.000)
Abhängigkeit	3,4	4,8	2,0	1.770.000	(1.540.000-2.040.000)

Tabelle 2: *Prävalenz alkoholbezogener Störungen nach DSM – IV bei Menschen von 18 bis 64 Jahren aus dem Jahr 2013 (Pabst et al. 2013)*

Eine psychische oder verhaltensbezogene Störung durch Alkohol wurde im Jahr 2015 als zweithäufigste Hauptdiagnose in Krankenhäusern mit 326.971 Behandlungsfällen diagnostiziert, davon waren 238.747 Behandlungsfälle männliche Patienten (4. Statistisches Bundesamt (2016)). Untersuchungen zu alkoholbezogenen Gesundheitsstörungen und Todesfällen gehen von etwa 74.000 Todesfällen aus, die allein durch den Alkoholkonsum oder den kombinierten Konsum von Tabak und Alkohol verursacht sind (John et al., 2002).

1.1.4. Historischer Blick auf Alkoholkonsum

Der Konsum von Alkohol ist in vielen historischen und modernen Kulturen feststellbar. Das Wort Alkohol ist, wie es scheint, arabischer Herkunft (*al kuhl*), das erst im

Mittelalter nach Europa kam (Gautier, 1996). Die Menschen suchten von den ältesten Zeiten die Mittel, die sie zu einem veränderten Bewusstseinszustand führen könnten. Dieses Verhaltensmuster wird auf der ganzen Welt in allen Gesellschaften und in jeder Phase der Entwicklung zu finden sein. Daraus kann gefolgert werden, dass solche Mittel in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung der menschlichen Gesellschaft entdeckt und verwendet wurden.

Da bis jetzt keine biologischen Resten gefunden wurden, können wir den Gebrauch von Alkohol während des Paläolithikums nicht beweisen, obwohl die Menschen schon damals die Möglichkeit hatten, Honig und Früchte zu gären. In der Jungsteinzeit zeigt sich ein allgegenwärtiger Alkoholkonsum aus Honig, Getreide oder Früchten. Dies wird durch biologische Überreste an den Wänden von Keramikgefäßen aus Jiahu in Henan (China) belegt. Die Analysen identifizierten ein fermentiertes Getränk aus Reis, Honig, weißer Himbeere oder Traube aus der Zeit von 7000-6600 v. Ch. (McGovern et al. 2004).

Des Weiteren spielten auch alkoholische Getränke auch in der Antike als Genuss- und Lebensmittel eine Rolle. Darüber hinaus erschienen sie manchen Ärzten – insbesondere in destillierter Form – als wertvolle Lebenselixiere, Arznei- und Stärkungsmittel.

Obwohl Ärzte zu allen Zeiten vor unmäßigem Alkoholtrinken warnten, wurde der „Alkoholismus“ erst ab dem ausgehenden 19. Jahrhundert von der naturwissenschaftlich-biologischen Medizin als eine eigene Krankheitseinheit begriffen, wobei die Therapie maßgeblich an der Rassen- und Sozialhygiene ausgerichtet war (Schott, 2001).

Abb. 1. Eine römische Urne mit der Darstellung des Weingottes Dionisios und eine Weinrebe (Fotografie aus privater Kollektion).

1.1.5. Äthiopathogenese der Alkoholabhängigkeit

Alkoholabhängigkeit hat eine multifaktorielle Genese.

Wir wissen, dass die genetische Prädisposition eine Rolle in der Entwicklung des pathologischen Konsums von Alkohol spielen kann (Möller et al., 2013). Das bestätigen viele Adoptions- und Zwillingsstudien. Die haben gezeigt, dass die Kinder der Eltern mit einer Alkoholabhängigkeit in den gesunden Adoptivfamilien ein erhöhtes Risiko für zukünftiges Suchtverhalten. Insgesamt werden 40-60% des Alkoholkonsumsrisiko genetischen Faktoren zugeschrieben (Möller et al., 2013).

Alkoholabhängigkeit ist unter anderem durch einen Kontrollverlust über das Trinken von Alkohol gekennzeichnet, der mit Veränderungen der Gehirnregionen einhergeht, die mit der Ausführung motivierter Verhaltensweisen und der Kontrolle von Stress und Emotionalität zusammenhängen (z. B. Mittelhirn, limbisches System, präfrontaler Kortex und die Amygdala) (Koob und Volkow, 2016). Alle psychotrope Substanzen erhöhen das Ausmaß der Dopamin-Ausschüttung oder das Signal-Rausch-Verhältnis der dopaminergen Signaltransmission in den Basalganglien, insbesonders im Nucleus accumbens und ventralem Striatum (Belohnungssystem) (Schneider 2017).

Mechanismen der positiven und negativen Verstärkung spielen beide eine wichtige Rolle, wobei das individuelle Trinkverhalten durch positive Verstärkung (belohnende und wünschenswerte Wirkung von Alkohol) und / oder negative Verstärkungsmechanismen (negative affektive und physiologische Zustände, die durch Alkoholkonsum gelindert werden) aufrechterhalten wird (Witkiewitz et al. 2019).

Neben genetischen und neurobiologischen Faktoren zeigten sich auch die psychologischen und soziokulturellen Faktoren wichtig für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit. Schwierige oder auch pathologische Verhältnisse im Elternhaus scheinen sehr wichtig in der späteren Entwicklung der Abhängigkeitsproblematik (Möller et al., 2013).

1.1.6. Typen der Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach Konsummuster

Es werden fünf verschiedene Subtypen von Menschen die Alkohol trinken unterscheidet (Möller et al. 2013):

1) Alpha Typ oder „Problemtrinker“ (psychische Abhängigkeit). Diese Patienten trinken, um sich zu entspannen, um Angst und Verstimmungen zu beseitigen oder um Ärger runterzuspülen. Problemtrinker haben häufig eine psychische Abhängigkeit zum Alkohol.
2) Beta Typ oder „Gelegenheitstrinker“. Das Trinkverhalten wird oft vom sozialen Umfeld mitbestimmt. Anlass, Alkohol zu trinken, sind zum Beispiel Feiern oder Gaststätte Besuche. Das Trinken kann in manchen Fällen auf diese Weise zur Gewohnheit werden. Gelegenheitstrinker bekommen jedoch nicht selten

Organschädigungen. Sie sind in der Regel weder körperlich noch psychisch vom Alkohol abhängig, befinden sich aber in der Risikogruppe.

3) Gamma Typ oder „süchtiger Trinker“ (erst psychische dann physische Abhängigkeit). Die Gamma Typen erleiden den Kontrollverlust, das eigentliche Merkmal der Alkoholkrankheit, d.h. sie können ihren Alkoholkonsum nicht mehr kontrollieren. Sie müssen trinken, weil ihr Körper den Alkohol verlangt.
4) Delta Typ oder „Gewohnheitstrinker“ (physische Abhängigkeit, Unfähigkeit zur Abstinenz). Sie entwickeln sich von gewohnheitsmäßigen Trinkern zu Spiegeltrinkern, denn sie müssen einen andauernden, ständigen Blutalkoholspiegel aufrechterhalten. Fehlt die Zufuhr von Alkohol, kommt es zu Entzugserscheinungen.
5) Epsilon Typ oder so genannter „episodischer Trinker“ (psychische Abhängigkeit, Exzesse mit Kontrollverlust). Sie verspüren in zeitlichen Abständen einen unwiderstehlichen Drang nach Alkohol, der sich oft Tage zuvor durch Ruhelosigkeit und Reizbarkeit ankündigt. Während der Trinkphase haben sie einen Kontrollverlust. Sie trinken hemmungslos und es können Erinnerungslücken auftreten. Zwischen den einzelnen Trinkphasen leben die Kranken oft wochenlang ohne Alkohol und haben nicht einmal das Bedürfnis, Alkohol zu trinken, bis wieder eine Rauschphase anfängt.

1.1.7. Körperliche und soziale Folgen der Alkoholabhängigkeit

Alkohol wird über die Schleimhaut des Verdauungstraktes ins Blut aufgenommen, wobei die Aufnahmegeschwindigkeit im Dünndarm größer als im Magen ist. Über das Blut wird der Alkohol im gesamten Körper bis in die Körperwasser der Gewebe verteilt. Etwa 30-60 Minuten nach der Alkoholaufnahme wird die höchste Blutalkoholkonzentration erreicht. 2-5% des Alkohols werden über Atemluft, Schweiß und Urin ausgeschieden, während der Hauptabbau über die Leber erfolgt. Abhängig von verschiedenen individuellen Faktoren beträgt die Abbauzeit beim Menschen etwa 0,1-0,2 Promille stündlich (http://www.dhs.de/datenfakten/alkohol.html). Über das Blut ankommt der Alkohol ins Gehirn, wo er die Informationsübertragung der Nervenzellen beeinflusst, indem er bei einer geringen Dosierung stimulierend, bei mittleren und höheren Dosierungen jedoch hemmend wirkt.

Man kann akute und chronische Folgen der Abhängigkeit unterscheiden.

Akute Risiken des Alkoholkonsums ergeben sich vor allem aus der Beeinträchtigung der Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit, der Wahrnehmung und der Urteilskraft.

Menschen, die an Alkoholabhängigkeit leiden, können jedoch häufig die Symptome oft lange Zeit vor anderen verbergen. Dabei entwickelt sich die Abhängigkeit meist schleichend. Eine Alkoholabhängigkeit entsteht sowohl auf körperlicher als auch auf psychischer Ebene. Neben Entzugserscheinungen die nach einer Abstinenzzeit auftreten können (übermäßiges Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Blutdruckentgleisung und Tachykardie) und abnormalem Trinkverhalten gehören dazu weitere psychopathologische Auffälligkeiten. Menschen mit Alkoholabhängigkeit haben ein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen, ADHS, Angsterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen. (Schneider 2017).

Körperliche Folgen der chronischen Alkoholabhängigkeit sind sehr häufig und potentiell lebensbedrohlich. Hier sind nur die häufigsten erwähnt:

1) Alkoholdelir oder Delirium tremens ist eine häufige Folgekrankheit der Alkoholabhängigkeit, die in ca. 5% aller Menschen tritt (Möller et al., 2013). Delir kann lebensbedrohlich sein und muss oft medikamentös behandelt werden. Die Symptome eines Delirs sind Desorientiertheit, psychomotorische Unruhe, meistens abends und nachts sowie massive Schlafstörungen sowie in manchen Fällen optische Halluzinationen. Zusätzlich haben die Patienten mit einem Delir oft vegetative Begleitsymptomatik in Form von Tremor, Schwitzen oder Tachykardie (Schneider 2017). Ein Delir wird in der klinischen Praxis meistens mit Benzodiazepinen und antipsychotischer Medikation wie zum Beispiel Halloperidol und Risperidon behandelt. Eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung des Delirs kann die Prognose verbessern. Bei alten Menschen hat ein Delir eine ungünstige Prognose: Die Einjahrsterblichkeit beträgt 35-40%. Leichte kognitive Beeinträchtigungen können noch längere Zeit persistieren (Schneider 2017).

2) Bei regelmäßigem Trinken vom Alkohol besteht bei vielen Menschen mit Alkoholabhängigkeit häufig eine Magenschleimhautentzündung (Gastritis) welche häufig gastrointestinale Beschwerden verursacht. Durch kleinere

Blutungen und Ösophagusvarizen (zum Beispiel, bei Mallory Weiss Syndrom) kann es zu Erbrechen von Blut kommen (Hematemesis). Das ist ein klinischer Notfall und muss sofort gastroskopisch behandelt werden.

3) Chronischer Alkoholmissbrauch führt auch bei der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) zu einer Entzündung und schließlich zur Selbstverdauung der Drüse.

4) Weiteres wird auch die Leber durch gesteigerten Alkoholkonsum massive geschädigt. Schon geringe Mengen von Alkohol können Veränderungen im Zellaufbau der Leber verursachen, die sich aber in manchen Fällen wieder zurückbilden (Fettleber) können. Bei längerdauerndem Konsum von größeren Mengen Alkohol treten regelmäßig schwere Schäden der Leber auf (Leberzirrhose) was schließlich zu Leberkarzinom und Transplantation führen kann.

5) Eine weitere schwere Folge von Alkoholmissbrauch ist die Nervenschädigung (zum Beispiel Polyneuropathie). Eine Alkohol-Polyneuropathie tritt überwiegend in den unteren Extremitäten auf und präsentiert sich meist symmetrisch.

6) Eine langfristige Folge von Alkoholabhängigkeit verursacht durch Thiamin-mangel ist Wernicke Enzephalopathie. Die Patienten mir der Wernicke-Enzephalopathie zeigen meistens drei klassischen Symptome: Bewusstseinsstörung, Ataxie und Augenmuskelstörung. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung häufig tödlich. Weiteres kann es durch Leberschaden zur erhöhten Konzentrationen von Ammoniak im Hirn kommen, was akut zu einer hepatischen Enzephalopathie führen kann. (Möller et al., 2013)

7) Etwas seltener kann der chronische Alkoholkonsum ein amnestisches Syndrom oder so genannten Korsakow-Syndrom verursachen kann. Es manifestiert sich anhand der klassischen Trias aus: Störung des Kurzzeitgedächtnisses, Desorientierung und Konfabulationen. Die Korsakoff-Psychose nimmt in der Regel einen chronischen Verlauf (Schneider 2017).

Soziale Folgen der Alkoholabhängigkeit sind häufig dramatisch, nicht nur für die Betroffene, sondern auch für ihre Familien und die ganze Umgebung. Die Patienten

zeigen oft nur wenig Verständnis für die Bedürfnisse anderer Menschen, weil der Alkoholkonsum häufig für sie im Mittelpunkt steht. Deshalb ist nach einer akuten Behandlung der Alkoholabhängigkeit eine langfristige Nachbehandlung mit Bezug der Angehörigen sehr wichtig.

1.1.8. Therapie der Alkoholabhängigkeit

Das wichtigste Ziel der Therapie bei Alkoholabhängigkeit und alkoholbedingten Komorbiditäten ist die Alkoholabstinenz.

Erster Schritt in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist eine körperliche Entgiftung. Eine körperliche Entgiftung umfasst die Behandlung von Alkoholintoxikationen mit körperlich-neurologischen Ausfallerscheinungen und von Entzugssymptomen, wie sie bei einem relevanten Anteil der alkoholabhängigen Patienten auftreten können. Ziel ist die Stabilisierung der Vitalfunktionen und die Vermeidung von Komplikationen (z.B. epileptische Anfälle oder Delirium tremens) sowie die Reduzierung von Entzugserscheinungen (Mann et al., S3 Leitlinie, 2014).

Ein weiterer Begriff in der Therapie von Alkoholabhängigkeit ist die qualifizierte Entzugsbehandlung. Dabei handelt es sich um eine suchtpsychiatrische Behandlung, die über die körperliche Entgiftung hinausgeht. Entsprechend der S3-Leitlinien sollte eine solche Behandlung in stationären Rahmen dann angeboten werden, wenn ein Patient erhöhtes Risiko für einen entzugsbedingten epileptischen Anfall hat, wenn schwere Entzugssymptome (die schwierigste Entzugserscheinungen sind ca. 10-30 Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum zu erwarten) erwartet werden, bei Suizidalität, bei fehlender sozialen Unterstützung und bei Misserfolg bei ambulanter Entgiftung in der Vorgeschichte (Mann et al., S3 Leitlinie, 2014).

Grundsätzlich erfolgt eine Behandlung der Intoxikations- und Entzugssymptome sowie eine Diagnostik und Behandlung der psychischen und somatischen Begleit- und Folgeerkrankungen. Nach aktuellen S3 Leitlinien ist eine medikamentengestützte Alkoholentzugsbehandlung (z.B. mit Clomethiazol, Benzodiazepine, Antiepileptika, Beta-Blocker oder Clonidin) einer Nichtbehandlung bezüglich der Schwere der auftretenden Entzugssymptome und der Häufigkeit von Entzugskomplikationen überlegen (Mann et al, S3 Leitlinie, 2014). Die medikamentöse Behandlung im Entzug

kann entweder nach einer festen Dosierschema durchgeführt werden oder als eine symptom-gesteuerte Behandlung. Bei der letzten ist eine engmaschige Überwachung der Patienten sehr wichtig.

Essentiell für eine qualifizierte Entzugsbehandlung sind neben medikamentösen, psycho- und soziotherapeutische Interventionen. Die Dauer der Behandlung sollte sich individuell an der Schwere der Entzugserscheinungen und der körperlichen und psychischen Begleit- oder Folgeerkrankungen orientieren. Bei entsprechender Indikation kann ebenfalls eine Vermittlung in spezifische Einrichtungen, wie z.B. in die soziale oder medizinische Rehabilitation erfolgen. (Mann et al., S3 Leitlinien, 2014) Wenn jemand erfolgreich eine Behandlung abschließt, sollte er die Hilfe bekommen abstinent zu bleiben. Postakute Interventionen sind im Anschluss an die Entzugsphase als nahtlose weiterführende Behandlung sinnvoll. In der Nachsorgephase sollten die Lebensbedingungen des Betroffenen so gestaltet werden, dass ein erneuter Konsum von Alkohol nicht mehr zwingend erscheint. Hier sind Besuche der verschiedenen Selbsthilfegruppen etc. empfohlen.

Zusätzlich können Medikamente zur Rückfallprophylaxe gegeben werden. Die Wirksamkeit pharmakologischer Interventionen mit Acamprosat, Disulfiram und Naltrexon wird ausführlich in der amerikanischen Leitlinie „Incorporating alcohol phamacotherapies into medical practice“ dargestellt (Rockville, 2009). Es werden hier zwar zahlreiche Studien aus Europa und den USA zitiert, aber nur teilweise Angaben über deren Qualität gemacht. Für Acamprosat wird die Wirksamkeit gegenüber Placebo auf hohem Niveau beschrieben. Für Naltrexon wird eine Wirksamkeit mit hohem Evidenzgrad angegeben (Goh et al., 2017).

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

Die klinische Erfahrung zeigte, dass je früher die Erkrankung behandelt wird, desto besser ist die Prognose.

1.2. Funktionelles MRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht-invasive Methode, die erlaubt, ohne Kontrastmittel die Durchblutung im Gehirn zu messen und somit indirekte Aussagen bezüglich der neuronalen Aktivität zu machen (Schneider et al., 2017). Eine Methode der funktionellen Anwendung der MRT ist den Kontrast zwischen aktiven und Ruhezustadsmessungen abzubilden. Hierfür gibt es drei mögliche Verfahren: exogene Kontrastmittelgabe, perfusionsbasierte Methoden sowie BOLD-fMRT (Schneider et al., 2007). In der Vergangenheit war das MRT mit exogenem Kontrastmittel die erste Methode mit welcher man die Hirnfunktionen aufnehmen konnte.

Die heute oft genutzte Methode für die Forschung der Gehirnaktivität ist die sogenannte BOLD-Effekt- („blood oxygen level dependency“) MRT Bildgebung. Diese wurde zuerst von Ogawa und Kollegen im Jahr 1990 in vivo beschrieben. Der BOLD-Effekt basiert sich, zum einem auf der unterschiedlichen Magnetisierung und damit Signaleigenschaft von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin und, zum anderen auf einer Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses (Ogawa et al. 1990). Mit diesem BOLD-Kontrast kann man bestimme neuronale Aktivitäten unterscheiden und aufnehmen.

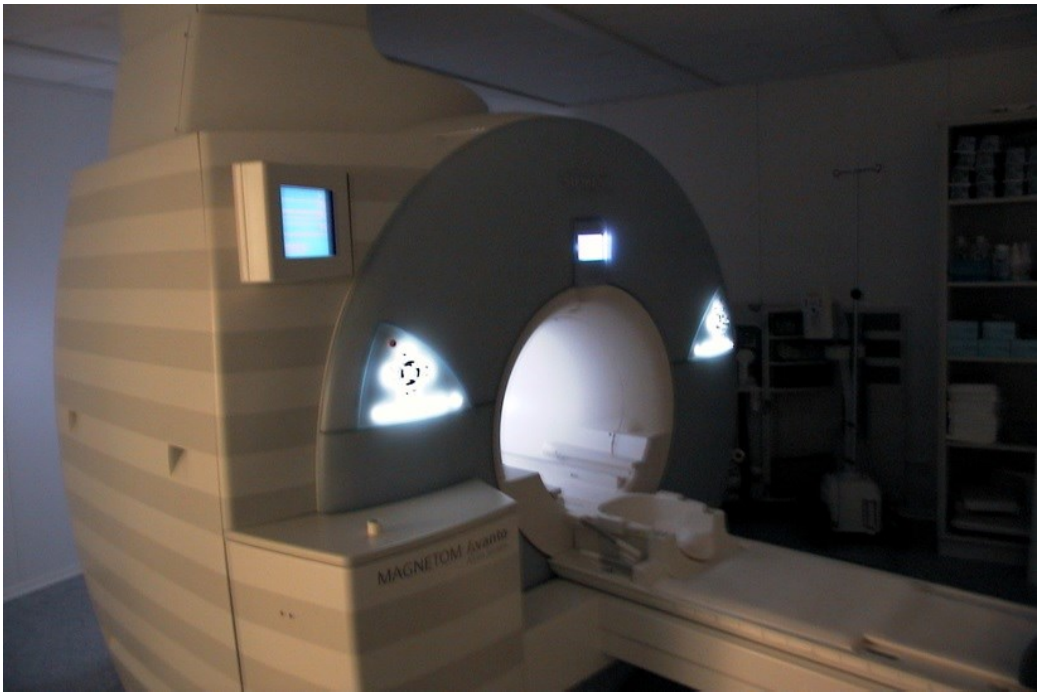

Abb. 2. MRT Gerät (Fotografie aus privater Kollektion)

1.2.1. Bildgebung und Abhängigkeitserkrankungen

Bisherige Studien haben gezeigt, dass man mit den bildgebenden Techniken strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn bei Menschen mit einer Abhängigkeit feststellen kann. Da klinische Symptome häufig unspezifisch sind, spielt die Bildgebung funktionell für die Forschung und strukturell für die Klinik eine wichtige Rolle bei der Erkennung von Alkoholmissbrauch und den damit verbundenen klinischen Zuständen, wie zum Beispiel Korsakow Syndrom oder Hirnatrophie (Geibprasert et al., 2010).

Bestehende Übersichten der vorhandenen Literatur haben einige der wichtigsten kortikalen und subkortikalen Komponenten der komplexen neurobiologischen Schaltkreise identifiziert, die das Substrat für das Verlangen (Craving), übermäßigen Konsum und negative Emotionen abbilden, die mit dem Entzug einhergehen und Suchtverhalten charakterisieren. Aktuelles Wissen impliziert dopaminerge Pfade mit Ursprung im ventralen tegmentalen Bereich, der über das limbische System mit dem präfrontalen Kortex verbunden ist, insbesondere den Nucleus accumbens, die Amygdala, das ventrale Pallidum und den Hippocampus (Suckling et al. 2017).

Mehrere Studien zeigten, dass bei den Populationen mit einer Alkoholabhängigkeit das Volumen der grauen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollen verringert ist. (Asensio et al. 2016). Es werden dauerhafte alkoholbedingte Effekte am menschlichen Gehirn von solchen unterschieden, die bei Abstinenz reversibel sind. Eine Hirnatrophie zum Beispiel, kann reversibel sein, wenn der übermäßige Alkoholkonsum gestoppt wird (Zahr et al. 2017). Geibprassert et al. fassen in einem Review zusammen, dass Alkohol zu Hirnatrophie, osmotischer Myelinolyse und Marchiafava-Bignami-Krankheit führen kann, insbesondere im Zusammenhang mit Mangelernährung; es kann auch eine Wernicke-Enzephalopathie verursacht werden (Geibprasert et al., 2010). In einer Metaanalyse vom Yang et al. (2016) zeigte sich in der Gruppe von Probanden mit Alkoholabhängigkeit eine signifikante Verringerung der grauen Substanz im kortikostriatal-limbischen Bereich, einschließlich bilateralere Insula, oberen temporalen Gyrus, Striatum, dorsalen lateralen präfrontalen Kortex, präzentralen Gyrus, anterioren cingulären Kortex (ACC), linken Thalamus und rechten Hippocampus im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Yang et al. 2016). Die grauen Substanz-Reduktion im rechten Striatum ist signifikant mit der Dauer der

Alkoholabhängigkeit verbunden, während die im linken oberen Gyrus, dem mittleren vorderen Gyrus und dem linken Thalamus mit dem lebenslangen Alkoholkonsum zusammenhängt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Anomalien in kortikostriatal-limbischen Schleife befinden, die zu Funktionsstörungen und Funktionsdefiziten führen können (Yang et al. 2016).

Weiter haben bildgebende Studien einige Hinweise für die Assoziation von bestimmten Arealen im Gehirn und der Modulation von Craving (starker Wunsch oder Zwang den Suchtmittel zu konsumieren) beschrieben (Heinz et al. 2004)). So, zum Beispiel berichten Wrase und Kollegen (2002), dass bei der Präsentation von Alkohol-assoziierten Reizen ein neuronales Netzwerk, in dem anterioren cinguären Kortex (ACC) und dem angrenzenden medialen präfrontalen Kortex (PFC), dem ventralen und dorsalen Striatum, der Amygdala und dem Hypothalamus aktiviert wird. (Wrase et al. 2002)

Die Ergebnisse von einer koordinatenbasierten Metaanalysenstudie von Schacht et al. (2012) weisen ebenfalls darauf hin, dass alkoholbedingte Hinweise, die subjektives Verlangen hervorrufen und vermutlich zu einem Rückfall bei abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit beitragen, die Aktivierung einer Vielzahl von Hirnarealen auslösen, einschließlich des ventralen Striatums (VS), ventralen anterioren cingulären Kortex und ventromedialen PFC, unter Patienten mit schädlichen Gebrauch Alkohol und Individuen mit anderen alkoholbedingten Störungen (Schacht et al., 2013).

1.2.2. Ruhenetzwerk (Resting State) fMRT

In jüngster Zeit ist bekannt geworden, dass die Aktivierung der Hirnnetzwerke nicht nur als Reaktion auf Reize auftritt, sondern, dass sie so konfiguriert sind, kontinuierlich Input zu erhalten (Cole et al. 2014). Diese bemerkenswerte Veränderung in der Art und Weise, wie das Gehirn konzipiert ist, hat einen tiefgreifenden Einfluss auf das experimentelle Design, wo ein derzeitiger Fokus auf dem "Ruhen etzwerk“ (Resting State) liegt. Genauer gesagt, an der Datenerfassung über Aktivierung von Hirnnetzwerken ohne spezifischen externen Reiz (Suckling et al. 2017). In letzter Zeit wurde das Ruhe Netzwerk fMRT immer wichtiger, um die Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen zu untersuchen. Ruhe Netzwerk- fMRT ermöglicht die

Identifizierung spontaner neuronaler Aktivitäten, die zeitlich zusammenfallen und neuronale Netzwerke bilden. Die spontane neuronale Aktivität (nicht aufgabenbezogene Aktivität) stellt den größten Energieverbrauch des Gehirns dar und ist daher für das Verständnis der Netzwerkdynamik des Gehirns von sehr großer Bedeutung (Dichter et al., 2015)

Sutherland und Kollegen betonten die Vorteile von Ruhenetzwerk Studien. Identifizierte Ruhenetzwerksveränderungen werden weniger wahrscheinlich durch subtile Unterschiede in spezifischen aufgabenbasierten experimentellen Paradigmen verwechselt, sondern scheinen innerhalb und zwischen Individuen zeitlich konsistent zu sein (Sutherland et al. 2012). Solche Netzwerke scheinen die Gesamtheit der kognitiven Elemente zu reflektieren, die für die Aufgabenverarbeitung notwendig sind und im Vergleich zu aufgabenbasierten fMRT-Methoden relativ schnell und unkompliziert. Das ist eine nützliche Eigenschaft bei der Beurteilung von Patientenpopulationen mit variablen Einschränkungen der Aufmerksamkeits-, Exekutiv- und Motorsteuerung (Sutherland et al. 2012). Die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand liefert ein Maß für die funktionelle Organisation des Gehirns (Fox et al. 2007).

In den letzten zehn Jahren wurden manche Resting State Studien auch zu Abhängigkeitserkrankungen durchgeführt. So wurde das Verständnis der neuronalen Kreisläufe die in den Suchtzyklus verwickelt sind, erweitert (Zhang und Volkow, 2019)

Daglish et al. haben mittels PET eine funktionelle Konnektivitätsanalyse durchgeführt und haben zwei wichtige Netzwerke während des Opiatverlangens identifiziert: das erste umfasst den anterioren cingulären Kortex und temporalen Kortex und das zweite, das den orbitofrontalen Kortex (OFC), parietalen Kortes und Insula, was auf die Aktivierung von Motivations- und Aufmerksamkeitskreisen hinweist (Daglish et al. 2003). Das deutet darauf hin, dass in Ruhe identifizierte Schaltkreise diejenigen widerspiegeln, die während der aktiven Aufgabenerfüllung beschäftigt sind (Sutherland et al. 2012).

Ma und al. untersuchten 2010 die Ruhenetzwerkdaten bei den Probanden mit einer Heroinabhängigkeit. Im Vergleich zu Kontrollen zeigten chronische Heroinkonsumenten eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen Nucleus accumbens und ventralem / rostralem anteriorem cingulärem Cortex, zwischen

Nucleus accumbens und OFC sowie zwischen Amygdala und OFC und eine verringerte funktionelle Konnektivität zwischen Präfrontalem Kortex (PFC) und OFC und zwischen PFC und Anteriorem cingulärem Kortex (ACC). Auch diese Beobachtungen einer veränderten funktionellen Konnektivität im Ruhezustand deuteten auf eine abnormale funktionelle Organisation im Gehirn bei Abhängigkeit hin (Ma et al. 2010).

Zou und Kollegen untersuchten 2015 die Unterschiede in der funktionellen Konnektivität des Nucleus accumbens (NAc) im Ruhezustand, einer Gehirnregion, die an rezidivbedingten Prozessen beteiligt ist, einschließlich Verlangen und Reaktivität gegenüber Stress nach akutem und langwierigem Entzug von Heroin. Es wurde auch der Zusammenhang zwischen der Dauer der Abstinenz und der veränderten funktionellen NAc-Konnektivität in der Heroingruppe untersucht. Es wurde herausgefunden, dass heroinabhängige Teilnehmer im Vergleich zu Kontrollen eine signifikant größere funktionelle Konnektivität zwischen dem rechten ventromedialen präfrontalen Kortex und dem NAc und eine schwächere funktionelle Konnektivität zwischen dem NAc und dem linken Putamen, dem linken Precuneus und dem zusätzlichen motorischen Bereich zeigten. Mit längerer Abstinenzzeit nahm jedoch die Stärke der funktionellen NAc-Konnektivität mit dem linken Putamen zu. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei langfristig abstinenten heroinabhängigen Personen immer noch eine Funktionsstörung des NAc-Funktionsnetzwerks vorliegt (Zou et al. 2015).

Insgesamt bestätigen die fMRT-Befunde auch im Ruhezustand, dass Regionen, die mit Belohnung und kognitiver Kontrolle zusammenhängen, an der Abhängigkeit beteiligt sind (Baler et al. 2006).

Die Auswirkungen des kurz- und langfristigen Alkoholkonsums auf die Dynamik der funktionellen Magnetresonanztomographie im Resting State (rs-fMRT) wurden ebenfalls untersucht. Zhu et al. zeigten, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen, alkoholabhängige Probanden eine erhöhte funktionelle Konnektivität innerhalb der folgenden Netzwerken aufweisen: Salience (Ventral Attention), Default Mode, orbitofrontalem Cortex, und Amygdala-Striatum. Bei Amygdala-Striatum- Netzwerken und Salience Netzwerken wurde eine erhöhte Konektivität zwischen den Netzwerken festgestellt (Zhu et al. 2017).

Fede et al. haben gezeigt, dass das Modell der Konnektivitätsmerkmale für Resting State in der randomisierten Stichprobe im Vergleich zu Aufgaben-fMRT, struktureller MRT, kombinierten MRT-Merkmalen oder demografischen Merkmalen den Alkoholabhängigkeitsschweregrad besser prognostiziert (Fede et al. 2019).

1.3. Neurofeedback

1.3.1. Neurofeedback-Prozess

Neurofeedback (NF) ist ein vielversprechender Ansatz zur nicht-invasiven Modulation der menschlichen Hirnaktivität zur Behandlung von psychischen Erkrankungen. Neurofeedback-Techniken basieren sich häufig auf entweder Elektroenzephalographie (EEG) oder realtime-funktioneller Magnetresonanztomographie (rtfMRT). Bei diesem Therapieansatz werden den Patienten unmittelbar Informationen über Veränderungen ihrer neuronalen Aktivität gezeigt (Zotev et al., 2014).

Bei der Neurofeedback-Behandlung lernen die Teilnehmer ihre eigene Hirnaktivität mit direkter Rückmeldung (Feedback) zu regulieren. Das Training basiert sich wahrscheinlich auf einem operativen Konditionierungsprozess, bei dem nur die gewünschte Gehirnaktivität belohnt wird (Mayer et al., 2015). Ziel ist es, dass die Patienten auf diesem Wege lernen, eigenen Reaktionen im Gehirn zu verändern. Diese Veränderungen gehen mit Modulationen des Erlebens und Verhaltens einher. Die ersten Studien mit Neurofeedback verwendeten EEG (Keizer et al., 2010, Kouijzer et al., 2009, Ros et al., 2013; Zoefel Et al., 2011) und zeigten Feedback-bezogene Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität und des damit verbundenen Verhaltens bei untersuchten

Menschen (Stoeckel et al., 2014).

Enriquez-Geppert und al. (2017) beschreiben fünf Schritte innerhalb des Neurofeedback-Prozesses:

- Datenerfassung von Hirnsignalen (Mittels einer von den Methoden die für eine Echtzeit-Rückmeldung von Gehirnprozessen geeignet sind, z.B. EEG oder MRT)
- Online-Datenvorverarbeitung (v.a. Korrektur von Artefakten)
- Selektion von Gehirnaktivitätsmerkmalen welche man modulieren möchte
- Erzeugung eines Feedback-Signals
- Involvieren des Patienten in den Prozess (und Ausführung der gewünschten Veränderungen der Gehirnaktivität) (Enriquez-Geppert et al., 2017)

Der Vorteil von real-time fMRT im Vergleich zu EEG-basiertem Neurofeedback ist, dass auch die Veränderungen in kleinen Strukturen bzw. Strukturen, welche tiefer im Gehirn lokalisiert sind erreicht werden können (Kim et al., 2014). Ein primäres Ziel der aktuellen Forschung mit Neurofeedback ist es die Entwicklung von, effektiven und individuell-angeglichenen Therapien für neuro-psychiatrische Störungen.

Die Möglichkeiten von real-time fMRT-Neurofeedback bei gesunden Probanden wurden für eine Vielzahl von Gehirnbereichen und neuronalen Systemen dokumentiert, und diese Technik wurde in den letzten Jahren bereits zur Behandlung psychischer Erkrankungen vorgeschlagen und verwendet (Fovet et al., 2015).

1.3.2. Klinische Anwendung von Neurofeedback

Neurofeedback könnte eine direkte klinische Anwendung als eigenständige Behandlung haben oder als Augmentationsstrategie für Interventionen, die mittels Modulation der der Hirnaktivität im Sinne der Willenskontrolle arbeiten (Stoeckel et al., 2014).

Durch eine systematische Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur haben Foven et al. die Gründe und erwarteten Anwendungen von real-time fMRT-NF in der Psychiatrie untersucht. Es wurde gezeigt, dass die Patienten bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen (schwere Depression, Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen, Abhängigkeitserkrankungen) freiwillige Kontrolle der neuronalen Aktivität der Zielregion (en) erlernen können (Fovet et al., 2015). Es wurde

ebenfalls gezeigt, dass die Modulation in einigen Fällen mit einer klinischen Verbesserung verbunden war, was zeigt, dass real-time fMRT-NF möglicherweise zu einem therapeutischen Werkzeug entwickelt werden kann.

Neurofeedback könnte also in der Zukunft als therapeutischer Ansatz auch bei Abhängigkeitserkrankungen verwendet werden. Dabei setzten die Ansätze vor allem darauf, eines der wichtigsten Symptome bei Abhängigkeitserkrankungen, den starken Wunsch, eine bestimmte Substanz zu konsumieren oder ein bestimmtes Verhalten zu zeigen, zu beeinflussen. Vor allem die starke Assoziation zwischen Craving und der Rückfallwahrscheinlichkeit unterstreicht die Bedeutung der Modulation des Cravings im therapeutischen Prozess (Karch et al., 2015).

Bei den nikotinabhängigen Menschen die freiwillig mit dem Konsum aufhören wollen könnte real-time fMRT –Neurofeedback auch eine große Rolle spielen. Hanlon et. al (2013) zeigten, dass nikotinabhängige Probanden ihre Verhaltens- und Gehirnreaktionen auf spezifische Signale effektiv modulieren können. Sie waren wirksamer bei der Verringerung der Aktivität in den Regionen, die an Craving beteiligt sind (z. B. ventraler anterior cingulärer Kortex), als bei der Erhöhung der Aktivität in Regionen die an "Resistenz" beteiligt sind (z. B. dorsaler medialer präfrontaler Kortex) (Hanlon et al., 2013). Die gleiche Arbeitsgruppe an der South Carolina Universität hat 2016 bei den 33 Probanden die Erfolge der Selbstregulation des Cravings bei den Nikotinabhängigen bestätigt (Hartwell et al., 2016).

Kim und al. (2015) haben in ihrer Studie einen neuartigen rtfMRT-NF-Ansatz, der eine funktionelle Konnektivität zwischen Hirnregionen enthält (FC-added rtfMRT-NF) beschrieben. Hier wurden vierzehn starke Raucher einer von zwei Arten von NF zugewiesen: traditionelle Aktivität-basierte rtfMRT-NF oder so genanntes FC-added rtfMRT-NF. Das letztere führte zu einer größeren neuronalen Aktivität und höheren funktionellen Konnektivität in ACC, medialen pFC und in dem posterior cingulaten kortex als mittels traditionellen aktivitätsbasierten rtfMRT-NF und führte zu einem niedrigeren Craving (Kim et al., 2015).

Li und Kollegen (2013) untersuchten die Fähigkeit der Patienten mit Tabakabhängigkeit die Gehirnaktivität zu regulieren (z. B. ACC, mittlerer PFC). Raucher konnten die Aktivität während der Präsentation von suchtbezogenen Hinweisen in der ACC Region erfolgreich reduzieren. Die Verringerung der neuronalen

Aktivität wurde von reduziertem Verlangen begleitet. Li und al. (2013) haben gezeigt, dass die Reduktion neuronaler Aktivität in suchtassoziierten Hirnarealen mit reduziertem Verlangen einhergehen könnte (Li et al., 2013).

Canterberry et al. (2013) untersuchten ebenfalls Neurofeedback als ein Hilfsmittel zur Erleichterung der Selbstregulation des Verlangens bei nikotinabhängigen Zigarettenrauchern. Insgesamt führte Neurofeedback zu Abnahme des selbstberichteten Verlangens und Aktivierung im ACC (Canterberry et al., 2013).

In einer Studie zeigte sich, dass sich das Craving auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit durch Neurofeedback mit rtfMRT modulieren lässt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der neuronalen Aktivität am Ende des Trainings im Vergleich zum Beginn der Behandlung vor allem in frontalen und temporalen Regionen (v.a. ACC, Insula, Gyrus temporalis inferior, Gyrus frontalis medialis) (Karch et al., 2015).

Im Jahr 2016 haben Kirsch et al. gezeigt, dass bei den alkoholabhängigen Patienten alkoholbedingte Hinweise eine verstärkte Aktivierung belohnungsbezogener Hirnregionen, wie das ventrale Striatum, verursachen. Und, dass die Modulation dieses Systems als Grundlage für die zukünftigen Therapiemöglichkeiten dienen könnte (Kirsch et al., 2016).

Bisher haben sich die meisten rtfMRT-Neurofeedback-Studien auf die Kontrolle der Aktivität in Hirnregionen während des Aufgabenzustands konzentriert, um die Wirkung des Trainings zu demonstrieren. Das Resting State-fMRT wird zunehmend verwendet, um die Änderungen der funktionellen Gehirnkonnektivität nach Behandlungen festzustellen. Darüber hinaus handelt es sich bei der fMRT im Ruhezustand um eine relativ neue Modalität, die möglicherweise mehrere wichtige Einschränkungen bei aufgabenstimulierten fMRT-Studien überwindet. Durch Vergleichen von Resting State Daten vor und nach dem NF-Training könnte die veränderte funktionale Konnektivität berechnet werden und der längerfristige Effekt des Neurofeedback-Trainings angezeigt werden. Daher könnte die Resting State-Analyse eine geeignete Methode sein, um Einblicke in die neuronalen Mechanismen zu gewinnen, die dem Neurofeedback-Training zugrunde liegen (Li et al. 2016).

Scheinost et al. (2013) untersuchten Patienten mit Angst- und Zwangsstörungen und ihre Ruhenetzwerk Daten vor und nach dem Neurofeedback Training. Es wurde

gezeigt, dass die Änderungen im Kortex mehrere Tage nach Abschluss des NF-Trainings vorhanden waren. Die Daten zeigten eine reduzierte funktionale Konnektivität in den limbischen und paralimbischen Bereichen und eine erhöhte Konnektivität in lateralen und anterioren Frontalbereichen. Die Ergebnisse dieser Studie implizieren allgemein eher eine Plastizität des Gehirns als nur eine Zustandsänderung, die kurzfristig durch die Rückkopplungserfahrung hervorgerufen wurde. Diese Daten weisen darauf hin, dass rt-fMRT NF dauerhafte Änderungen in den Schaltkreisen im Gehirn hervorrufen kann und dadurch auch sein Potenzial als eine Behandlung von neuropsychiatrischen Erkrankungen (Scheinost et al. 2013).

Bei einer Studie von Scheinost et al. mit Patienten mit Zwangsstörung wurde funktionelle Konnektivität des Gehirns im Ruhezustand gemessen, um die Verbesserungen der Symptome nach dem Neurofeedback-Training vorherzusagen. Fünf Personen mit kontaminationsbedingter Zwangsstörung zeigten eine verbesserte klinische Symptomatik nach dem Neurofeedback Training. In dieser aber auch in der Studie vom 2013 korrelierten diese Verhaltensverbesserungen stark mit der Baseline-Konnektivität des gesamten Gehirns berechnet aus Resting State-fMRT, die einige Tage vor dem Neurofeedback-Training gesammelt wurden. Diese Pilotdaten legen nahe, dass Resting State-fMRT verwendet werden kann, um Personen zu identifizieren, die wahrscheinlich von einem rt-fMRT-Neurofeedback-Training zur Bekämpfung von Kontaminationsangst profitieren (Scheinost et al. 2014).

Li et al. (2016) untersuchten die Resting State funktionale Konnektivität Daten im Bereich von Amygdala für die Gefühlsregulation. In der Studie erhielten die Teilnehmer mithilfe einer multivariaten Voxelmusteranalyse in Echtzeit fortlaufend Informationen zu ihren Emotionszuständen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Teilnehmer eine signifikant veränderte Resting State funktionelle Konnektivität in basolateraler und centromedialer Amygdala und im präfrontalem Kortex sowie rostralem anteriorem cingularem Kortex nach dem rtfMRT-NF-Training. Die Ergebnisse lieferten wichtige Belege für die Wirksamkeit der Emotionsregulation im rtfMRT-NF-Training und zeigten, dass es sich als Instrument zur Selbstregulation von Emotionen eignet (Li et al. 2016).

Zweerings und Kollegen (2019) haben bei 21 Patienten mit Schizophrenie und 35 gesunden Personen Änderungen in der Konnektivität im Ruhezustand nach Neurofeedback untersucht. Alle Teilnehmer absolvierten ein zweitägiges

Neurofeedback-Training. In einem doppelblinden, randomisierten Crossover-Design lernten die Teilnehmer, ihre Gehirnaktivierung in den festgelegten Zielregionen (Gyrus frontalis inferior und des Gyrus temporalis posterior superior) zu erhöhen oder vermindern. Vor und nach jedem NF fand jeweils eine Resting State Messung statt. Die Netzwerkanalysen ergaben bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Personen einen stärkeren Anstieg der funktionellen Konnektivität zwischen dem Sprachnetzwerk und dem Default Mode Netzwerk. Insbesondere führte die Herunterregulierung zu einer verstärkten Kopplung zwischen dem Sprachnetzwerks und dem bilateralen unteren parietalen Lappen sowie dem posterioren cingulären Kortex bei Patienten. Durch die Erhöhung wurde die Konnektivität mit dem medialen präfrontalen Kortex gestärkt (Zweerings et al. 2019).

Paret et al. (2016) untersuchten Patienten mit emotional instabiler Persönlichkeitsstörung von Borderline Typ mittels rtMRT während Neurofeedback Training aber auch die Resting State Daten vor und nach dem Training. Es wurden die Amygdala-Regulation und die aufgabenbezogene und funktionelle Gehirnkonnektivität im Ruhezustand analysiert. Die Amygdala-laterale präfrontale Kortex-Konnektivität im Ruhezustand wurde verändert, und die Dissoziation sowie die Werte für „mangelndes emotionales Bewusstsein“ nahmen mit dem Training ab. Die Ergebnisse zeigten, dass das Neurofeedback die gesunde Konnektivität des Gehirns sowie die Emotionsregulation verbessern kann (Paret et al. 2016).

Die Analyse der funktionellen Daten im Ruhezustand zeigte in einer Studie von Hermann et al (2019) bei Studenten mit exzessiven Alkoholkonsum, dass die Alkoholexzesse Konnektivität zwischen dem rechten supramarginalen Gyrus und dem Ventral Attention Netzwerk im Ruhezustand reduzieren. Das weist auf eine alkoholbedingte Störung der funktionellen Konnektivität in suchtspezyfischen Gehirnregionen (Herman et al. 2019).

Camchong et al. untersuchten, ob die Unterschiede in Resting State Netzwerken im einen späteren Rückfall bei den Probanden mit einer Alkoholabhängigkeit vorhersagen können. Es wurde eine sogenannte Grundsynchronizität im Resting State (RSS) mithilfe von Seed-basierten Maßnahmen untersucht. Im Vergleich zu, im Verlauf abstinenten Patienten, zeigten die rückfällige Patienten sowohl innerhalb des Belohnungs- und Exekutivkontrollnetzwerks als auch innerhalb des visuellen Netzwerks einen signifikant verringerten RSS-Wert ($P < 0,05$). Die Ergebnisse legen

nahe, dass ein niedrigerer RSS-Wert während der kurzfristigen Abstinenz einen späteren Rückfall vorhersagen könnte (Camchong et al., 2013).

In den letzten zehn Jahren wurde, wie gesagt, immer mehr die Wichtigkeit der Resting State-Bildgebung Studien (in welchen man die funktionelle Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnregionen in einem aufgabenfreien Zustand untersucht) gesehen. Jedoch gibt es bisher insgesamt nur wenige Studien die sich mit Resting State Aktivität bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit die NF-Trainings erhielten, beschäftigten.

2. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Ziel dieser Studie war daher zu untersuchen, ob sich die Ruhenetzwerk (Resting State) -Aktivitäten in den Regionen welche eine besonders wichtige Rolle bei Abhängigkeitserkrankungen spielen, bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit durch das Neurofeedback Training verändern lassen.

Fragestellungen:

1. Verändert sich die Ruhenetzwerk Aktivität im fMRT bei den alkoholabhängigen Patienten durch das Neurofeedback Training?

2. Welche Resting State Netzwerke sind von den Veränderungen betroffen?

3. Unterscheiden sich diese Ruhenetzwerkdaten bei den Patienten die abstinent geblieben sind im Vergleich mit den Patienten die rückfällig geworden sind?

Hypothesen:

1. **Resting State Netzwerk Aktivität ändert sich durch das Neurofeedback-Training bei den alkoholabhängigen Patienten.**

2. **Abstinente Patienten zeigen im Vergleich zu rückfälligen Patienten eine veränderte neuronale Aktivität in den Resting State Netzwerken.**

3. METHODEN

Für die vorliegende Studie wurde eine Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeholt und sie wurde nach ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, bekamen nach entsprechender Aufklärung eine Patienten- und Einverständnisaufklärung eine weitere Einverständniserklärungen für jede MRT-Messung. Patienten wurde ebenfalls erläutert, dass sie jederzeit die Studie abbrechen konnten und ihr Einverständnis zurückziehen konnten. Es wurde jedem rekrutierten Patienten eine Aufwandsentschädigung von je 60 € pro MRT-Termin ausgezahlt.

3.1. Beschreibung der Stichproben und Rekrutierungsprozess

Um eine Homogenität der in die Studie einbezogenen Patienten und der Therapien zu gewährleisten bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Hauptdiagnose wurden nur die stationären und teilstationären Patienten der Station für Abhängigkeitserkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU rekrutiert. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien waren auf persönliche Anfrage 52 Patienten bereit, an der Studie teilzunehmen. Es wurden 7 weibliche und 45 männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Rekrutierungsprozess lief über Ärzte der Station unter Leitung der Oberärztin PD Dr. med. Gabriele Koller. Die Patienten wurden zunächst ausführlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Die Einschlusskriterien waren eine durch ICD-Kriterien bestätigte Diagnose einer Alkoholabhängigkeit sowie Teilnahme an dem qualifizierten Entzugsprogramm zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Die Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein einer anderen (zusätzlichen) psychiatrischen oder neurologischen Diagnose außer Tabakabhängigkeit, eine gesetzliche Betreuung, positive Familienanamnese für Abhängigkeitserkrankungen, Klaustrophobie, größere Tätowierungen (insbesondere im Kopf- und Halsbereich), Schwangerschaft und Stillzeit, Alter über 70 Jahre sowie eine strukturelle Hirnanomalie bestätigt durch bildgebende Untersuchungen. Im Verlauf der Studie wurden vier Patienten ausgeschlossen, zwei davon aufgrund im MRT bestätigten Hirnanomalien und weitere zwei aufgrund technischer Schwierigkeiten.

Somit konnten wir die Daten von 48 Patienten in der Auswertung von sozialdemographischen und sozialmediznischen Merkmalen berücksichtigt werden. Die Einteilung der Patienten erfolgte randomisiert und doppel-blind in eine Real- und eine Placebo-Kontrollgruppe (Sham-Gruppe). Diese Einteilung hat der betreuende Radiologe Herr Dr. Marco Paolini (Klinikum der LMU) durchgeführt, weil er keinen Kontakt zu den rekrutierten Studienteilnehmern hatte. Für die Analyse der MRT-Resting State Daten verblieb aufgrund der Bewegungsartefakten und Lost to follow up eine relativ keine Stichprobe (N=16). Die Anzahl der verwendbaren Datensätze war für die Sham Gruppe zu gering, so dass die Ruhezustandsanalyse nur im Vergleich zur Basislinie und nicht zum Sham dargestellt werden konnte.

3.2. Soziodemographische und sozialmedizinische Merkmale der Stichproben

Von insgesamt 48 eingeschlossenen Patienten waren 41 männliche und 7 weibliche Patienten im Alter zwischen 21 und 67 (Durchschnittsalter: 45,5 Jahren; SD 11,5). In der Real-Gruppe befanden sich 24 Patienten (5 Frauen, 19 Männer, im Alter zwischen 21 und 67; Durchschnittsalter 45,1 Jahre; SD 13,3 Jahre) in der Sham-Gruppe 24 Patienten (2 Frauen, 22 Männer, im Alter zwischen 26 und 60; Durchschnittsalter 45,9 Jahre; SD 9,7 Jahre).

Bezüglich des höchsten Schulabschluss 37,5% der Patienten hatten ein Abitur oder Fachabitur, 35,4% eine Realschule oder Mittlere Reife abgeschlossen und 25,1% haben eine Volksschule oder Hauptschule abgeschlossen.

Höchster Schulabschluß	**N**
Volksschule, Hauptschule	13
Realschule, Mittlere Reife	17
Abitur, Fachabitur	18
Total	48

Tabelle 3. *Höchster Schulabschluss der Patienten*

Deutsch als Muttersprache sprachen 38 Patienten (77,6% der Patienten) und eine andere Sprache 10 Patienten (22,4%).

19,2% der eingeschlossenen Patienten waren Nichtraucher.

3.3. Ablauf der Studie

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung, wie gesagt, in der stationären oder teilstationären Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München. Die Patienten können sich freiwillig für eine qualifizierte stationäre Entgiftung entweder in einer offenen Gruppe anmelden oder über der Vorstellung in der Institutionsambulanz der Klinik. Die Entzugsbehandlung auf Station C4 dauert in der Regel vierzehn Tage. Während der ersten vier Tage dürfen die Patienten aufgrund der körperlichen Entzugserscheinungen und möglichen Komplikationen (zum Beispiel entzugsbedingte epileptische Anfälle, Delir etc.) die Klinik nicht verlassen. Die körperliche Entgiftung wird medikamentös unterstützt. Im Standardschema nach S3-Leitlinien erhalten die Patienten Benzodiazepine, auf der Station C4 meistens Oxazepam (entweder in der festen Dosierung oder bei Bedarf, je nach Schwierigkeiten der Symptome und bisher getrunkener Alkoholmenge), Vitamine aus dem B Komplex sowie Thiamin, bei schon erlittenem epileptischem Anfall noch ein Antiepileptikum, meistens Carbamazepin, sowie Clonidin gegen vegetativen Entgleisungen. Während der stationären Behandlung finden Einzel- und Gruppenvisiten sowie psychotherapeutische Sitzungen statt. Nach dem vierten Behandlungstag sollten die Patienten zweimal wöchentlich Selbsthilfegruppen besuchen. Nach zwei Wochen werden die Patienten entweder in die Sucht-Tagklinik der LMU oder in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

In der Sucht Tagklinik werden bereits entgiftete Patienten oder die Patienten ohne schweren körperlichen Entzugssyndrom behandelt. In der Tagklinik findet ein ausführliches psychotherapeutisches Programm statt (Psychoedukation, Abstinenzverstärkung, Ressource Verstärkung, Förderung der Motivation).

Nach der Rekrutierung der Patienten erfolgten die MRT Messungen im Institut für Radiologie der LMU. Vor jeder MRT-Messung haben die Patienten einen Fragebogen zur Beurteilung des individuellen Cravings ausgefüllt. Dieser Fragebogen zusammen mit weiteren Fragebögen wurde auch im Anschluss an die MRT-Messung ausgefüllt. Die MRT-Messung dauerte etwa eine Stunde. Dabei wurden verschiedene MRT-Sequenzen gemessen.

Nach Beendigung der MRT Messungen wurden die Patienten telefonisch nach drei, sechs und zwölf Monate kontaktiert, um die Abstinenz zum Zeitpunkt des Kontaktes zu befragen. Weiteres wurden die Patienten befragt ob sie weiterhin für ein abstinentes Leben motiviert sind. Dies wurde mittels einer Skala (von 0 = überhaupt nicht zuversichtlich bis 10 = absolut zuversichtlich) bewertet.

Die Patienten sollten ebenfalls auf einer Skala ihre Meinung zur Effektivität bezüglich des Neurofeedbacktrainings bewerten (von 0% = überhaupt nicht Erfolg versprechend bis 100 % = absolut Erfolg versprechend).

3.4. MRT Paradigma

Für alle MRT-Aufnahmen die am Institut für klinische Radiologie stattfanden, wurde ein 3 Tesla Philips MR Systems Ingenia – Magnetresonanztomographen (Release 4.1 Level 3 2013-04-05, Philips Medical Systems Nederland B.V.) verwendet.

Zusätzlich wurden während der gesamten Messung Herzfrequenz und Atemparameter aufgezeichnet.

Die MRT-Aufnahme dauerte 55 Minuten und es wurden drei verschiedenen Sequenzen gemacht

1. *Smart-Brain Sequenz*
   Hier erfolgte eine Ausrichtung der Schnittebene die parallel zur Achse die die anteriore Kommissur (AC) mit der posterioren Kommissur verbindet (PC) verlief). Danach wurden die anatomischen Daten in der T1w Sequenz aufgenommen.

2. *Localizer Sequenz*

Hier wurden die Zielregionen, so genannte ROIs (Regions of Interest) definiert. In dieser Phase wurden den Patienten Bilder gezeigt (die Blöcke mit sucht-assoziierten Bildern dauerten 80 Sekunden und die Blöcke mit neutralen Bildern 40 Sekunden). Es wurde individuell beobachtet welche Region die meiste Aktivität zeigt und diese Region wurde als Zielregion definiert. In der aktiven Gruppe konnten so folgende Regionen definiert werden: anteriorer cingulärer Kortex (ACC), Insula und dorsolateraler präfrontaler Kortex.

3. *Ruhenetzwerk (Resting-State) Sequenz I. (vor Neurofeedback-Training)*
   Während dieser Sequenz wurden den Patienten keine Bilder präsentiert und sie wurden gebeten sich zu entspannen und ihre Augen zu schließen.

4. *Neurofeedback-Training*
   Während des Neurofeedback-Trainings wurden den Patienten alkoholassoziierte und neutrale Bilder gezeigt. Das erfolgte in insgesamt 9 Blöcken (5 neutrale, 4 suchtassoziierte) von je zehn unterschiedlichen neutralen und zehn suchtassoziierten Bildern. Diese Präsentation erfolgte in alternierenden Blöcken von jeweils 40 Sekunden. Neben den Bildern wurde den Patienten ein Balkendiagramm in Form eines Thermometers auf welchem die Aktivität der zuvor individuell ausgewählten Zielregion präsentiert war. Die Patienten sollten während der Präsentation der suchtassoziierten Bilder versuchen mit verschiedenen Methoden, die Aktivität der Zielregionen selber zu reduzieren.

5. *Ruhenetzwerk Sequenz II.*
   Nach Beendigung von drei Neurofeedback Trainings erfolgte jeweils noch eine Resting-State Sequenz.

Während des Neurofeedbacktrainings und während der Localizer-Sequenz wurden an einem Monitor allen rekrutierten Patienten Bilder in pseudorandomisierter Abfolge präsentiert, wobei jeweils das einzelne Bild für eine Sekunde für den Probanden am Monitor zu sehen war. Es wurde auch die eigene Hirnaktivität in den Zielregien in Echtzeit dargestellt.

Mit Hilfe des TurboBrainVoyager“ (TBV, Version 3.0, R. Goebel, Maastricht, 2011) wurden parallel mit der Neurofeedback Phase erhobene Daten im MRT in Echtzeit analysiert. Für die Synchronisierung zwischen MRT Gerät und TurboBrainVoyager wurde eine Trigger-Box verwendet.

Für die Präsentation der Bilder wurde das Programm PsychoPy (v1.78.00, J. Peirce, 2014) verwendet.

Als geeignete Basis für die Analyse der Ruhezustandsdaten wurde die erste Messung an der Basis (Baseline) gewählt. Daher wurde ausgeschlossen, dass irgendwelche Verschleppungseffekte der folgenden NF-Sitzungen die Anzahl der aktivierten Voxel beeinflusst haben könnten.

Die Bilder wurden unter Verwendung eines klinischen 3,0-Tesla-Standard-MRT (Ingenia TX, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland). Die funktionelle Bildgebung im Ruhezustand wurde mit einer BOLD-sensitiven echo-planaren Gradienten-Echo-Sequenz in axialer Ausrichtung durchgeführt, die das gesamte Gehirn unter Verwendung der folgenden Parameter abdeckte: Sichtfeld 240 × 240 × 147 mm; Voxelgröße 3 mm isotrop; Bildgebungsmatrix 80 x 80; Wiederholungszeit (TR) 2500 ms; Echozeit (TE) 30 ms; Flipwinkel (FA) 90°; Anzahl der Aufnahmen 180 (Tabelle 4.) Die Patienten wurden angewiesen, sich nicht zu bewegen, die Augen geschlossen zu halten, ohne einzuschlafen, und an nichts Besonderes zu denken.

Zur anatomischen Referenz wurde eine hochauflösende T1-gewichtete dreidimensionale Sequenz in sagittaler Orientierung mit den folgenden Bildgebungsparametern erhalten: FOV, 240 × 220 × 200 mm; Voxelgröße 1 mm isotrop; TR 8,2 ms; TE 3,8 ms; FA, 8 °, Anzahl der Scheiben.

Sichtfeld	240 x 240 x 147mm
Anzahl der Schichten	25
Voxelgröße	3mm isotrop
Wiederholungszeit	2500ms

Echozeit	30ms
Bildebung Matrix	80 x 80
Anzahl der Aufnahmen	180
Flipwinkel	90°;

Tabelle 4.: *Verwendete Parameter für die fMRT-Aufnahmen im Ruhezustand*

3.5. Fragebögen

Den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen zum Ausfüllen gegeben. Am Tag der ersten Untersuchung bekamen die Patienten vor der Untersuchung einen Fragebogen zur Befragung der soziodemografischen Daten, NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI), State-Trait-Anxiety-Inventory (STAXI), State-Trait-Angstinventar (STAI), Beck-Depressions-Inventar (BDI), Barratt-Impulsiveness-Scale (BIS-11) sowie Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS). Nach der Untersuchung haben die Patienten den OCDS ausgefüllt. Weitere Befragungen fanden am zweiten und am dritten Tag nach der MRT-Messungen statt. Die Nachbefragungen erfolgten nach 3, 6 und 12 Monaten.

	Tag 1		**Tag 2**		**Tag 3**	
	Vorher	*Nachher*	*Vorher*	*Nachher*	*Vorher*	*Nachher*
Soziodemographische Daten	X					
NEO-FFI	X					
Wortschatz Test	X					
STAXI	X		X		X	
STAI	X		X		X	
BDI	X		X		X	
BIS-11	X		X		X	
OCDS	X	X	X	X	X	X

Tabelle 5. *Übersicht über die an den einzelnen Tagen zu bearbeiten Fragebögen*

Abkürzungen: NEO-FFI = NEO-Fünf-Faktoren-Inventar; STAXI = State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar, STAI = State-Trait Angstinventar; BDI = Back Depression Inventar; BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; OCDS = Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale

3.5.1. Fragebogen zu Erhebung soziodemographischer Daten

Erfragt wurde Alter, Geschlecht, Berufsausbildung, Berufsausbildung der Eltern, Muttersprache, aktuelle Arbeitssituation sowie Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum. Zusätzlich wurden Fragen über medizinische Vorgeschichte der Patienten und ihren Verwandten, wie zum Beispiel neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen und andere chronische Erkrankungen gestellt.

3.5.2. Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992)

Dieser Test ermöglicht eine Schätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses. Der WST besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern und ist als Einzel- und Gruppentest durchführbar.

3.5.3. NEO-Fünf-Faktoren-Inventar; NEO-FFI (Costa und McCrae, 1992)

Der NEO-FFI erfasst fünf grundliegende Faktoren der Persönlichkeitsstruktur mittels fünf Skalen und insgesamt 60 Items. Es handelt sich um die Faktoren Neurotizismus (Neigung zu Ängstlichkeit, Grübeln und Zweifeln), Extraversion (Streben nach Geselligkeit, Kontaktfreudigkeit), Offenheit für Erfahrungen (Neugier), soziale Verträglichkeit (mitfühlend, beliebt) sowie Gewissenhaftigkeit (pflichtbewusst, ordentlich).

3.5.4. State-Trait Angstinventar; STAI (Spielberg et al., 1983)

Das State-Trait-Angstinventar (STAI) ist ein häufig verwendetes Verfahren zur Qualifizierung der Angst und Ängstlichkeit. Anxious Form Y, seine populärste Version, enthält 20 Elemente zur Bewertung der „Eigenschaftsangst“ (Trait Skala) und 20 für die „Zustandsangst“ (State Skala). Zu den Merkmalen der State Skala gehören zum

Beispiel: „Ich bin angespannt“, „Ich mache mir Sorgen“ und „Ich fühle mich ruhig“, „Ich fühle mich sicher“. Zu den Merkmalen der Trait Skale gehören: „Ich mache mir zu viele Sorgen um etwas, das wirklich keine Rolle spielt“ und „Ich bin zufrieden. Ich bin eine feste Person.” Alle Antworten werden auf einer 4-Punkte-Skala bewertet (z. B. von fast nie bis fast immer). Höhere Werte deuten auf eine größere Ängstlichkeit hin.

3.5.5. State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar; STAXI (Schwenkmezger et al., 1992)

Das STAXI enthält fünf Skalen mit insgesamt 44 vierfach gestuften Items. Es dient zur Abklärung der Bedeutung von Ärger und Ärgerausdruck.

3.5.6. Beck-Depressions-Inventar; BDI (Beck, 1961)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein psychologisches Testverfahren, das die depressiven Symptome erfasst. Die Patienten geben an, wie sie sich im Verlauf der letzten Woche gefühlt haben. Dieses Inventar besteht aus 21 Kategorien mit je 4 Antwortmöglichkeiten. Zum Beispiel:

(0) Ich weine nicht öfter als früher

(1) Ich weine jetzt mehr als früher

(2) Ich weine jetzt die ganze Zeit

(3) Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr obwohl ich es möchte.

Die Werte der einzelnen Aussagen (0-3) werden addiert und mit Cut-off Werten verglichen. Nach der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression gelten für den BDI-II folgende Werte:

Wert	Bezeichnung
0-12	Keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
13-19	Milde Depression
20-28	Mittlere Depression
29-63	Schwere Depression

3.5.7. Barratt Impulsiveness Scale; BIS (Patton et al., 1995)

Die Barrat Impulsivennes Skala (BIS) ist ein weit verbreitetes Inventar für Beurteilen des Persönlichkeits- / Verhaltenskonstrukt der Impulsivität. Es umfasst 30 Elemente, die mit sechs Faktoren erster Ordnung (Aufmerksamkeit, Motor, Selbstkontrolle, kognitive Komplexität, Ausdauer und Impulsivität der kognitiven Instabilität) und drei Faktoren zweiter Ordnung (Aufmerksamkeits-, Motor- und Nichtplanungsimpuls) bewertet werden.

3.5.8. Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale; OCDS (Mann und Ackermann, 2000)

Der OCDS wurde entwickelt mit dem Ziel Verlangen und Trinkverhalten zu reflektieren. Dieses Instrument wurde gezeigt als empfindlich und spezifisch für die obsessiven und zwanghaften Eigenschaften von trinken-bezogenem Denken, Craving und der Fähigkeit, dieses zu widerstehen.

3.6. Datenauswertung

.

Die Datenvorverarbeitung erfolgte mit FSL 6.0 (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/), AFNI (https://afni.nimh.nih.gov/) Version 18 und eigenen Skripten (Karali et al., 2019; Karali, Kirsch, Padberg, Ertl-Wagner & Keeser, 2017). Advanced Normalization Tools (ANTs, https://github.com/ANTsX/ANTs) wurden für die strukturelle Vorverarbeitung der Gehirnextraktion verwendet und FAST (Smith, 2002) für die Binarisierung und Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor. Die lineare und nichtlineare Registrierung von funktionellen MRT-Daten (fMRT) zur individuellen strukturellen T1-Anatomie wurde mit FLIRT und FNIRT durchgeführt (Jenkinson et al. 2002). Die räumliche Glättung wurde mit 6 mm FWHM-Gauß-Kern und Hochpassfilterung (Gauß-gewichtet, kleinste Quadrate, geradlinige Anpassung mit σ = 50 s) durchgeführt. Später wurden die Bilder auf die jeweilige individuelle Anatomie registriert und die normalisierten Bilder wurden im standardisierten MNI-Raum dargestellt.

Für die Analyse der rsfcMRT-Daten wurden die folgenden drei Yeo-Netzwerke (Yeo et al. 2011) als hypothesenbasierte Analyse verwendet: Default mode, Ventral Attention (Ventrale Aufmerksamkeit) und frontoparietales Netzwerk. Für alle drei Netzwerke gibt es suchtspezifische Hinweise, insbesondere in den Abstinenzphasen (Sutherland et al. 2012). Für die ROI-basierten Analysen wurde *fslstats* verwendet, um den Mittelwert der rsfcMRT-Zeitverläufe der drei Netzwerke (Regionen of Interest) zu extrahieren, anschließend erfolgte eine Kreuzkorrelation mit 3dfim. Die berechneten Werte wurden z-Score normalisiert mit Hilfe von 3dcalc und auf MNI-Raum mit *applywarp angepasst*. Für die Berechnungen der einzelnen rsfcMRT-ROIs haben wir 3dfim von AFNI verwendet. Auf der individuellen Ebene der Probanden haben wir Aktivierungen in der grauen Substanz verwendet, CSF und die Bewegungsparameter wurden heraus gerechnet. Dann wurde eine Fisher-Z-Transformation mit der folgenden Formel durchgeführt: *log ((1 + a) / (1-a)) / 2*.

Die Anzahl signifikant aktivierter Voxel (z> 3) wurde mit Hilfe von *fslmath* berechnet. Nur aktivierte Voxel aus der grauen Substanz wurden mittels FAST-Segmentierung extrahiert. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Berechnungsschritte befindet sich hier: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3530896.

Alle fMRT-Ergebnisse sind Bonferroni-korrigiert. Es wurden nur Cluster berücksichtigt, die die Anzahl von mehr als 30 Voxeln haben.

Für die rsfcMRT-Analysen verwendeten wir die Datenanalyse mittels Bootstrap-Coupled Estimation (DABEST) -Python-Pakets (Ho et al. 2019).

Zusätzlich haben wir die Ergebnisse der aktiven Abstinenzgruppe mit denen der aktiven Rückfallgruppe verglichen.

Für die Resting State Analysen mussten manche Datensätze aufgrund von Bewegungsartefakten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Insgesamt 16 Patienten, die an allen Messpunkten (Basis t1, Post t1, Basis t2, Post t2, Basis t3, Post t3) teilgenommen hatten, wurden berücksichtigt. Die Anzahl der verwendbaren Datensätze war für die Sham Gruppe zu gering, so dass die Ruhezustandsanalyse nur im Vergleich zur Baseline und nicht zum Sham dargestellt werden konnte.

Die Ergebnisse der einzelnen fMRT-ROIs wurden wie folgt berechnet: Die prozentualen Schwankungen der Anzahl aktivierter Voxel während der Präsentation

alkoholbezogener Informationen abzüglich neutraler Bilder wurden für jeden Patienten vor und nach rtfMRT-Messungen separat berechnet.

3.7. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 24) durchgeführt. Alle Fragebogendaten wurden unter Verwendung von t-Tests für unabhängige und gepaarte Proben oder ein allgemeines lineares Modell (Signifikanz: $p < 0,05$) analysiert. Ein lineares Modell wurde zum Vergleich von Variationen vor und nach dem Neurofeedback Training verwendet. Signifikante Werte wurden Bonferroni korrigiert.

Die rsfcMRT statistischen Vergleiche wurden mit DABEST (Ho et al. 2019) und Python 3.7 berechnet. Die Anzahl der signifikanten aktivierten Voxel aus den jeweiligen Netzwerken wurde für die statistische Analyse verwendet und die ersten Baseline-Messungen wurden als gemeinsame Referenz für alle weiteren Aufzeichnungen verwendet. Es wurden 5000 Bootstrap-Proben kalkuliert. Die p-Werte sind Wahrscheinlichkeiten, um die Effektgrößen zu bestimmen, wenn die Nullhypothese der Nulldifferenz gegeben ist. Die durchschnittliche Voxelaktivität und statistische Unterschiede im Volumenraum wurden mit nilearn (https://github.com/nilearn/nilearn) auf volumetrischen templates dargestellt. Die Ergebnisse wurden auch mit Pysurfer (https://github.com/nipy/PySurfer) berechnet, um den surface-space ebenfalls zu berechnen. Hierfür wurden laborbasierte automatisierte Python-Skripte verwendet.

3.8. Auswertung der Fragebögen

Für die Auswertung der Fragbögen wurden insgesamt 48 Probanden der Real- und Sham-Gruppe berücksichtigt.

3.8.1. Soziodemographische Daten

Bezüglich Alter und der Anzahl der Ausbildungsjahre zwischen Probanden der Sham- und Real-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 6).

	Real-MW	Real-SD	Sham-MW	Sham-SD	p-Wert
Alter	45,08	12,3	45,85	9,65	0,81
Ausbildungsjahre	13,89	2,3	14,75	2,47	0,24

Tabelle 6: *Soziodemographische Daten*

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

3.8.2. NEO-fünf-Faktoren-Inventar (Costa und McCrae, 1992)

Bei allen fünf Merkmalen zwischen Sham-und Real-Gruppe konnten im NEO-FFI keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (s. Tabelle 7).

	Real MW	Real SD	Sham MW	Real MW	p-Wert
Neurotizismus	24,32	8,21	23,13	10,63	0,665
Extraversion	23,88	6,53	24,78	6,91	0,644
Offenheit	28,84	8,30	29,22	5,90	0,858
Verträglichkeit	30,04	4,65	29,35	6,39	0,668
Gewissenhaftigkeit	27,62	6,89	31,35	7,53	0,080

Tabelle 7: *NEO-Fünf-Faktoren-Inventar*

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

3.8.3. Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992)

Bezüglich des durchschnittlichen Rohwerts sowie der verbalen Intelligenz war der Unterschied zwischen zwei Gruppen nicht signifikant (s. Tabelle 8).

	Real MW	Real SD	Sham MW	Sham SD	p-Wert
Rohwert	33,95	2,74	32,05	4,97	0,151
Verbale Intelligenz	111,00	9,12	107,85	12,28	0,371

Tabelle 8: *Wortschatztest*

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

3.8.4. State-Trait-Anxiety-Inventory (STAXI) (Schwenkmezger et al., 1992)

In der Kategorie Anger-State zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (F(1,39 = 3,276; p = 0,078) sowie keine signifikanten Veränderungen während der drei Messzeitpunkte (F(2,78) = 1,207; p = 0,305). Auch zeigten sich keine signifikanten Effekte der Interaktion von Messzeit und Gruppe (F(2,78) = 1,207; p = 0,305). Im Bereich Anger-Trait ergaben sich ebenfalls keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (F(1,39) = 0,034; p = 0,854), zwischen den Gruppen und den Messtagen (F(2,78) = 2,456; p = 0,092) sowie der Interaktionseffekt von Messzeit und Gruppe (F(2,78) = 0,570; p = 0,568). In der Subkategorie Anger-Control unterscheiden sich die Werte signifikant zwischen der Real- und Shamgruppe (F(1,40) = 8,661; p = 0,005). Die Patienten in der Real-Gruppe zeigten geringere Werte als Patienten in der Sham Gruppe. Der Interaktionseffekt von Messzeit und Gruppe sowie die Veränderungen zwischen den Messtagen waren nicht signifikant (F(2,80) = 1,533; p = 0,222 und F(2,80) = 0,489; p = 0,615). Die Kategorien Anger-Out und Anger-In zeigten hinsichtlich der Gruppen, Messzeit sowie Interaktion von Messzeit und Gruppe keinen signifikanten Unterschied. (Gruppenunterschied Anger-Out: (F(1,40) = 0,764; p = 0,387); Anger-In: (F(1,40)=2,401; p = 0,129), Gruppen und Messtage Anger-Out: (F(1,7 66,2) = 2,305; p = 0,117); Anger-In: (F(1,4 54,8) = 1,793; p = 0,185) und Interaktion von Messzeit und Gruppe Anger-Out: (F(1,7 66,2) = 2,049; p = 0,145); Anger-In: (F(1,4 54,8) = 0,574; p = 0,504)).

3.8.5. State-Trait-Angstinventar (STAI) (Spielberg et al., 1983)

Bei diesem Fragebogen wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der State-Angst (F(1,40) = 0.019; p = 0,891) sowie bei der Trait-Angst (F(1,37) = 0,170; p = 0,683) zwischen Patienten der Real- und Sham-Gruppe festgestellt. In den beiden Subkategorien zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Veränderungen während der Messzeit (State-Angst: (F(2,80) = 0,514; p = 0,600);

Trait-Angst: (F(1,7 62,1) = 3,296; p = 0,0052) sowie bei dem Interaktionseffekt von Messzeit und Gruppe (State-Angst: (F(2, 80) = 0,158; p = 0,854; Trait-Angst: (F(1,7 62,1) = 0,765; p = 0,449)).

3.8.6. Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck, 1961)

Alle rekrutierten Patienten hatten an jedem Messetag einen klinisch unauffälligen Wert beim BDI (Gesamtwert <14 Punkte). Der Vergleich der BDI-Ergebnisse ergab einen signifikanten Haupteffekt der NF-Sitzung (F(1,6 61,3) = 10,994; p < 0,001). Die Post-hoc-Analyse ergab eine signifikante Abnahme des BDI-Werts zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 (p = 0,007) sowie zwischen Sitzung 1 und Sitzung 3 (p = 0,002). Die Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 2 waren nicht signifikant (p = 0,110). Die Interaktion von Messzeit und Gruppe erwies sich als nicht signifikant (F(1,6 61,3) = 2,964; p = 0,071). Der BDI-Wert unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Sham- und Real-Gruppe (F (1,39) = 0,004; p = 0,948).

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

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Real- und Shamgruppe, in den Kategorie Attention to details (F(1,40) = 2,026; p = 0,162) und Kategorie motorische Impulsivität (F(1,39) = 2,255; p = 0,141). Bezüglich der Messzeit (Attention to details: (F(2,80) = 1,536; p = 0,222); motorische Impulsivität: (F(2,78) = 1,314; p = 0,275), sowie der Interaktion von Messzeit und Gruppe (Attention to details: (F(2, 80) = 0,005; p = 0,995); motorische Impulsivität: (F(2,78) = 0,944; p = 0,393) zeigten sich auch keine signifikante Unterschiede.

Die Werte im Bereich Nicht-planende Impulsivität unterschieden sich signifikant zwischen Real und Sham. So erzielten die Patienten der Real-Gruppe signifikant höhere Ergebnisse als Patienten der Sham-Gruppe (F(1,39) = 9,011; p = 0,005). Während der Messtage (1. Tag - 3. Tag) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (F(2,78) = 4,449; p = 0,015): Die Post-hoc-Testung ergab dabei signifikant geringere Werte an Tag drei im Vergleich zu Tag eins (p = 0,03). Die Veränderungen beim Vergleich von Tag eins mit Tag zwei (p = 1,000) sowie von Tag zwei mit Tag drei

(p = 0,082) waren hingegen nicht signifikant. Der Interaktionseffekt von Messzeit und Gruppe waren für diese Kategorie nicht signifikant (F(2, 78) = 0,347; p = 0,708).

3.8.8. Obsessive-Compulsive-DrinkingScale (OCDS) (Mann und Ackermann, 2000)

Beim Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale (OCDS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten der Real- und Sham-Gruppe (F(1,39) = 0,314; p = 0,579). Der OCDS Wert unterschied sich auch nicht signifikant vor und nach dem Neurofeedback Training (F(1,39) = 2,765; p = 0,104). Eine signifikante Veränderung zeigten die Ergebnisse zwischen den Studientagen (F(1,5 78) = 7,489; p = 0,003): die Post-hoc-Analyse zeigte eine signifikante Reduktion der OCDS- Werte im Vergleich von Tag eins mit Tag zwei (p = 0,008) sowie von Tag eins mit Tag drei (p = 0,013). Zwischen den zweiten und den dritten Tag zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p = 0,473). Der Interaktionseffekt von Messzeit und Gruppe (F(1,5 58) = 0,278; p = 0,691), vom Faktor vor und nach der Messung und Gruppe (F(1,39) = 1,353; p = 0,252), von Messzeit und dem Faktor vor und nach der Messung (F(1,6 62,2) = 0,525; p = 0,554) waren nicht signifikant.

4. ERGEBNISSE

4.1. Klinische Ergebnisse

15 von 24 Patienten der Real Gruppe waren drei Monate nach der Therapie und Neurofeedback Training immer noch abstinent und sieben Patienten sind rückfällig geworden (zwei Patienten lost to follow up). Die Abstinenzrate betrug damit 62,5%. In der Sham Gruppe sind 11 von 24 Patienten abstinent geblieben, acht waren rückfällig (fünf Patienten lost to follow up). In der sham Gruppe zeigte sich eine Abstinenzrate von 44%. Abstinenzrate unterschied sich nicht signifikant (p = 0,247). Insgesamt unterschieden sich die klinischen Daten zwischen den Gruppen nur geringfügig.

4.2. Neuro-funktionelle Reaktionen

Wir haben die netzwerkbasierten Veränderungen der Real Gruppe im Rahmen des NF-Trainings verglichen. Es konnten, aufgrund MRT Bewegungsartefakten die Daten von insgesamt 16 Patienten die an allen sechs Messtagen (Basis t1, Post t1, Basis t2, Post t2, Basis t3, Post t3) teilgenommen haben, analysiert werden. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der aktiven Abstinenzgruppe mit denen der aktiven Rückfallgruppe verglichen.

Zunächst wurde die Anzahl aktivierter Voxel der verschiedenen Messzeitpunkte im Vergleich zur Baseline in Regionen of Interest analysiert. Die Regionen of Interest waren: Ventral Attention Netzwerk, Fronto-parietales Netzwerk und Default Mode Netzwerk.

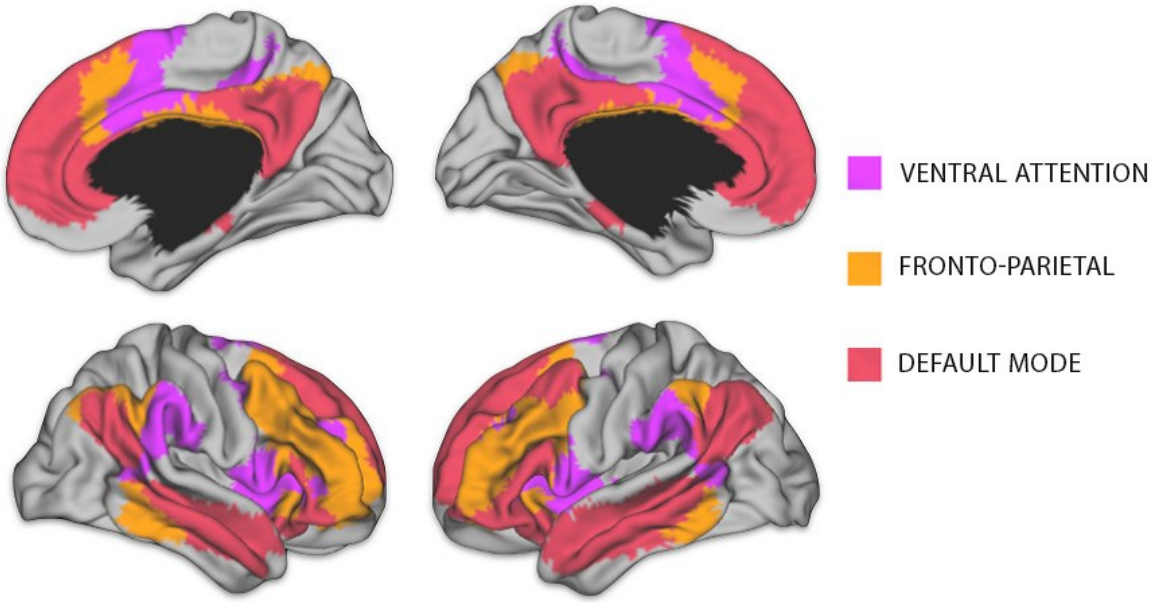

Abb. 3: Kortikale Ruhenetzwerkaktivität im Ventral Attention (lila), Fronto-parietal (orange) und Default Mode (rot) Netzwerken basierend auf 1000 gesunden Probanden (Yeo et al., 2011), projiziert auf Conte69 MRT Standard template.

In den Abbildungen 4a-c sind die mittleren Unterschiede für die fünf Vergleiche gegenüber der Basislinie in allen drei Netzwerken dargestellt. Die ersten Baseline Messungen wurden als gemeinsame Referenz für alle weiteren Aufnahmen verwendet.

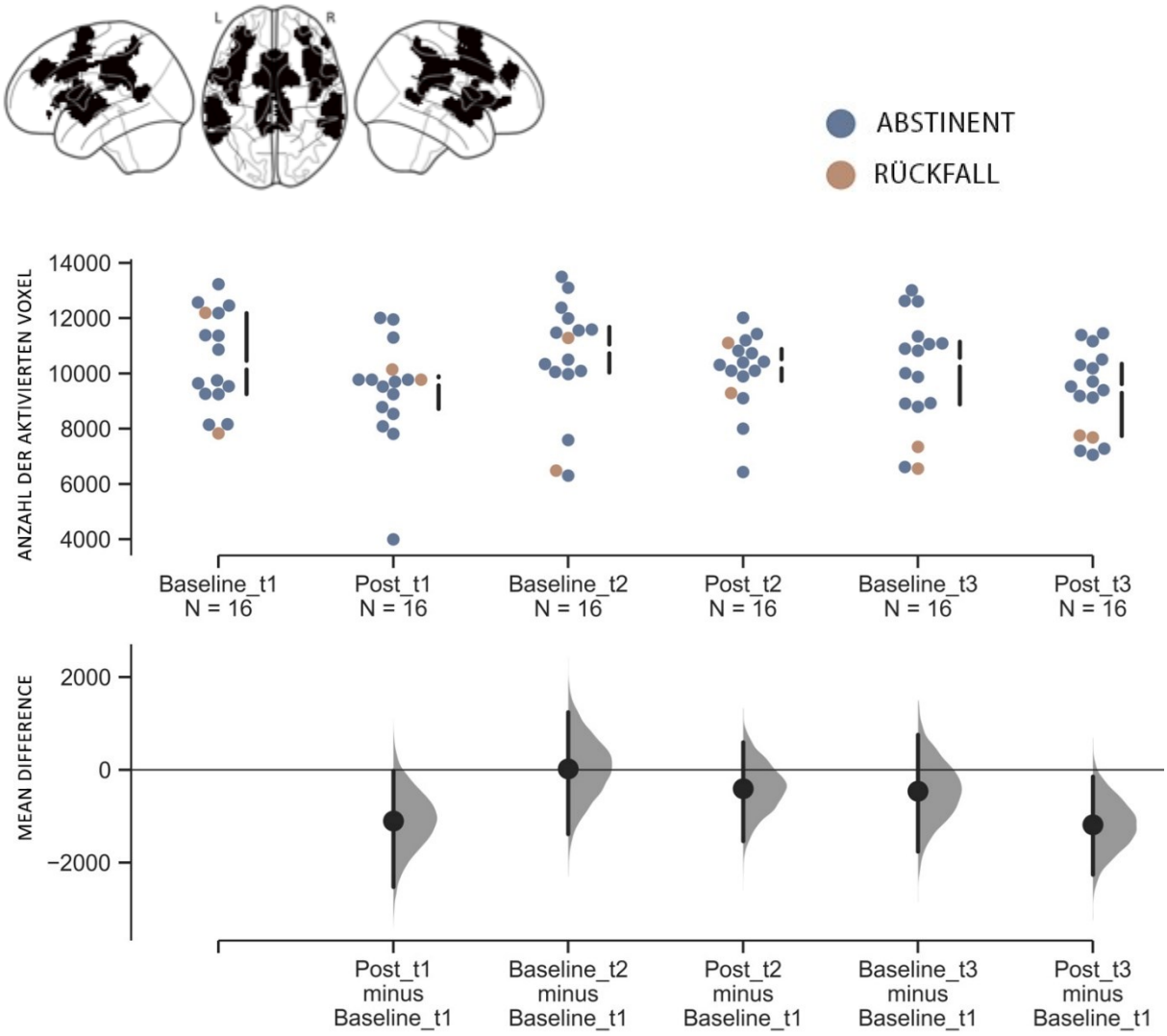

Abb. 4a: Die mittleren Unterschiede der fünf Vergleiche (Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3 und Post t3) gegenüber der gemeinsamen Kontrollbaseline (Baseline t1) im Ventral Attention Netzwerk. Oben in der Abbildung sind die Streudiagramme der aktivierten Voxel von jedem abstinenten (blau) und rückfälligem (orange) Patienten für die sechs Messungen (Basislinie t1, Post t1, Basislinie t2, Post t2, Basislinie t3 und Post t3) gezeigt. Der Mittelwert wird als Lücke in der Linie dargestellt, während die

Linie die Standardabweichung anzeigt. Darunter dargestellte Abb. zeigt die Mittelwertunterschiede als Punkt innerhalb des 95% -Konfidenzintervall.

Im Ventral Attention Netzwerk zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Baseline t1 und Post t3 Daten.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Baseline t1 verglichen mit Post t1, Baseline t2, Post t2 sowie Baseline t3.

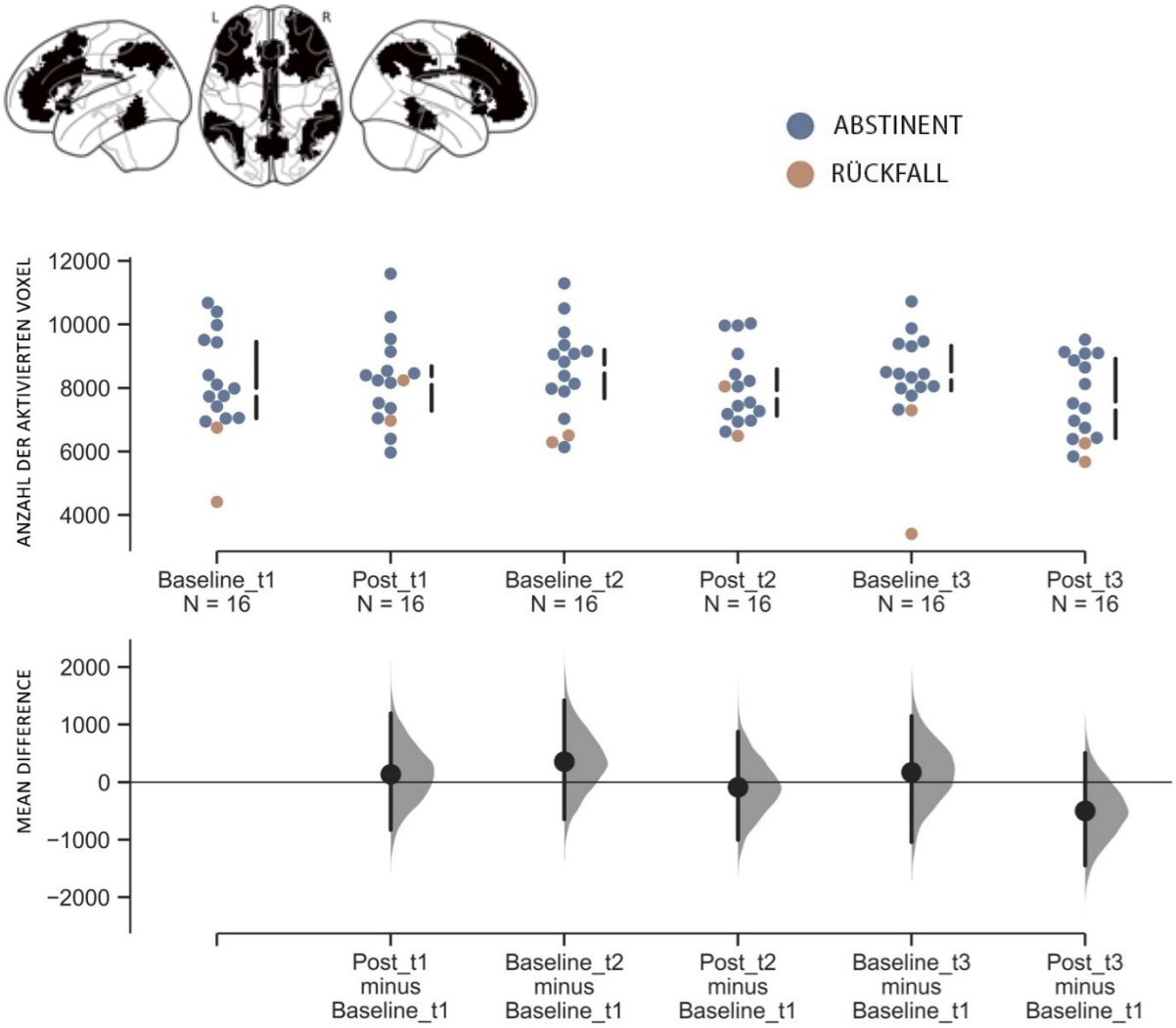

Abb. 4b: Die mittleren Unterschiede für fünf Vergleiche gegenüber der gemeinsamen Kontrollbasislinie (Baseline t1.) im Fronto-parietalen Netzwerk

Im Fronto-parietalen Netzwerk zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline t1 verglichen mit Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3 und Post t3.

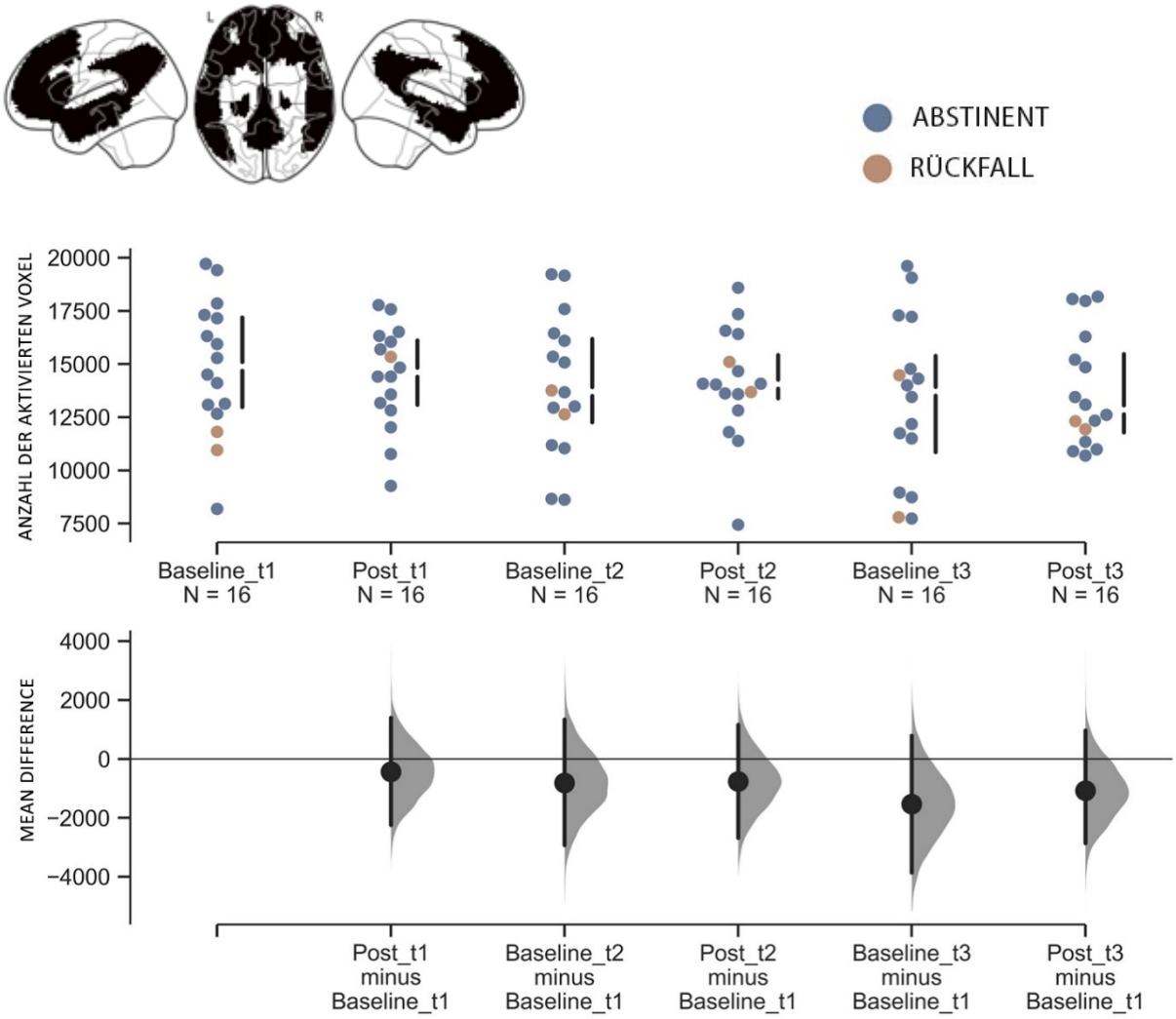

Abb. 4c: Die mittleren Unterschiede für fünf Vergleiche gegenüber der gemeinsamen Kontrollbasislinie (Baseline t1) im Default Mode Netzwerk

In der Default Mode Region zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline t1 und Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3 und Post t3.

Die Anzahl der signifikant aktivierten Voxel innerhalb des Ventral Attention Netzwerks, Fronto-parietalen Netzwerks und Default Mode wurden für die statistische Längsschnittanalyse verwendet. Die detaillierten Statistiken sind in Tabellen 9a-c zusammengefasst.

	Ventral Attention				
	MW	UG 95%	OG 95% KI	p Wert	Effektstärke
Baseline t1 - Post t1	-1102,37	-2524.31	-1462.5	0,096	-0,606
Baseline t1 - Baseline t2	23,87	-13.84	124.31	0,972	0,0122
Baseline t1 - Post t2	-405,68	-1535.87	594.25	0,473	-0,257
Baseline t1 - Baseline t3	-459,81	-1763.43	759.68	0,5	-0,241
Baseline t1 - Post t3	-1182,18	-2258.43	-142.81	**0.04***	-0,719

Tabelle 9a: *Statistische Daten für das Ventrale Attention Netzwerk*

Abkürzungen: MW = Mittelwert; UG = unterer Grenzwert; OG KI = oberer Grenzwert Konfidenzintervall; p-Wert = Unterschied zwischen den Messungen

	Fronto-Parietal				
	MW	UG 95 %	OG 95% KI	p Wert	Effektstärke
Baseline t1 - Post t1	209,40	-778,74	1404,11	0,713	0,133
Baseline t1 - Baseline t2	317,59	-696,58	1343,41	0,553	0,205
Baseline t1 - Post t2	-144,88	-1027,6	851,89	0,765	-0,104
Baseline t1 - Baseline t3	246,29	-922,17	1157,17	0,65	0,157
Baseline t1 - Post t3	-426,19	-1359,73	589,18	0,407	-0,291

Tabelle 9b: *Statistische Daten für das Fronto-parietale Netzwerk*

Abkürzungen: MW = Mittelwert; UG = unterer Grenzwert; OG KI = oberer Grenzwert Konfidenzintervall; p-Wert = Unterschied zwischen den Messungen

	Default Mode				
	MW	UG 95 %	OG 95% KI	p Wert	Effektstärke
Baseline t1 - Post t1	-430,88	-2240,56	1401,00	0,666	-0,154
Baseline t1 - Baseline t2	-8.108.125	-293,01	1336,63	0,479	-0,253
Baseline t1 - Post t2	-764,38	-2680,31	1164,31	0,461	-0,264
Baseline t1 - Baseline t3	-1537,13	-385,78	794,13	0,223	-0,440
Baseline t1 - Post t3	-10.775.625	-285,99	964,63	0,304	-0,370

Tabelle 9c: *Statistische Daten für das Default Mode Netzwerk*

Abkürzungen: MW = Mittelwert; UG = unterer Grenzwert; OG KI = oberer Grenzwert Konfidenzintervall; p-Wert = Unterschied zwischen den Messungen

Die durchschnittliche Voxelaktivität innerhalb der Ventral Attention, Frontal-Parietal und Default Mode Netzwerke ist in der Abbildung 5 für Baseline t1, Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3, Post t3 dargestellt.

In der Abbildung 5 sieht man graphisch auf den Hirnmodellen eine Abnahme der Voxelaktivität in allen drei Netzwerken im Laufe der Zeit im Vergleich zu Basislinie 1.

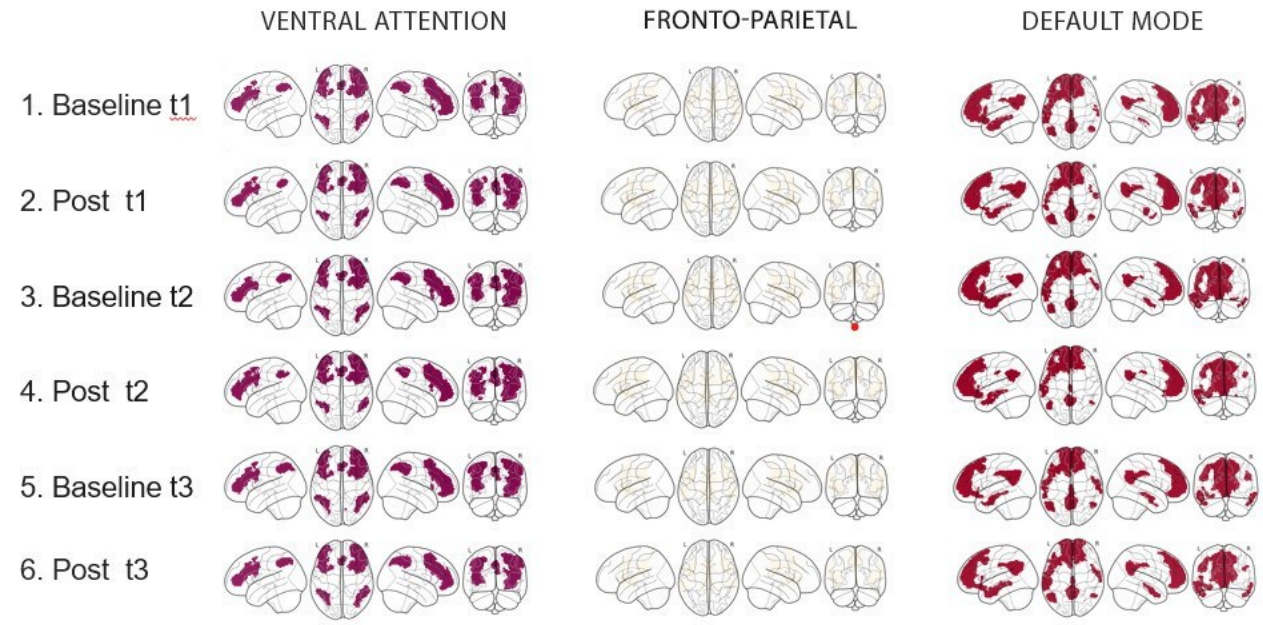

Abb. 5. Die durchschnittliche Voxelaktivität der Netzwerke Ventral Attention (lila), Fronto-parietal (gelb) und Default Mode (rot) auf den Glashirnplots für die 6 Messpunkte (Baseline t1, Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3, Post t3)

Diese globale Abnahme in der Voxelaktivität zeigt sich für alle drei Netzwerke, siehe Abbildung 7. Der stärkste Rückgang der Voxelaktivität im Vergleich zu Baseline 1. war im Ventral Attention Netzwerk (-11,7%) zu sehen, gefolgt vom Default Mode-Netzwerk (-8,3%) und dem Fronto-parietalen Netzwerk (-5,4%).

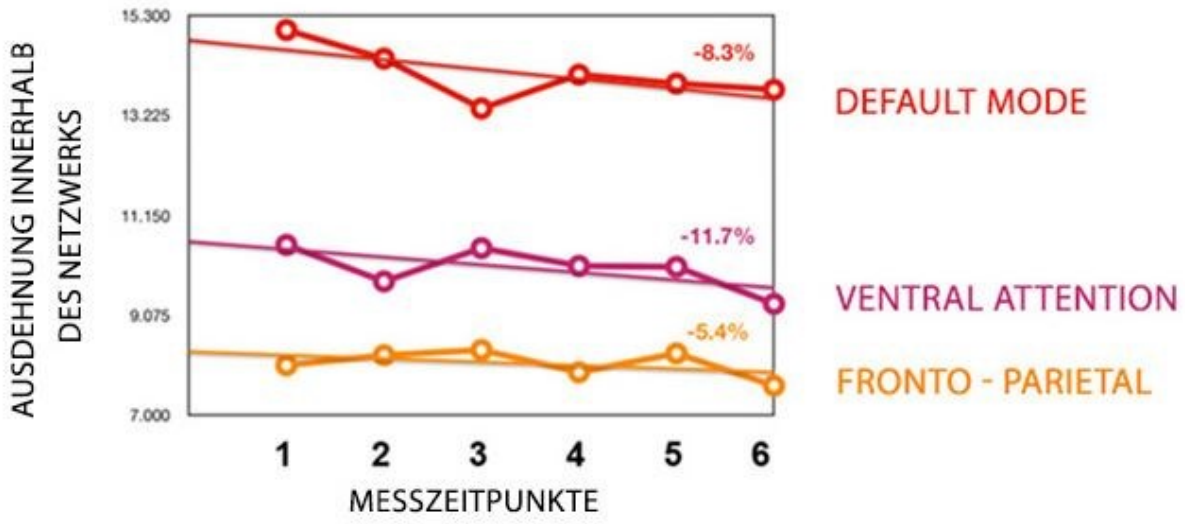

Abb. 6 Abnahme in der Voxelaktivität im Laufe der Studie für alle drei Netzwerke

In Abbildungen 7a-c sind die durchschnittliche Voxelaktivitäten als Grafiken für alle drei Netzwerke für rückfällige und abstinente Probanden dargestellt.

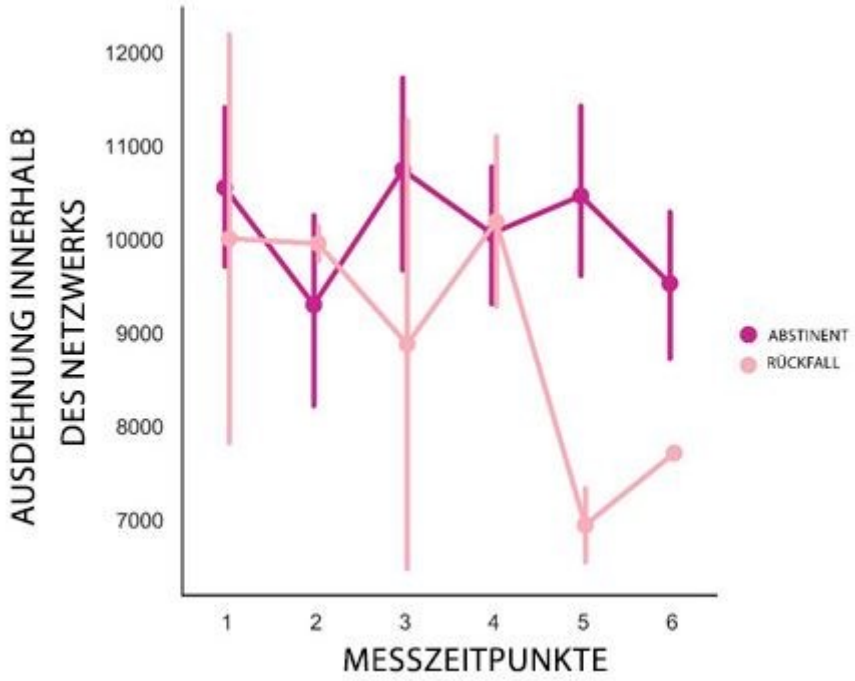

Abb.7a Vergleich der aktivierten Voxel im Ventral Attention Netzwerk bei abstinenten und rückfälligen Patienten

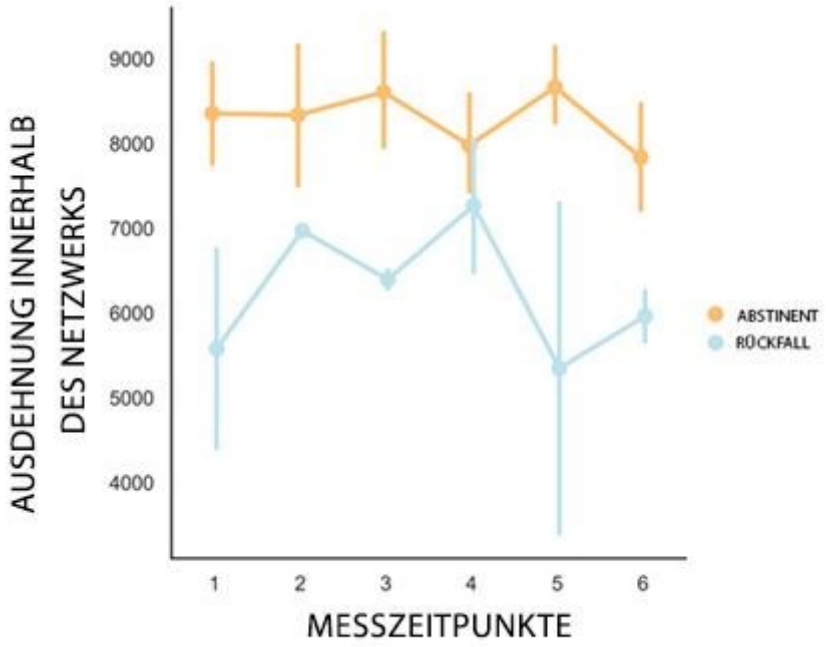

Abb. 7b Vergleich der aktivierten Voxel im Fronto-parietalen Netzwerk bei abstinenten und rückfälligen Patienten

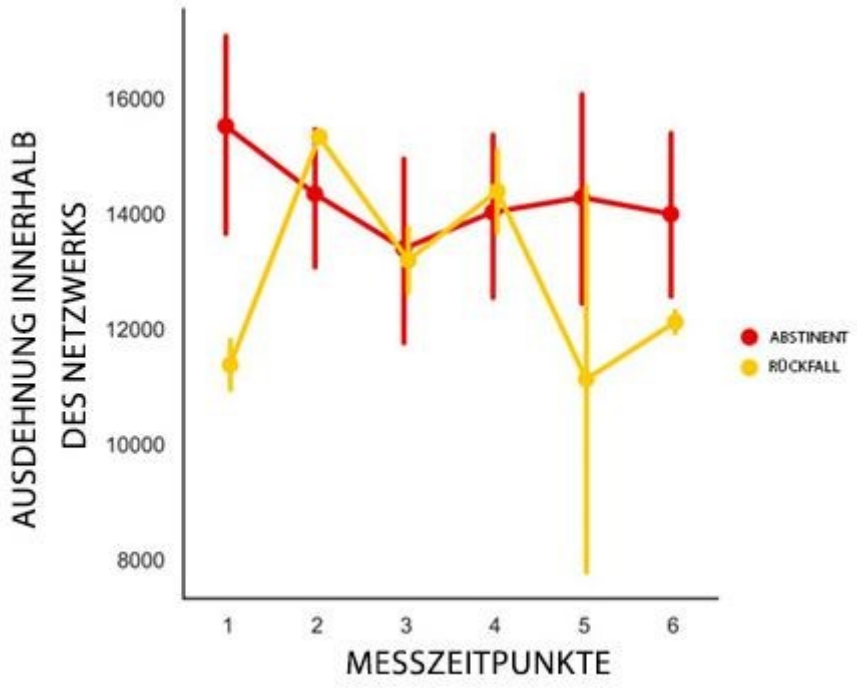

Abb. 7c Vergleich der aktivierten Voxel im Default Mode Netzwerk bei abstinenten und rückfälligen Patienten

Beim Vergleich der Patienten der aktiven Gruppe, welche drei Monate nach Studienteilnahme weiterhin abstinent waren, mit denjenigen, welche innerhalb dieses Zeitraumes rückfällig wurden, wurden die Diagramme nur explorativ dargestellt. Die Stichprobe der rückfälligen Patienten war im Verlauf deutlich kleiner (lost to follow up), so dass eine genaue Datenauswertung nicht möglich war.

Die Diagramme zur Abschätzung der Effektstärke sind in den Abbildungen 8a-c aufgeführt.

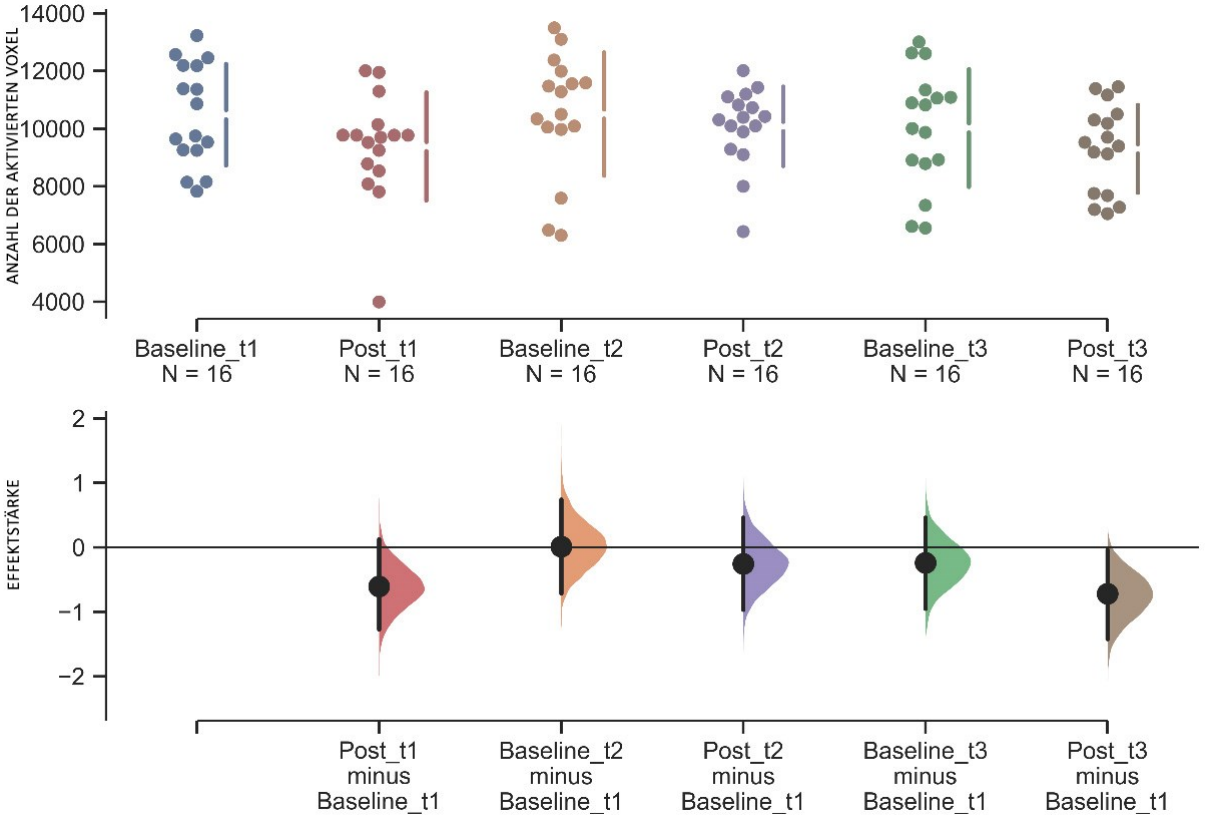

Abb 8a: Effektstärke der Zahl von aktivierten Voxel im Ventral Attention Netzwerk

Anhand der Mittelwertdifferenz zwischen den Messzeitpunkten Basislinie und Post T3 (signifikanter Unterschied) war eine Effektstärke (bei -0,72; mittelgradige Effektstärke) zu errechnen.

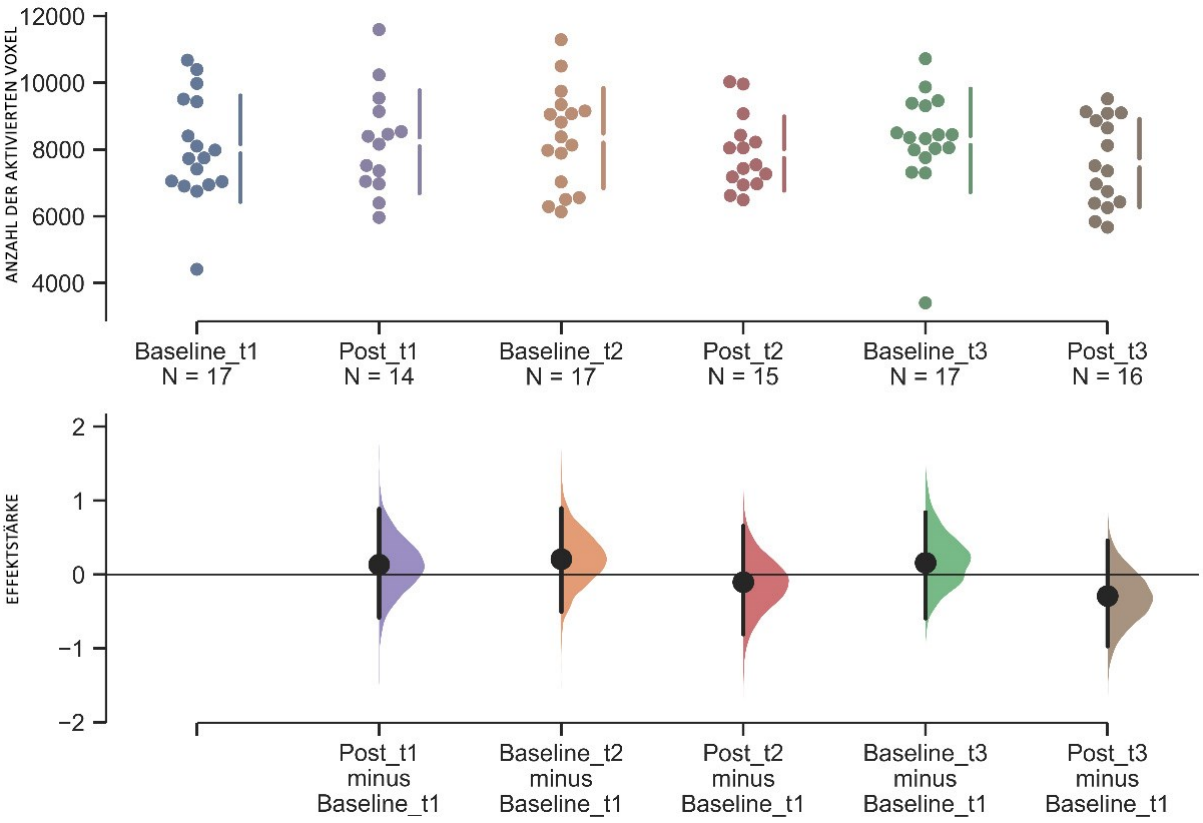

Abb 8b: Effektstärke der Zahl von aktivierten Voxel im Fronto-parietalen Netzwerk

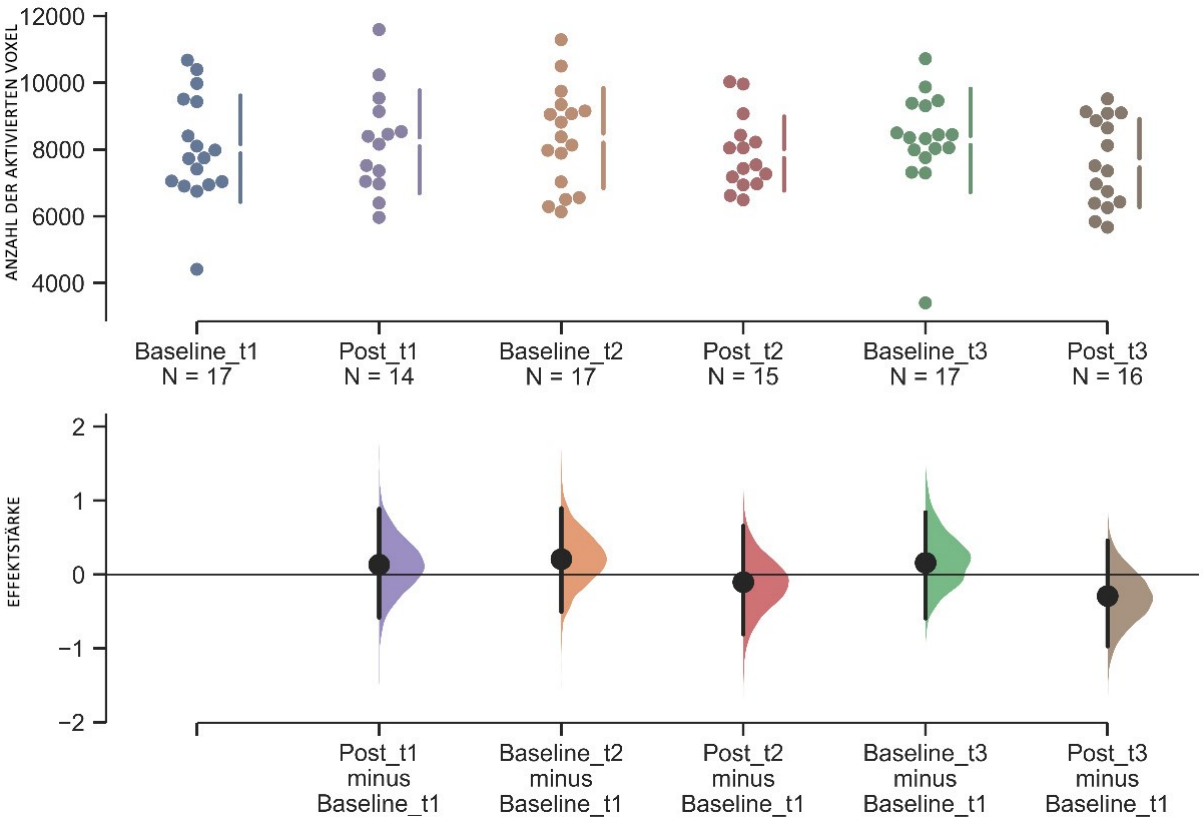

Abb 8c: Effektstärke der Zahl von aktivierten Voxel im Default Mode Netzwerk

Die Effektstärke für jeden Vergleich in den drei beobachteten FMRT-Ruhenetzwerken ist in den Tabellen a-c präsentiert.

Die Ergebnisse der longitudinalen voxel-basierten Ganzhirnanalysen sind in Abbildung 9. und in der Tabelle 10. dargestellt.

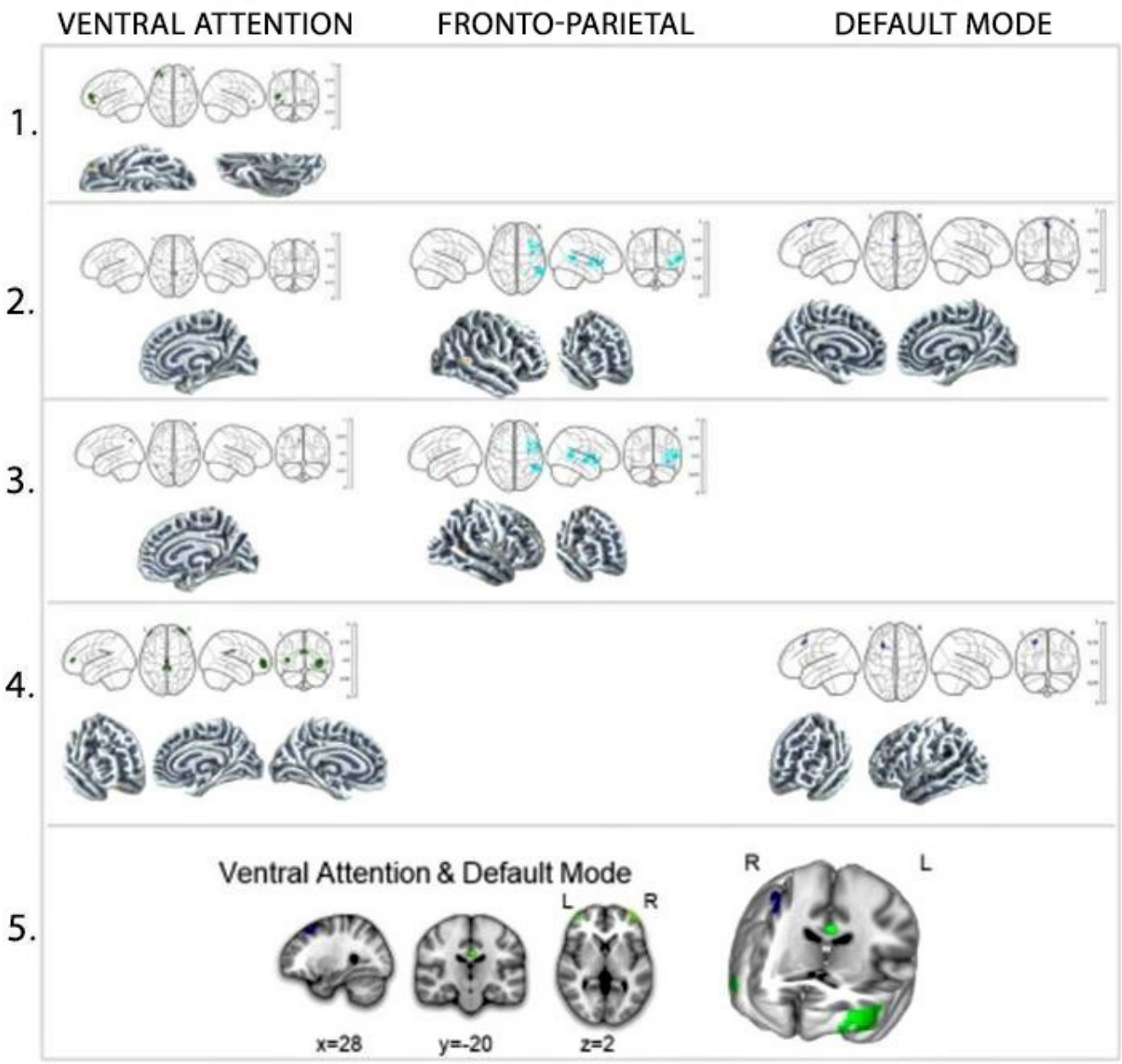

Abb. 9. Signifikante rtfMRT-Effekte des gesamten Gehirns für folgende Vergleiche (von oben nach unten): 1. Baseline t1 > Post t1, 2. Baseline t1 > Post t2, 3. Baseline t2 > Post t2, 4. Baseline t1 > Post t3, 5. Baseline t1 > Post t3. Die gruppeninternen Vergleiche werden dargestellt als Vergleich der Veränderungen im gesamten Gehirn mit dem Volumen (Niilearn) und der Oberflächenebene (PySurfer) auf einem Standard-MRT template ($p < 0{,}005$, > 30 Voxel). Im untersten Bereich der Abbildung sind die Vergleiche Baseline t1 > Post t3 (Abschluss der experimentellen Intervention) für Ventrale Attention und Default Mode Netzwerke für Volumen und Oberfläche (unter Verwendung von Mango) angezeigt.

Signifikante Unterschiede wurden im Ventral Attention Netzwerk in folgenden Vergleichen festgestellt: Baseline t1 > Post t1, Baseline t1 > Post t2, Baseline t2 > Post t2, Baseline 1 > Post t3. Im Default Mode Netzwerk wurden signifikante Unterschiede in Vergleichen: Baseline t1 > Post t1 und Baseline t1 > Post t3. Im Fronto-parietalen Netzwerk unterschieden sich die Ergebnisse in Baseline t1 > Post t2 und im Baseline t2 > Post t2.

In der Tabelle 10. sind diese Ergebnisse präsentiert. Die Regionen in denen man die signifikanten Unterschiede gesehen hat innerhalb der analysierten Netzwerken sind: im Ventral Attention Netzwerk Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis inferior und Gyrus Cingulum. Im Fronto-parietalen Netzwerk waren die Veränderungen in der Insula, Gyrus frontalis inferior, Gyrus temrporalis suprior, Claustrum und Gyrus praecentralis zu sehen. Im Default Mode Netzwerk zeigten sich die Unterschiede im Bereich des Gyrus frontalis superior.

Netzwerk	Vergleich	Hirnregion	Brodamnn Areal	Anzahl der Voxel	X Koordinate	Y Koordinate	Z Koordinate	p-Wert
Ventral Attention	Baseline t1>post t1	L- Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius	10,46	167	-42	52	6	<0,001
		L-Gyrus frontalis medius		68	-34	46	-12	<0,001
		R-Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius	11	37	36	42	-12	0,002
	Baseline t1>Post T3	R- Gyrus frontalis medius, R- Gyrus frontalis superior	10	297	32	62	-2	0,001
		R/L- Cingulum posterior	23,29	68	6	-38	24	<0,001
		L- Gyrus frontalis medius, L- Gyrus frontalis superior	10,46		-44	54	8	0,001
Fronto-parietal	Baseline t1> post t2	R- Gyrus temporalis medius, Gyrus temporalis superior	21	218	60	-46	6	0,001
		R- Klaustrum		79	38	0	-6	<0,001
		R-Insula, R- Gyrus frontalis inferior	47	49	38	18	-12	0,002
		R- Insula		31	52	14	-2	0,003
	Baseline t2>post t2	R- Gyrus temporalis medius, Gyrus temporalis superior	21	213	64	-46	2	0,001
		R- Klaustrum		131	40	-8	0	<0,001
		R- Gyrus praecentralis	6	106	62	6	8	0,001
		R- Insula	47	69	36	18	-14	0,001
Default Mode	Baseline t1>post t2	L- Gyrus frontalis superior	6	40	-2	12	64	0,002
	Baseline t1>post t3	L-Gyrus frontalis superior	8	83	-34	20	52	0,001

Tabelle 10. *Seed basierte Analyse der Veränderungen im Verlauf der Studie in drei relevanten Netzwerke*

Abkürzungen: R= rechts, L= links

5. DISKUSSION

In den letzten Jahren wurde immer mehr die Wichtigkeit der Resting State-Bildgebung Studien (in welchen man die funktionelle Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnregionen in einem aufgabenfreien Zustand untersucht) gesehen. Jedoch gibt es bisher insgesamt nur wenige Studien die sich mit Resting State Aktivität bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit die NF-Trainings erhielten, beschäftigten.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss des neuronalen Feedback Trainings auf die Ruhenetzwerk (Resting State) Aktivität bei alkoholabhängigen Patienten.

Die Fragestellung war, ob sich die Reaktionen in drei ausgewählten Netzwerken der Resting State Modalitäten nach fMRT-basiertem Neurofeedback Training ändern und falls ja, ob sich diese Änderungen zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten unterscheiden. Hierfür wurden für die vorliegende Studie insgesamt 52 Patienten rekrutiert und randomisiert und in eine Real- und eine Sham-Gruppe eingeteilt. Dabei zeigten sich keine relevanten signifikanten Unterschieden hinsichtlich Alter, Intelligenz, sowie psychiatrischen Komorbiditäten zwischen Patienten beider Gruppen.

Die Ergebnisse wurden für drei Regionen of Interest analysiert. Als Zielregionen wurden Bereiche ausgewählt, in denen veränderte Aktivität bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankung nachgewiesen werden konnte: Ventral Attention Netzwerk, Fronto-parietales Netzwerk und Default Mode Netzwerk.

5.1 Ventral Attention Netzwerk

Ventral Attention Netzwerk erkennt hervorstechende und verhaltensrelevante Reize aus der Umgebung, insbesondere, wenn sie unbeaufsichtigt sind (stimulierungsgesteuerte Aufmerksamkeit). Zusammen mit dem Dorsal Attention Netzwerk bestimmt es, was wir aus unserer Umgebung während der normalen Wahrnehmung beachten (Corbetta et al. 2008). Der temporo-parietale Übergang und der ventrale Bereich des Frontalhirns bilden dieses sogenannte Ventral Attention Netzwerk und es ist weitgehend rechts-lateralisiert. Es ist erforderlich, um die Aufmerksamkeit auf hervorstechende sensorische Ereignisse zu lenken.

Beim Vergleich der Ergebnisse der aktiven Gruppe von Neurofeedback Tag 3 mit Baseline t1 konnte eine signifikante Reduktion der Anzahl der aktivierten Voxel im Bereich der Ventral Attention Netzwerkes gezeigt werden (Definition gemäß (Yeo et al. 2011)). Da die Kernfunktion des Netzwerks ein Filtersystem für Reize mit anschließender kontrollierter Informationsverarbeitung vorgeschlagen ist (Menon und Uddin 2010), deutet dies darauf hin, dass eine verminderte Aktivität im Verlauf des Neurofeedback Trainings bei Alkoholabhängigen Probanden möglicherweise zu einer größeren Unabhängigkeit gegenüber externen Stimuli führen kann.

Die genaue Rolle dieses Netzwerks und seiner komplexen Wechselwirkungen mit anderen Netzwerken sind jedoch noch umstritten. Einige Autoren haben vorgeschlagen, dass das Ventrale Attention Netzwerk bei Patienten mit Substanzmissbrauch im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits hypoaktiv ist und dass es mit dem ventromedialen / fronto-parietalen Netzwerk interagiert was eine Rolle bei der Aktivierung der limbischen Erregung spielen kann (Dunlop et al. 2017).

Aktivitätsänderungen in diesen Netzwerken des Gehirns, insbesondere im Ventral Attention, ventromedialen und Default Mode Netzwerk (Zhang und Volkow 2019), können zur Wiederherstellung kognitiver Prozesse beitragen, um das Verlangen und die Emotionen im Zusammenhang mit Alkoholmissbrauch zu kontrollieren (Dunlop, 2017).

Anhand der Mittelwertdifferenz zwischen den Messzeitpunkten Basislinie und Post t3 war eine Effektstärke von -0,72 auszurechnen, was über einen mittelgradigen bis großen Effekt (praktische Signifikanz) spricht.

Im Ventral Attention Netzwerk zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der aktivierten Voxel zwischen Baseline t1 verglichen mit Post t1, Baseline t2, Post t2 sowie Baseline t3.

Ein Grund dafür kann die zu kleine Anzahl von NF-Sitzungen sein; man könnte diskutieren, ob sich die Unterschiede erst nach noch mehr NF-Sitzungen zeigen würden. In einer aktuell immer noch laufenden Studie von Cox et al. nahmen die Probanden an sechs NF-Sitzungen teil (Cox et al. 2016). In den meisten Studien zur Abhängigkeitserkrankungen und Neurofeedback mittels fMRT bekamen die rekrutierten Patienten/Probanden jedoch drei bis vier Neurofeedback Sitzungen (Hanlon et al., Ma et al., Hartwell et al., Cantenberry at al.). Damit kann es festgestellt

werden, dass die Patienten in der vorliegenden Studie eine durchschnittliche Anzahl an NF-Sitzungen bekommen haben.

Möglicherweise, handelt sich hier um eine zu kleine Stichprobe. Die Anzahl der rekrutierten Probanden mit einer Abhängigkeitserkrankung die in den bisherigen Studien an dem NF-Training teilgenommen haben, variierte zwischen neun (Cantenberry et al., 2013) und 44 (Hartwell et al. 2016). In der vorliegenden Studie war die Anzahl der untersuchten Patienten, im Vergleich zu bisherigen sehr groß - 48 Patienten (24 in der Realgruppe). Jedoch verblieb aufgrund der MRT Artefakten im Verlauf für die Analyse der Resting-State Daten eine relativ keine Stichprobe (N=16), und die Analyse der Sham Daten war aus selben Grund gar nicht möglich.

Auch wichtig zu erwähnen ist, dass es noch nicht genug Daten zum Vergleich gibt, weil in den meisten Studien zu Neurofeedback die Gehirnaktivität während des Aufgabenzustands untersucht wurde. Bisher gibt es also wenig spezifisch definierte Daten zur Konnektivität in den Resting State-Netzwerken bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit und es ist noch relativ unbekannt, wie sich die NF-assoziierte Veränderungen unabhängig von einer direkten Konfrontation mit suchtrelevaten Reizten zeigen.

5.2. Fronto-parietales Netzwerk

Das fronto-parietale Netzwerk ist entscheidend für unsere Fähigkeit, das Verhalten schnell, genau und flexibel zielgerichtet zu koordinieren. Es trägt zur exekutiven Kontrolle bei und der Fähigkeit, Maßnahmen gezielt zu steuern (Dixon et al. 2018). Es ist ein so genanntes Kontrollnetzwerk, welches durch die flexible Interaktion mit anderen Steuerungs- und Verarbeitungsnetzwerken für neue Aufgaben zuständig ist (Marek et al. 2018). Die Hauptrolle dieses Netzwerkes ist die Unterstützung bei der Koordination der Netzwerkaktivität des gesamten Gehirns. Zusammen mit den anderen Netzwerken der Verhaltenskontrolle zeigt das Fronto-parietale Netzwerk eine Eigenschaft, die möglicherweise zu einer Anfälligkeit für verschiedene Formen von Psychopathologien führt, die mit kognitiven Kontrolldefiziten verbunden sind, wie zum Beispiel paranoide Schizophrenie (Marek et al. 2018).

In dieser Studie zeigten sich im Fronto-parientalen Netzwerk keine signifikanten Unterschiede bei Veränderung der aktivierten Voxel zwischen der Baseline t1 verglichen mit Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3 und Post t3.

Möglicherweise handelt sich hier ebenfalls um eine zu kleine Stichprobe. Eine weitere Überlegung wäre die Anzahl an NF- Training in den zukünftigen Studien erhöhen.

In den bisherigen Resting state Studien zeigten sich die Veränderungen bei den Patienten mit Angst- und Zwangsstörung nach 3 NF-Sitzungen (Scheinost et al., 2013), und mit einer Schizophrenie nach 2 NF-Sitzungen (Zweerings et al., 2019). Auch bei dem Versuch der Emotionsregulation zeigten sich in bisherigen Studien gezielte Veränderungen in Resting State nach 23 (Li et al., 2016) oder 4 NF- Sitzungen (Paret et al. 2016).

Die Ergebnisse der bisherigen Studien zu NF und Abhängigkeitserkrankungen zeigten signifikante Veränderungen in der Hirnaktivität jedoch während des NF-Trainings in folgenden Regionen: ACC und DMFC (Hanlon et al., 2013), PCC und MPFC (Kim et al., 2016), ACC und MPFC (Li et al., 2013) und im ACC und Insula sowie im Bereich von Gyrus temporalis inferior, Gyrus frontalis medialis. Diese anatomischen Bereiche decken sich weitestgehend mit den in dieser Studie untersuchten Netzwerken, so dass man eventuell davon ausgehen kann, dass sich die Veränderungen eher während des NF-Prozesses zeigen, als im Resting- State.

5.3. Default Mode Netzwerk

Das Default Mode Netzwerk (DMN) des Gehirns besteht aus Bereichen, die in der Ruhe normalerweise aktiver sind als während der aktiven Aufgabenerfüllung (Mars et al. 2012). Wenn Menschen nicht an einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind, kann beobachtet werden, dass eine Reihe von Gehirnregionen aktiv ist (Shulman et al. 1997). Regionen des DMN zeigen häufig eine Deaktivierung, wenn die Teilnehmer kognitive Aufgaben ausführen. Der Grad der Deaktivierung kann die spätere Leistung vorhersagen (Eichele et al. 2008). Diese Theorie war jedoch umstritten durch die Beweise, die zeigten, dass das DMN auch aktiv an zielgerichteten Aufgaben beteiligt ist, wenn eine innerlich bezogene Kognition erforderlich ist (Zang und Volkow, 2019).

Das Netzwerk besteht aus mehreren Hirnregionen, unter andern sind das der mediale posteriore Kortex, insbesondere der posteriore cinguläre Kortex (PCC) und häufig der Precuneus, der mediale frontale Kortex (MFC) sowie der bilaterale inferiore parietale und posteriore temporale Regionen um den temporoparietalen Übergang/Junktion (TPJ). Abgesehen von diesen Kernbereichen sind andere Bereiche, von denen häufig berichtet wird, dass sie am DMN beteiligt sind, der Hippocampus und der mediale Temporallappen sowie Bereiche entlang des lateralen Temporalkortex, die sich in Richtung des Temporalpols erstrecken (Mars et al. 2012).

In dieser Studie wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Voxelaktivitäten zwischen der Baseline t1 verglichen mit Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3 und Post t3 im Default Mode Netzwerk beobachtet.

Da es in den bisherigen Studien über Veränderungen des DMN während Craving, Rückfall und negativen Stimmung bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung berichtet wurde (Zhang and Volkow 2019), war es zu erwarten, dass man auch in dieser Studie signifikante Veränderungen in der Aktivität sieht. Hier muss man dieselben möglichen Gründe wie bei den anderen ausgewählten Netzwerken erwähnen- vor allem zu kleine Stichprobe. Auch hier gilt in der Zukunft die Frage nach der optimalen Anzahl der NF-Sitzungen zu klären.

Insgesamt wurde in der Studie im zeitlichen Verlauf eine globale Abnahme der Voxelaktivität im Laufe der Zeit innerhalb des Ventral Attention, des Fronto-parietalen und des Default Mode Netzwerks im Vergleich zu Baseline (vor dem NF-Training) beobachtet (Abb.6). Als bereits in bisherigen Studien gezeigt wurde, scheint der chronische Substanzmissbrauch mit einem weit verbreiteten Verlust der funktionellen Konnektivität bei verschiedenen Abhängigkeitserkrankungen, einschließlich Alkoholabhängigkeit verbunden zu sein (Camchong et al, 2013, Fedota und Stein, 2015, Moeller und Paulus, 2018, Sutherland et al. 2012). Studien zeigten auch, dass es für eine bestimmte Zeit nicht möglich ist diesen Konnektivitätsänderungen und den emotionalen und kognitiven Defiziten entgegenzuwirken (Fedota und Stein 2015).

Deshalb kann es sein, dass die Abnahme der Konnektivität in den in dieser Studie untersuchten Netzwerken eine Folge des chronischen Alkoholmissbrauchs war, da die Patienten gerade kurz vor dem ersten Neurofeedback Training eine Entzugsbehandlung beendet haben und erst seit kurzem abstinent geworden wurden.

Die Ergebnisse unserer Studie (Abbildungen 7a-c), zeigen den Trend, dass die Patienten mit einem späteren Rückfall im Vergleich zu Patienten mit kontinuierlicher Abstinenz eine geringere Konnektivität innerhalb dieser Netzwerke hatten, was mit dieser Abnahme übereinstimmt.

Interessanterweise deuten die ausgeprägten Prä-Post-Neurofeedback-Unterschiede der Durchschnittswerte auf einen Effekt hin, der dem Verlust der funktionellen Konnektivität entgegenwirkt und einen möglichen Marker für eine angemessene Therapiedauer oder einen Indikator für den Therapieerfolg darstellt. Die Verwendung von Ruhenetzwerk Daten als mögliche Biomarker in weiteren Studien kann vielversprechend sein, da Aktivitätsänderungen innerhalb dieser Netzwerke, insbesondere des Ventral Attention, Fronto-parietal und Default Mode (Zhang und Volkow 2019) zur Wiederherstellung kognitiver Prozesse beitragen können und das Verlangen und die Emotionen, die mit Alkoholmissbrauch verbunden sind beeinflussen können (Dunlop et al., 2017).

5.4. Limitationen

Die vorliegende Studie weist folgende Limitationen auf:

1. Obwohl diese Studie mit insgesamt 52 Studienteilnehmern bisher die größte Studie ist, die sich mit Ruhenetzwerkdaten während Neurofeedback-Training bei Alkoholabhängigkeit beschäftigte, ist eine wesentliche Limitation dennoch die vergleichsweise kleine Stichprobengröße (insgesamt wurden 16 Patienten, die an allen Messungen teilgenommen haben berücksichtigt). Trotz jeweils 24 Patienten in der Real- und Sham-Gruppe, konnten die Daten der Real- mit der Sham-Gruppe nicht verglichen werden. Die Anzahl der verwendbaren Datensätze war für die Sham Gruppe zu gering (ein Teil der Patienten aus der Sham-gruppe wurde im Verlauf rückfällig mit Alkohol, MRT Daten von einem Teil der Patienten waren wegen Artefakten nicht verwendbar und ein Teil war lost to follow up), so dass die Ruhezustandsanalyse nur im Vergleich zur Baseline und nicht zum Sham dargestellt werden konnte und daher fehlt der Vergleich mit Placebo Gruppe. Auch bestimmte Subgruppen konnten nicht verglichen werden (zum Beispiel, Alter, Geschlecht,

Schwere und Dauer der Alkoholabhängigkeit). So konnte der Einfluss dieser Parameter auf den Erfolg des Neurofeedbacks hin, ausreichend geklärt werden.

2. Die Patienten die an der Studie teilgenommen haben, haben eine finanzielle Aufwandsentschädigung von 180 Euro erziehen können, so dass das ein Einfluss auf das Motivationsniveau von Patienten haben konnte. Eigene Motivation und Bereitschaft zur Therapie ist auf jeden Fall Schlüsselfaktor für ein erfolgreiches Neurofeedback Training, so dass die Motivation nur das Geld zu erhalten einen negativen Einfluss auf die Ergebnisse haben konnte. Falsche Anreize könnten somit zu einem Verfälschen des Gesamtergebnisses beitragen. Es gibt jedoch Studien die gezeigt haben, dass eine finanzielle Belohnung die gesamte Motivation der Probanden steigt. Wenn Patienten an Forschungsarbeiten teilnehmen, die ihnen wünschenswerte therapeutische Vorteile bieten, kann Geld irrelevant und unnötig erscheinen, auch wenn es moralisch nicht zu beanstanden ist. Wenn das Ziel der Zahlung jedoch darin besteht, das finanzielle Opfer, das Forschungsthemen bringen müssen, zu verringern, Menschen für ihre Zeit zu entschädigen oder Wertschätzung für ihren Beitrag zu zeigen, sollten Patienten-Probanden bezahlt werden (Grady 2005). Die Studien mit Probanden mit einer Abhängigkeitserkrankung werden häufig durch die niedrigen Rekrutierungs- und Retentionsraten behindert. Untersuchungen legen nahe, dass Geldzahlungen oder Vergütungen eine wirksame Strategie zur Überwindung dieser Hindernisse sein können. Es kommt jedoch zu moralischen Fragen- wofür wird dieses Geld benutzt? Festinger et al. haben in einer Metaanalyse gezeigt, dass die meisten Teilnehmer jedoch ihre Forschungszahlungen verantwortungsbewusst und sicher verwenden (Festinger und Dugosh 2012).

3. Weitere Limitation sehen wir an der Auswahl der Studienteilnehmer. Bis auf die genannten Ausschlusskriterien fand es keine Selektion der Studienteilnehmer statt, sodass eine gute externe Validität zu jeder Zeit gegeben war. Eine strengere Selektion der Patienten, zum Beispiel im Sinne eines Neurofeedback-Testlaufes (zur Feststellung der Fähigkeit jedes Patienten seine neuronale Aktivität zu beeinflussen) wäre in der Zukunft anzustreben.

4. Die genaue Anzahl der NF-Sitzungen, um die effektivsten Ergebnisse zu erzielen bleibt immer noch umstritten. Wir haben drei NF-Trainingseinheiten ausgewählt, da dieser Ansatz bereits vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat (Karch et al., 2019). In den bisherigen Studien variierte die Anzahl der Sitzungen, jedoch in den meisten handelte sich um 2-4 Sitzungen. In einer aktuell immer noch laufenden Studie von Cox et al. erhalten die Probanden 6 NF-Sitzungen (Cox et al. 2016). Hier stehen die Ergebnisse noch aus.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Nach wie vor zählt Alkohol zu den am häufigsten konsumierten psychotropen Substanzen in Deutschland (Pabst et al. 2013). Über substanzgebundene Abhängigkeit spricht man, wenn sich die Personen periodisch oder chronisch durch wiederholten Gebrauch einer natürlichen oder synthetischeren Substanz, der für das Individuum und die Gemeinschaft schädlich ist (Möller et al, 2013). Schätzungen gehen davon aus, dass jährlich in Deutschland 21 000 Menschen an den Auswirkungen schädlichen Alkoholkonsums sterben (Drogen und Suchtbericht der Bundesregierung 2018). Es zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Krankenhausfälle wegen Alkohol seit 1995 (Matos et al. 2016). Die Kosten des Alkoholkonsums in Deutschland werden auf 26 bis 40 Milliarden Euro jährlich geschätzt (Bartsch und Merfert-Diete, 2013).

Aktuelle Therapieoptionen scheinen nur zu bestimmten Grad erfolgreich zu sein, insbesondere was der Rückfallrate betrifft (Bottlender and Soyka 2005), so dass man schon seit Jahrzehnten nach neuen Therapiemethoden sucht. Trotz intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen und Erfordernisse der öffentlichen Gesundheit haben sich die Behandlungsergebnisse bei Drogenabhängigkeit in mehr als 50 Jahren nicht wesentlich verbessert.

Mittels bildgebenden Methoden konnte gezeigt werden, dass sich die neuronalen Reaktionen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei Craving insbesonders im ventralen Striatum, ventralen anterioren cingulären Kortex und ventromedialen

präfrontalem Cortex verändern. Li und al. (2013) haben gezeigt, dass die Reduktion neuronaler Aktivität in suchtassoziierten Hirnarealen mit reduziertem Verlangen einhergehen können (Li et al. 2013). Neurofeedbackstudien konnten zeigen, dass Patienten diese neuronalen Aktivitäten selber mittels Neurofeedbacktrainings regulieren können (Canterberry et al. 2013). fMRT-basiertes Neurofeedback, insbesondere als nicht-invasives Verfahren, könnte eine zusätzliche und unterstützende Option in der Therapie von Abhängigkeitserkrankungen darstellen.

In letzter Zeit wurde das Resting State (Ruhenetzwerk) fMRT immer wichtiger, um die Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen zu untersuchen. Resting State-fMRT ermöglicht die Identifizierung spontaner neuronaler Aktivitäten, die zeitlich zusammenfallen und neuronale Netzwerke bilden. Solche Netzwerke scheinen die Gesamtheit der kognitiven Elemente zu reflektieren, die für die Aufgabenverarbeitung notwendig sind. Im Vergleich zu aufgabenbasierten fMRT-Methoden ist die Datenerfassung relativ schnell und unkompliziert, was eine nützliche Eigenschaft bei der Beurteilung von Patientenpopulationen mit variablen Einschränkungen der Aufmerksamkeits-, Exekutiv- und Motorsteuerung darstellt (Sutherland et al. 2012). Insgesamt bestätigen die fMRT-Befunde auch im Ruhezustand, dass Regionen, die mit Belohnung und kognitiver Kontrolle zusammenhängen, an der Sucht beteiligt sind (Baler et al. 2006).

In den bisherigen Studien wurden folgende Netzwerke definiert, die eine erhöhte funktionale Konnektivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigten: Ventral Attention, Default Mode, orbitofrontaler Cortex, und Amygdala-Striatum Netzwerk (Zhu et al. 2017).

Da es bisher nur wenige Daten zu dem Thema gibt, war das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob sich die Ruhenetzwerk Reaktionen bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit durch das Training mit fMRT –basiertem Neurofeedback verändern lassen.

Es wurden insgesamt 52 Patienten (7 weibliche und 45 männliche Patienten) aus der Psychiatrischen Klinik der LMU in die Studie eingeschlossen und randomisiert und in eine Real- und eine Sham-Gruppe eingeteilt. Zwischen Patienten beider Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Bildung, Persönlichkeitseigenschaften sowie psychiatrischen Komorbiditäten. Im Verlauf

wurden zwei Patienten davon aufgrund im MRT gesehenen Hirnanomalien und weitere zwei aufgrund technischer Schwierigkeiten ausgeschlossen. Somit konnten wir die Daten von 48 Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. Für die Resting State Analyse mussten Datensätze aufgrund von Bewegungsartefakten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Insgesamt 16 Testpersonen, die an allen Messpunkten (Baseline t1, Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3, Post t3) teilgenommen hatten, wurden berücksichtigt. Die Anzahl der verwendbaren Datensätze war für die Sham Gruppe zu gering, so dass die Ruhezustandsanalyse nur im Vergleich zur Baseline und nicht zum Sham dargestellt werden konnte. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobe, war auch keine Unterscheidung zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten möglich.

Nach der Rekrutierung erfolgten die MRT Messungen im Institut für Radiologie der LMU. Es erfolgten vor und nach jedem Neurofeedback Training von insgesamt drei Neurofeedback-Durchgänge jeweils eine Ruhenetzwerk-Sequenz, um zu sehen, ob sich und wie die Daten vor und nach dem Neurofeedbacktraining unterscheiden. Während der Ruhenetzwerk Sequenz wurden alle Teilnehmer gebeten, die Augen zu schließen, wach zu bleiben, ohne an etwas Besonderes zu denken. Als geeignete Basis für die Analyse der Ruhezustandsdaten wurde die erste Messung vor dem NF-Training gewählt.

15 von 24 Patienten von der Real Gruppe sind Drei Monate nach der Therapie und Neurofeedback Training, abstinent geblieben, 7 Patienten waren rückfällig (2 Patienten lost to follow up). Hier zeige sich eine Abstinenzrate von 62,5%. In der Sham Gruppe sind 11 von 24 Patienten abstinent geblieben, 8 waren rückfällig und 5 konnten nicht erreicht werden. In der sham Gruppe zeigte sich eine Abstinenzrate von 44%. Damit zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Abstinenzrate zwischen Real und Sham Gruppe (p=0,247).

Als Zielregionen für die Ruhenetzwerk-analyse wurde das Ventral Attention Netzwerk, Fronto-parietales und Default Mode Netzwerk definiert.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Real Gruppe von Neurofeedback Tag 3 mit Baseline 1 konnte eine signifikante Reduktion der aktivierten Voxel im Bereich der Ventral Attention Netzwerkes gezeigt werden. Dies deutet darauf hin, dass eine verminderte Aktivität im Verlauf der Therapie bei Alkoholabhängigen Probanden

möglicherweise zu einer größeren Unabhängigkeit gegenüber externen Stimuli führen kann. Die Effektstärke war bei -0,78 und damit bei einem mittelgradigen bis großem Wert. Dies könnte in den zukünftigen Studien mit größerer Stichprobe beseitigt werden.

Insgesamt wurde in der Studie eine globale Abnahme der aktivierten Voxel innerhalb des Ventral Attention-, des Frontoparietalen- und des Default Mode Netzwerks im Vergleich zu Baseline beobachtet. Die signifikante MRT Unterschiede wurden mit Seed Analyse ausgewertet und wurden in allen drei Netzwerke gesehen (s. Tabelle 10.)

Diese ausgeprägten Prä-Post-Neurofeedback-Unterschiede der Durchschnittswerte deuten auf einen Effekt hin, der dem Verlust der funktionellen Konnektivität entgegenwirkt und einen möglichen Marker für eine angemessene Therapiedauer oder einen Indikator für den Therapieerfolg darstellt. Die Verwendung von Ruhenetzwerk Daten als mögliche Biomarker in weiteren Studien kann vielversprechend sein, da Aktivitätsänderungen innerhalb dieser Hirnnetzwerke, insbesondere des Ventral Attention, Frontoparietal und Default Mode (Zhang und Volkow 2019) zur Wiederherstellung kognitiver Prozesse beitragen können und das Verlangen und die Emotionen, die mit Alkoholmissbrauch verbunden sind beeinflussen können. (Dunlop et al., 2017).

In zukünftigen Studien gilt es nun insbesondere die Frage zu klären, inwieweit die durch NF-Training verursachten Veränderungen der Netzwerke-Konnektivität eine praktische Relevanz bei der Prognose und bei der Behandlung der Abhängigkeitserkrankungen haben.

7. LITERATUR

4. Statistisches Bundesamt (2016): Diagnosedaten Der Patienten Und Patientinnen in Krankenhäusern (Einschl. Sterbe- Und Stundenfälle) 2015. Wiesbaden. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621157004.pdf?__blob=publicationFile.

Andresen-Streichert, H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M., *Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts.* 2018 *Deutsches Ärzteblatt International* 115 (18): 309–15.

Asensio S, Morales JL, SenabreI, Romero MJ, Beltran MA, Flores-Bellver M, Barcia JM, and Romero FJ, *Magnetic Resonance Imaging Structural Alterations in Brain of Alcohol Abusers and Its Association with Impulsivity: Alcohol, Impulsivity and Brain MRI*, 2016 *Addiction Biology* 21 (4): 962–71.

Baler, R, Volkow ND, *Drug Addiction: The Neurobiology of Disrupted Self-Control* 2006 Trends in Molecular Medicine 12 (12): 559–66.

Camchong, J, Stenger A, Fein G. *Resting-State Synchrony During Early Alcohol Abstinence Can Predict Subsequent Relapse, 2013 Cerebral Cortex (New York, NY) 23 (9): 2086–99.*

Cole, MW, Bassett DS, Power JD, Braver TS, Petersen SE *Intrinsic and Task-Evoked Network Architectures of the Human Brain*. 2014, *Neuron* 83 (1): 238–51.

Daglish, MRC, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Lingford-Hughes A, Myles JS, Grasby P, Nutt DJ. *Functional Connectivity Analysis of the Neural Circuits of Opiate Craving: 'More' Rather than 'Different'?* 2003 NeuroImage 20 (4): 1964–70.

Dilling H, Freyberger HJ. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD-10:DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 v.s. DSM-IV-TR*. 4., überarb. Aufl. 2008. Bern: Huber, BernEwing, JA *Detecting Alcoholism: The CAGE Questionnaire*.1984, *JAMA* 252 (14): 1905–7.

Fede, SJ, Grodin EN, Dean SF, Diazgranados N, Momenan R. *Resting State Connectivity Best Predicts Alcohol Use Severity in Moderate to Heavy Alcohol Users*. 2019 NeuroImage : Clinical 22 (March).

Fovet, T, Jardri R, Linden D *Current Issues in the Use of FMRI-Based Neurofeedback to Relieve Psychiatric Symptoms* 2015 Current Pharmaceutical Design 21 (23): 3384–94.

Fox, MD, Raichle ME. *Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging, 2007* Nature Reviews Neuroscience 8 (9): 700–711.

Gautier, JF, *Histoire du Vin*. Deuxième édition mise à jour. Paris: Presses Universitaires de France - PUF, 1996.

Geibprasert, S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-Induced Changes in the Brain as Assessed by MRI and CT, 2010 European Radiology 20 (6): 1492–1501.

Goh, ET, Morgan MY. 2017. *Review Article: Pharmacotherapy for Alcohol Dependence - the Why, the What and the Wherefore* 2017 Alimentary Pharmacology & Therapeutics 45 (7): 865–82.

.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, et al. *Correlation between Dopamine D(2) Receptors in the Ventral Striatum and Central Processing of Alcohol Cues and Craving* 2004 The American Journal of Psychiatry 161 (10): 1783–89.

Herman, AM, Critchley HD, Duka T. *Binge Drinking Is Associated with Attenuated Frontal and Parietal Activation during Successful Response Inhibition in Fearful Context* 2019 The European Journal of Neuroscience 50 (3): 2297–2310.

Ho, J, Tumkaya T, Aryal S, Choi H, Claridge-Chang A. *Moving beyond P Values: Data Analysis with Estimation Graphics*. 2019 Nature Methods 16 (7): 565–66.

Jenkinson, M, Bannister P, Brady M Smith S. *Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images.* 2002 NeuroImage 17 (2): 825–41.
John, U, Hanke M. *Alcohol-Attributable Mortality In A High Per Capita Consumption Country — Germany*. 2002 Alcohol and Alcoholism 37 (6): 581–85.
Li, X, Hartwell KJ, Borckardt J, Prisciandaro JJ, Saladin ME, Morgan PS, Johnson KA, Lematty T, Brady KT, George MS. *Volitional Reduction of Anterior Cingulate Cortex Activity Produces Decreased Cue Craving in Smoking Cessation: A Preliminary Real-Time FMRI Study*. 2013 Addiction Biology 18 (4): 739–48.
Li, Z, Tong L, Guan M, He W, Wang L, Bu H, Shi D, Yan B. *Altered Resting-State Amygdala Functional Connectivity after Real-Time FMRI Emotion Self-Regulation Training* 2016 BioMed Research International 2016: 2719895.
Mann K et al. 2014. "S3 Leitlinien." 2014. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-001.html.
McGovern, PE, Zhang J, Tang J, Zhang Z, Hall GR, Moreau RA, Nuñez A, et al. "*Fermented Beverages of Pre- and Proto-Historic China* 2004, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101 (51): 17593–98.
Möller HJ, Laux G, Deister A. 2013. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik Und Psychotherapie*. Thieme.
Neumann, T Spies C. *Use of Biomarkers for Alcohol Use Disorders in Clinical Practice*. 2003 Addiction *(Abingdon, England)* 98 Suppl 2 (December): 81–91.
Nyblom, H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. *High AST/ALT Ratio May Indicate Advanced Alcoholic Liver Disease Rather than Heavy Drinking* 2004 Alcohol and Alcoholism *(Oxford, Oxfordshire)* 39 (4): 336–39.
Ogawa, S, Lee T M, Kay A R, Tank D W. 1990 *Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation*. 1990 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 87 (24): 9868–72.
Pabst, A Kraus L, Gomes de Matos E, Piontek D. *Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012* 2013 Sucht 59 (6): 321–31.
Paret, C, Kluetsch R, Zaehringer J, Ruf M, Demirakca T, Bohus M, Ende G, Schmahl C. *Alterations of Amygdala-Prefrontal Connectivity with Real-Time FMRI Neurofeedback in BPD Patients*. 2016 Social Cognitive and Affective Neuroscience 11 (6): 952–60.
Peterson, K *Biomarkers for Alcohol Use and Abuse*. 2004 *Alcohol Research & Health* 28 (1): 30–37.
Scheinost, D, Stoica T, Saksa J., Papademetris X., Constable R. T., Pittenger C, Hampson M. *Orbitofrontal Cortex Neurofeedback Produces Lasting Changes in Contamination Anxiety and Resting-State Connectivity,* 2013.Translational Psychiatry 3 (April): e250.
Scheinost, D, Stoica T, Wasylink S, Gruner P, Saksa J, Pittenger, C Hampson M. *Resting State Functional Connectivity Predicts Neurofeedback Response.* 2014 Frontiers in Behavioral Neuroscience 8 (September). https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00338.
Schneider, F. *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2. Aufl. 2017. Berlin: Springer.
Smith, SM. *Fast Robust Automated Brain Extraction*.2002 Human Brain Mapping 17 (3):
Suckling, J Nestor LJ. 2017. *The Neurobiology of Addiction: The Perspective from Magnetic Resonance Imaging Present and Future*. Addiction *(Abingdon, England)* 112 (2): 360–69.
Sutherland, MT, McHugh M, Pariyadath V, Stein EA. 2012. *Resting State Functional Connectivity in Addiction: Lessons Learned and a Road Ahead*. 2012 NeuroImage 62 (4): 2281–95. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.117.
Thomas YBT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M,. Roffman JL, et al. *The Organization of the Human Cerebral Cortex Estimated by Intrinsic Functional Connectivity*. 2011 Journal of Neurophysiology 106 (3): 1125–65.
Veronesi, A, Rota C, Trenti T, Cariani E. *Carbohydrate-Deficient Transferrin Determination in a Clinical Setting: Consistency Between Capillary Electrophoresis Assays and*

Utility of HPLC as a Confirmatory Test. 2015 Journal of Clinical Laboratory Analysis 30 (5): 494–99.
Witkiewitz, K., Litten RZ , Leggio L. *Advances in the Science and Treatment of Alcohol Use Disorder*. 2019 Science Advances 5 (9). https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4043.
Wolfgang Hübl. 2006. "Gamma-GT (GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase) - Übersicht." 2006. https://docplayer.org/21381305-Gamma-gt-ggt-gamma-glutamyl-transferase-uebersicht-univ-doz-dr-med-wolfgang-huebl.html.
Wrase, J., Grüsser S. M., Klein S., Diener C., Hermann D., Flor H., Mann K., Braus D. F., Heinz A. *Development of Alcohol-Associated Cues and Cue-Induced Brain Activation in Alcoholics*,2002 European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists 17 (5): 287–91.
Yang, X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, Jia Z, Gong Q. *Cortical and Subcortical Gray Matter Shrinkage in Alcohol-Use Disorders: A Voxel-Based Meta-Analysis*." 2016 Neuroscience and Biobehavioral Reviews 66 (July): 92–103.
Zhu, X, Cortes CR, Mathur K, Tomasi D, Momenan R. *Model-Free Functional Connectivity and Impulsivity Correlates of Alcohol Dependence: A Resting-State Stud*y. 2017 Addiction Biology 22 (1): 206–17.
Zou, F, Wu, X, Zhai T, Lei Y, Shao Y, Jin X, Tan S, Wu B, Wang L, Yang Z. "*Abnormal Resting-State Functional Connectivity of the Nucleus Accumbens in Multi-Yea*r *Abstinent Heroin Addicts*. 2015 Journal of Neuroscience Research 93 (11): 1693–1702.

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1. Eine römische Urne mit der Darstellung des Weingottes Dionisios und eine Weinrebe (Fotografie aus privater Kollektion).

Abb. 2. MRT Gerät (Fotografie aus privater Kollektion)

Abb. 3: Kortikale Ruhenetzwerkaktivität im Ventral Attention (lila), Fronto-parietal (orange) und Default Mode (rot) Netzwerken basierend auf 1000 gesunden Probanden (Yeo et al., 2011), projiziert auf Conte69 MRT Standard template.

Abb. 4a: Die mittleren Unterschiede der fünf Vergleiche (Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3 und Post t3) gegenüber der gemeinsamen Kontrollbaseline (Baseline t1) im Ventral Attention Netzwerk.

Abb. 4b: Die mittleren Unterschiede für fünf Vergleiche gegenüber der gemeinsamen Kontrollbasislinie (Baseline t1.) im Fronto-parietalen Netzwerk

Abb. 4c: Die mittleren Unterschiede für fünf Vergleiche gegenüber der gemeinsamen Kontrollbasislinie (Baseline t1) im Default Mode Netzwerk

Abb. 5. Die durchschnittliche Voxelaktivität der Netzwerke Ventral Attention (lila), Fronto-parietal (gelb) und Default Mode (rot) auf den Glashirnplots für die 6 Messpunkte (Baseline t1, Post t1, Baseline t2, Post t2, Baseline t3, Post t3)

Abb. 6 Abnahme in der Voxelaktivität im Laufe der Studie für alle drei Netzwerke

Abb.7a Vergleich der aktivierten Voxel im Ventral Attention Netzwerk bei abstinenten und rückfälligen Patienten

Abb. 7b Vergleich der aktivierten Voxel im Fronto-parietalen Netzwerk bei abstinenten und rückfälligen Patienten

Abb. 7c Vergleich der aktivierten Voxel im Default Mode Netzwerk bei abstinenten und rückfälligen Patienten

Abb 8a: Effektstärke der Zahl von aktivierten Voxel im Ventral Attention Netzwerk

Abb 8b: Effektstärke der Zahl von aktivierten Voxel im Fronto-parietalen Netzwerk

Abb 8c: Effektstärke der Zahl von aktivierten Voxel im Default Mode Netzwerk

Abb 9. Signifikante rtfMRT-Effekte des gesamten Gehirns für folgende Vergleiche (von oben nach unten): 1. Baseline t1 > Post t1, 2. Baseline t1 > Post t2, 3. Baseline t2 > Post t2, 4. Baseline t1 > Post t3, 5. Baseline t1 > Post t3. Die

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. *CAGE Fragebogen* (Ewing, 1970)

Tabelle 2: *Prävalenz alkoholbezogener Störungen nach DSM – IV bei Menschen von 18 bis 64 Jahren aus dem Jahr 2013 (Pabst et al. 2013)*

Tabelle 3. *Höchster Schulabschluss der Patienten*

Tabelle 4.: *Verwendete Parameter für die fMRT-Aufnahmen im Ruhezustand*

Tabelle 5. *Übersicht über die an den einzelnen Tagen zu bearbeiten Fragebögen*

Tabelle 6: *Soziodemographische Daten*

Tabelle 7: *NEO-Fünf-Faktoren-Inventar*

Tabelle 8: *Wortschatztest*

Tabelle 9a: *Statistische Daten für das Ventrale Attention Netzwerk*

Tabelle 9b: *Statistische Daten für das Fronto-parietale Netzwerk*

Tabelle 9c: *Statistische Daten für das Default Mode Netzwerk*

Tabelle 10. *Seed basierte Analyse der Veränderungen im Verlauf der Studie in drei relevanten Netzwerke*

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (Nach Erscheinen im Text)

AC	Anteriore Kommissur
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotrasnferase
BDI	Back Depression Inventar
BIS-11	Barratt Impulsiveness Scale
BOLD	Blood oxygen level dependency
CDT	Carbohydrate deficient-Transferrin
DMN	Default Mode Netzwerk
EEG	Elektroenzephalographie
FA	Flipwinkel
FC	Funktionelle Konnektivität
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FPN	Fronto-parietales Netzwerk
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
LMU	Ludwig Maximilian Universität
MCV	Mean corpuscular/cellular volume
MFC	Mediale frontale Kortex
MPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MW	Mittelwert
NAC	Nucleus accumbens
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NF	Neurofeedback
OCDS	Obsessive-Compulsive-Drinking-Scale
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OG KI	Oberer Grenzwert Konfidenzintervall
PC	Posteriore Kommissur

PCC	Posteriore cinguläre Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
ROI	Region of Interest
rs-fMRT	Resting State MRT
RSS	Grundsynchronität im Resting State
rtfMRT	realtime-funktioneller Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung
STAI	State-Trait Angstinventar
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
TE	Echozeit
TPJ	Temporoparietaler Übergang/Junktion
TR	Wiederholungszeit
UG	Unterer Grenzwert
VAN	Ventral Attention Netzwerk
VS	Ventrale Striatum
WHO	Weltgesundheitsorganisation

11. ANHANG

Fragebogen zu soziodemographischen Daten.

Fragebogen zur Nachbefragung der Patienten.

Patientenaufklärungsbogen.

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie – Innenstadt
Abteilung für klinische Neurophysiologie

LMU Ludwig-Maximilians-Universität München

Datum:

FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung: Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

- Anzahl der Tage seit der Aufnahme: _____
- Geburtsdatum: _____ Geschlecht: ☐ m ☐ w
- Muttersprache: _____
- Anzahl der Schuljahre: _____ Anzahl der Ausbildungs- / Studienjahre: _____
- Höchster Schulabschluß:
  - ☐ Abitur / Fachabitur
  - ☐ Realschule / Mittlere Reife
  - ☐ Volks- / Hauptschule
  - ☐ Sonderschule
  - ☐ kein Schulabschluß
  - ☐ in der Schule:_____
- Berufsausbildung:
  - ☐ Hochschule / Fachhochschule
  - ☐ Meister / Fachschule
  - ☐ Lehre / Ausbildung
  - ☐ keine formale Berufsausbildung
  - ☐ in der Ausbildung
  - ☐ im Studium

  Berufsbezeichnung:_____
- Augenblickliche Tätigkeit: _____
- Ausgeübte Berufe: _____
- Anzahl der Berufsjahre: _____
- Schul-/Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:	Vater:
☐	☐ Hochschule / Fachhochschule
☐	☐ Meister / Fachschule
☐	☐ Lehre / Ausbildung
☐	☐ keine formale Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter:_____
Berufsbezeichnung des Vaters:_____

Medizinische Daten

- Hörbehinderungen / Hörgerät ☐ nein ☐ ja
- Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

  ☐ Schädel-Hirn-Traumata: ☐ nein ☐ ja Datum: _____

  ☐ offen _____

  ☐ gedeckt (commotio, contusio) _____

  ☐ Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____
  ☐ Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____

  ☐ Akute cerebrale Insulte: _____
  ☐ Migräne mit neurologischen Symptomen _____
  ☐ Epilepsien: _____
  ☐ Intracranielle Tumore: _____

  ☐ Andere: _____

- Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

  _____

- Komplikationen bei der Geburt? Entwicklungsprobleme in der Kindheit?

  _____

- Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)
  - ☐ Psychiatrische
    - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: _____
    - ☐ Schizophrenie: _____
    - ☐ Affektive Störung: _____
    - ☐ schwere depressive Episoden: _____
    - ☐ schwere manische Episoden: _____
    - ☐ Andere: _____
  - ☐ Neurologische: _____

- Diagnostizierte Erkrankungen zweitgradig Verwandter (Großeltern, Onkel/Tanten, Neffen/Nichten)
  - ☐ Psychiatrische
    - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: _____
    - ☐ Schizophrenie: _____
    - ☐ Affektive Störung: _____
    - ☐ schwere depressive Episoden: _____
    - ☐ schwere manische Episoden: _____
    - ☐ Andere: _____
  - ☐ Neurologische: _____

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Tabak: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:
seit wie vielen Jahren: _____

	Was ?	Stück / Tag
Letzte 12 Monate		
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

- Sonstige Drogen: ☐ ja ☐ nein

Art der Substanz:
(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:
(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:
(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Realtime-Alkohol-Studie:

Nachbefragung zur Studie:

Probanden-ID:

Datum:

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an:

Ich bin Alkoholiker/ rückfällig geworden: ☐

Ich bin kein Alkoholiker/ abstinent: ☐

Ich habe reduziert ☐ von ehemals _____Bier/Wein/Schnaps/Tag auf

___Bier/Wein/Schnaps/Tag.

1. **Wenn Sie abstinent sind**, wie wichtig ist es Ihnen, weiterhin abstinent zu bleiben?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt nicht wichtig										das wichtigste überhaupt

2. **Wenn Sie abstinent sind**, wie zuversichtlich sind Sie, weiterhin abstinent zu bleiben?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt nicht zuversichtlich										maximal zuversichtlich

3. **Wenn Sie Alkoholiker/ rückfällig** sind, wie wichtig ist es Ihnen, in naher Zukunft mit dem Trinken aufzuhören?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt nicht wichtig										das wichtigste überhaupt

4. **Wenn Sie Alkoholiker/ rückfällig sind**, wie zuversichtlich sind Sie, dass Sie es in naher Zukunft schaffen mit dem Trinken aufzuhören?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

überhaupt nicht zuversichtlich										maximal zuversichtlich

5. Ich würde die Kombination aus fMRT Neurofeedback und Verhaltenstherapie zur Trinkentwöhnung in der Gruppe als Erfolg versprechend einschätzen?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Überhaupt nicht Erfolg versprechend

maximal Erfolg versprechend

6. Für meinen Trinkstopp/ meine Alkoholkonsumreduktion war hilfreich?

a: fMRT Neurofeedback:

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

b: Verhaltenstherapie in der Gruppe:

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

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

PD Dr. Susanne Karch, Dipl.-Psych.
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

Telefon +49 (0)89 / 5160 - 5782
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 5542
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de
Telefon +49 (0)89 / 5160 – 0 (Vermittlung)

Postanschrift:
Nußbaumstraße 7
D – 80336 München

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Verantwortlicher Studienleiter:
PD Dr. med. Oliver Pogarell[1]

weitere Studienleiter:
PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch[1]
Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser[1,2]
Dr. Valerie Kirsch[3]
Marco Paolini[2]

[1] Abteilung für Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Nussbaumstr. 7, 80336 München
Tel: +49/(0)89/5160-5541
Fax: +49/(0)89/5160-5542

[2] Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Ziemsenstr. 1, D-80336 München
Tel: +49/(0)89/5160-3001

[3] Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninistr. 15, D-80377 München
Tel: +49/(0)89/7095-0

Untersuchungsleiter:
Name, Vorname:
Funktion:

Studienteilnehmer:
Name, Vorname:
Geburtsdatum:
Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie *„Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit“* vorstellen.

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

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

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

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob bzw. in welcher Weise sich die Reaktionen im Gehirn mit Hilfe eines Trainings verändern lassen. Zudem soll überprüft werden, ob eine Veränderung von Aktivität im Gehirn Einfluss hat auf das Erleben bei der Präsentation von Bildern, welche mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen. Dies soll einerseits untersucht werden bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und andererseits bei gesunden Kontrollpersonen. Erwartet wird dabei, dass die funktionellen Reaktionen bei Patienten vor Beginn des Trainings höher sind und diese im Verlauf reduziert werden können. Annahme ist auch, dass die Veränderungen bei den gesunden Probanden weniger stark ausgeprägt sind, jedoch auch hier ein Einfluss des Neurofeedback-Trainings dokumentiert werden kann..

2. Die verwendete Untersuchungsmethoden

2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

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

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der Methode sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lauten Fernseher) sowie die Enge des Geräts, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann. Um die Geräusche des MRTs zu dämpfen, erhalten Sie im MRT Kopfhörer. Die funktionelle MRT ersetzt keine diagnostische MRT. Sollten aufgrund der MRT-Aufnahmen zufällige Auffälligkeiten entdeckt werden, so wird Ihnen dies unmittelbar mitgeteilt und das weitere Vorgehen wird gemeinsam mit Ihnen besprochen.

2.2 Neurofeedback

Beim Neurofeedback wird den Teilnehmern an der Studie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion direkt zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist, desto stärker ist diese Region durchblutet und desto größer ist die Aktivität in diesem Bereich. Ziel ist es, dass die Probanden und Patienten durch diese Rückmeldung lernen, wie sie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion bewusst beeinflussen zu können und damit Kontrolle über die eigene Gehirnaktivität erlangen können. Bei dem sogenannten „real-time MRT“ wird die Blutflussreaktion in einer bestimmten Hirnregion aufgezeichnet und direkt an Sie zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist desto stärker ist die Durchblutung in der Hirnregion. Ihre Aufgabe ist es, die Aktivität selbst zu beeinflussen. Das Neurofeedback wird durchgeführt während Sie im Magnetresonanztomographen liegen.

2.2 Präsentation von Bildern

Während des Neurofeedbacks sehen Sie Bilder, welche mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen (z.B. Bierflasche, Weinglas etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die Hirnaktivität zu reduzieren, sobald Sie alkohol-assoziierte Bilder sehen.

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

In der Radiologischen Abteilung des Standorts Innenstadt der LMU München werden zunächst Fragebögen ausgefüllt zur aktuellen Befindlichkeit. Dies dauert ca. 15 Minuten. Dann folgt die Untersuchung im Magnetresonanztomographen; diese dauert ca. 60 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abzubrechen.

Ablauf der Untersuchung:

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

2 Es werden Ihnen neutrale und alkohol-relevante Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 5 Minuten.

3 Neurofeedback Training: Ziel ist es durch Beeinflussung der Hirnaktivität den Balken zu erreichen. Während der Aufgabe sehen Sie auf einem Bildschirm neutrale Bilder und Bilder, die mit dem Konsum von Alkohol in Zusammenhang stehen. Ihre Aufgabe ist es, dass der Balken immer dann besonders klein ist, wenn die alkohol-assoziierten Bilder präsentiert werden. Versuchen Sie Motivation aufzubauen dieses Ziel zu erreichen. Sie werden feststellen, dass dies sehr schnell gelingen wird.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie und der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung betreut, die stets in der Nähe sind. Bei Fragen oder Sorgen wenden Sie sich bitte jederzeit an den betreuenden Mitarbeiter. Ein Abbruch der Studie ist jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile. Die Therapie wird durch die Zusage zur Studienteilnahme oder eine Absage nicht beeinflusst; die Studienteilnahme und die Therapie sind unabhängig von einander.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

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

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

5. Versicherungsschutz

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

6. Datenschutz

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

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

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

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

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

7. Einverständniserklärung

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

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Eine evtl. zukünftige Behandlung wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt.

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Die Teilnahme an der Studie bzw. eine Absage hat keinen Einfluss auf ihre Therapie. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.
Sie erhalten für die Beteiligung an den fMRT-Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen eine Aufwandsentschädigung von insgesamt **50€.**

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie *„Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit“* durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

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

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

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____ _____

Unterschrift des/der Patienten/in

München, _____ _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters

DANKSAGUNG

Ich darf mein herzigster Dank an alle Professoren, Wissenschaftler und Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, wo mir in einer kollegialen Atmosphäre, beruflicher Aufstieg und Forschungsarbeit ermöglicht wurde, ausdrücken.

Mein größter Dank für die großartige Möglichkeit zu promovieren gilt dem Herr Prof. Dr. Oliver Pogarell, meinem Doktorvater. Ich danke Prof. Pogarell nicht nur für die Mentoring und professionelle Beratung, sondern auch, dass er in seine Arbeitsgruppe sein Wissen und Erfahrung aus seiner Karriere übertragen hat, was alles beitrug diese Arbeit bedeutend zu gestalten.

Ein besonderes Dankeschön gilt Frau PD Dr. Susanne Karch für Ihre Betreuung und hervorragende Unterstützung. Herzlichen Dank für die Geduld, Zeit, Vorschlägen und Ideen die mich immer, auch in manchmal schwierigen Phasen, weitermotiviert hatten.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Dr. Marco Paolini und allen Mitarbeitern der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, als auch allen Patienten der Station C4 die an dieser Studie teilgenommen haben. Ich danke auch Herrn Dr. Daniel Keeser für die Unterstützung bei nicht immer einfacher Auswertung der bildgebenden und statistischen Daten.

Ich danke meinen lieben Kolleginnen Frau Dr. Piyumi Fernando und Frau Dr. Astrid Roeh die mich mit ihren wissenschaftlichen und medizinischen Kenntnissen durch den ganzen Prozess, oft zum Nachteil ihrer eigenen Freizeit, selbstlos unterstützt haben.

Ein großer Dank geht an meinen Mann, Vedran, auf den ich zu jeder Zeit zählen konnte, der mich immer, in allen Hinsichten, insbesondere in der informatischen Umsetzung dieser Dissertation unterstützt hat.

Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich für die liebevolle Unterstützung nicht nur bei dieser Arbeit, sondern auch während meines ganzen Studiums und Facharztausbildung herzlich danken.

Zuletzt möchte ich allen meinen Freunden danken, die mir nicht nur viel Freude bereiteten, sondern immer auf meiner Seite waren.

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät

MMRS

Eidesstattliche Versicherung

Sanader Vukadinovic, Bruna

Name, Vorname

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

Neurofeedback bei Alkoholabhängigkeit: Veränderungen der Ruhenetzwerk Aktivität

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

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

London, 15/03/2022

Ort, Datum

Bruna Sanader Vukadinovic

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand