

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai



***Untersuchung neuronaler Korrelate bildlicher Warnhinweise
auf Tabakprodukten mittels funktioneller
Magnetresonanztomographie***

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

vorgelegt von
Yannick Schultz
aus
München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus Backmund

Prof. Dr. Thomas Meindl

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2023

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1 Tabakabhängigkeit.....	12
1.1.1 Epidemiologische Daten	12
1.1.2 Diagnostik der Tabakabhängigkeit	13
1.1.3 Grundlagen physischer Abhängigkeit	14
1.1.4 Grundlagen psychischer Abhängigkeit	14
1.1.5 Gesundheitsschäden	15
1.1.6 Behandlungsoptionen	15
1.1.7 Präventionsstrategien	16
1.2 Konsumassoziierte Hirnregionen in der funktionellen Bildgebung	18
1.2.1 Neuronale Korrelate suchtassoziiierter Hinweisreize	18
1.2.2 Neuronale Korrelate bildlicher Warnhinweise	21
2. Fragestellung und Hypothesen	23
3. Methoden	24
3.1 Stichprobenbeschreibung	24
3.2 Untersuchungsablauf und Paradigma	25
3.3 MRT: Grundlagen, Setup und Datenauswertung.....	27
3.3.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie.....	27
3.3.2 Strukturelle und funktionelle Messung	28
3.3.3 Auswertung der MRT-Daten	28
3.4 Psychometrische Tests	29
3.5 Statistische Auswertung.....	30
4. Ergebnisse	31
4.1 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	31
4.1.1 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu neutralen Vergleichsbildern	31
4.1.2 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu textbasierten Warnhinweisen	39
4.2 Einfluss der fMRT-Messung auf Craving, Absicht zu rauchen und Aggression	44
5. Diskussion	45
5.1 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu neutralen Vergleichsbildern	45
5.2 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu textbasierten Warnhinweisen	46
5.3 Einfluss auf Verhaltensebene	48
5.4 Limitationen.....	49
6. Zusammenfassung	50
Literaturverzeichnis	52

Anhang	61
Danksagung	72
Affidavit	73
Publikationsliste.....	74

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab publiziert in

Rüther, T., **Schultz, Y.**, Wirth, C., Chrobok, A., Rabenstein, A., Keeser, D., Ertl-Wagner, B., Pogarell, O., Karch, S. (2018). Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels. *PLoS One*, 13(9), e0201360. doi:10.1371/journal.pone.0201360

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 4-1: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 2,92-8,0$; $p < 0,003547$). (modifiziert nach Rütter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rütter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)31
- Abbildung 4-2: Neuronale Aktivität bei Rauchern im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,35-8,0$; $p < 0,000825$). (modifiziert nach Rütter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rütter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)34
- Abbildung 4-3: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,12-8,0$, $p < 0,001792$). (modifiziert nach Rütter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rütter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)36
- Abbildung 4-4: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,29-8,0$, $p < 0,001020$). (modifiziert nach Rütter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rütter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)39
- Abbildung 4-5: Neuronale Aktivität bei Rauchern im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,72-8,0$; $p < 0,000198$). (modifiziert nach Rütter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rütter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)41
- Abbildung 4-6: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,08-8,0$; $p < 0,002090$). (modifiziert nach Rütter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rütter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)42

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 3-1: Charakteristika der Stichprobe. Abkürzungen: n= Anzahl der Patienten; SD= Standardabweichung. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....25
- Tabelle 4-1: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, T: 2,92-8,0; $p < 0.003547$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....34
- Tabelle 4-2: Neuronale Aktivität der Raucher im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0.01$, T: 3.35-8.0; $p < 0.000825$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....36
- Tabelle 4-3: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, T: 3,12-8,0, $p < 0,001792$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....38
- Tabelle 4-4: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, T: 3,29-8,0, $p < 0,001020$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....40
- Tabelle 4-5: Neuronale Aktivität bei Rauchern im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, T: 3,72-8,0; $p < 0,000198$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....42
- Tabelle 4-6: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis

q(FDR) < 0,01, T: 3,08-8,0; p < 0,002090). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360 , creative commons attribution license CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ , copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....	44
Tabelle 4-7: Ergebnisse des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) bei Rauchern und Nichtrauchern vor und nach der fMRT-Messung. Abkürzungen: M=Mittelwert; SD= Standardabweichung. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360 , creative commons attribution license CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ , copyright 2018 Rüther, Schultz et al.).....	44

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ACPC	(engl.) anterior commissure – posterior commissure
ALE	(engl.) Activation Likelihood Estimation
ANOVA	(engl.) Analysis of variance - Varianzanalyse
AQ	(engl.) Aggression Questionnaire - Aggressionsfragebogen
BA	Brodman-Areal
BDI	Beck Depressions Inventar
BIS	Barratt Impulsiveness Skala
BOLD	(engl.) blood oxygenation level dependent
CO	(engl.) carbon monoxide - Kohlenmonoxid
COPD	(engl.) chronic obstructive pulmonary disease - chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COR	Coronarebene
CYP	Cytochrom-P450-System
DALY	(engl.) disability-adjusted life year
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM	(engl.) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
engl	Englisch
EPI	Echo planar imaging
FCTC	(engl.) Framework Convention on Tobacco Control - Rahmenabkommen der Weltgesundheitsorganisation zur Eindämmung des Tabakgebrauchs
FDR	(engl.) False discovery rate - Falscherkennungsrate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTND	(engl.) Fagerström Test for Nicotine Dependence - Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit
FWHM	(engl.) full width at half maximum - Halbwertsbreite
GLM	(engl.) general linear model - allgemeines lineares Modell
IARC	(engl.) International Agency for Research on Cancer – Internationale Agentur für Krebsforschung
ICD	(engl.) International Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M	Mittelwert
Max	maximal
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Anzahl
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
Ncl	Nucleus
ppm	(engl.) parts per million (Maßeinheit)
QSU	(engl.) Questionnaire on Smoking Urges
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAG	Sagittalebene
SD	(engl.) standard deviation - Standardabweichung
SPSS	(engl.) Statistical package for the social sciences (Computerprogramm)
tDCS	(engl.) transcranial direct current stimulation - transkranielle Gleichstromstimulation
T1	Längsrelaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxationszeit)
T2	Querrelaxationszeit (Spin-Spin-Relaxationszeit)
TE	(engl.) time of echo - Echozeit
TR	(engl.) time of repetition - Repetitionszeit
TRA	Transversalebene
vs	versus
WHO	(engl.) World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation
WST	Wortschatztest

1. Einleitung

1.1 Tabakabhängigkeit

Obwohl die negativen gesundheitlichen Auswirkungen von Tabakkonsum bereits in mehreren, Anfang bis Mitte des 20. Jahrhunderts veröffentlichten wissenschaftlichen Studien diskutiert wurden (Doll & Hill, 1950; Lickint, 1930; Wynder & Graham, 1950), stellt die Veröffentlichung des Berichts des US-amerikanischen Surgeon General über Rauchen und Gesundheit vom 11. Januar 1964 einen Wendepunkt für die weltweite öffentliche Wahrnehmung des Rauchens dar. Das von dem amerikanischen Präsidenten John F. Kennedy beauftragte zehnköpfige Expertengremium unter Leitung des Surgeon General Luther L. Terry kam zu dem Schluss, dass Tabakkonsum Lungen- und Kehlkopfkrebs verursacht und darüber hinaus auch eine Korrelation zwischen Rauchen und weiteren Gesundheitsschäden wie kardiovaskulären Erkrankungen und Lungenemphysem besteht (United States Public Health Service, 1964). Die psychiatrische Diagnose der Tabakabhängigkeit wurde erst im Jahr 1980 in der dritten Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)“ der American Psychiatric Association aufgenommen (American Psychiatric Association, 1980). In den folgenden Jahrzehnten wurde international auf gesundheitspolitischer Ebene begonnen, Tabakkontrollmaßnahmen einzuführen, um die Prävalenz des Rauchens zu senken und tabakassoziierte Erkrankungen und Todesfälle zu verhindern. Diese Entwicklung gipfelte im Jahr 2003 in dem ersten völkerrechtlichen Vertrag der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dem „Rahmenabkommen der Weltgesundheitsorganisation zur Eindämmung des Tabakgebrauchs“ (FCTC) (World Health Organization, (2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005)). Dieses Abkommen stellt eines der am schnellsten und meisten ratifizierten internationalen Abkommen in der Geschichte der Vereinten Nationen dar (Nikogosian, 2010).

1.1.1 Epidemiologische Daten

Jeden Tag werden von den weltweit geschätzt 1 Milliarde Tabakrauchern etwa 16 Milliarden Zigaretten konsumiert (Ng et al., 2014). Weltweit sind über 8 Millionen Todesfälle (GBD 2019 Risk Factors Collaborators, 2020) sowie 200 Millionen verlorene gesunde Lebensjahre (disability-adjusted life years; DALY) (Reitsma et al., 2021) pro Jahr auf die gesundheitlichen Folgen von Tabakkonsum zurückzuführen. In Deutschland lag die Zahl der durch Rauchen bedingten Todesfälle im Jahr 2018 bei rund 127.000, was 13,3 Prozent aller Todesfälle dieses Jahres entspricht. Der Anteil der jährlichen tabakbedingten Todesfälle in Deutschland ist bei Männern im Vergleich zu Frauen etwa doppelt so groß (17,7% im Vergleich zu 9%). Beinahe alle Organe des menschlichen Körpers werden durch Tabakkonsum geschädigt. Insbesondere besteht ein im Vergleich zu Nichtrauchern erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen sowie Schlaganfälle, auch stellt Tabakkonsum den wichtigsten vermeidbaren Risikofaktor für die Entstehung von Krebs dar. Bezogen auf Deutschland können 89% der Fälle von Lungenkrebs bei Männern und 83% der Lungenkrebsfälle bei Frauen auf die Folgen von Tabakkonsum zurückgeführt werden. Der sozioökonomische Schaden in Folge der tabakbedingten Krankheits- und Todesfälle beziffert sich pro Jahr in Deutschland auf 97,24 Milliarden Euro, wobei davon 30,32 Milliarden Euro auf direkte Kosten im Gesundheitswesen sowie 66,92 Milliarden Euro auf indirekte Kosten durch volkswirtschaftliche Ressourcenverluste entfallen (Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.); Schaller, 2020). Das Abhängigkeitspotential von Nikotin wird mit dem von Kokain oder Alkohol verglichen (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion & Health,

2014; Nutt, King, Saulsbury, & Blakemore, 2007). Es wird davon ausgegangen, dass mehr als die Hälfte der regelmäßigen Konsumenten von Tabakprodukten die Kriterien für einen abhängigen Konsum erfüllen (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) (Hrsg.); Batra, 2013.). Etwa 70% aller Raucher geben an, mit dem Rauchen aufhören zu wollen und pro Jahr hören 40% der Raucher für mindestens einen Tag mit dem Rauchen auf. Jedoch rauchen nach einem Monat 80% der Raucher wieder, die ohne professionelle Rauchentwöhnungsprogramme mit dem Rauchen aufgehört haben und nach einem Jahr sind lediglich noch 3% von ihnen abstinent (Benowitz, 2010).

1.1.2 Diagnostik der Tabakabhängigkeit

Nach den Diagnosekriterien des von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebenen Klassifikationssystems ICD-10 (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) müssen für die Diagnosestellung einer Tabakabhängigkeit (ICD-10: F17.2) drei der folgenden sechs Kriterien über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten gleichzeitig vorgelegen haben:

1. Starkes Verlangen oder Zwang, Tabak zu konsumieren
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums
3. Körperliches Entzugssyndrom bei Verringern oder Absetzen des Tabakkonsums
4. Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen zu erzielen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Aktivitäten oder Interessen zugunsten des Konsums
6. Anhaltender Konsum trotz des Nachweises eindeutiger tabakassoziierter Folgeschäden (Dilling, 2015)

Wenn die Diagnosekriterien der Tabakabhängigkeit nicht erfüllt sind, aber dennoch eine „tatsächliche Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit des Konsumenten“ nachgewiesen werden kann, ist die Diagnose des schädlichen Gebrauchs (ICD-10: F17.1) zu vergeben (Dilling, 2015).

Um die Diagnose „F17.3 Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Entzugssyndrom“ stellen zu können müssen nach ICD-10 mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Starkes Verlangen (Craving)
2. Konzentrationsschwierigkeiten
3. Dysphorische Stimmung
4. Reizbarkeit oder Ruhelosigkeit
5. Appetitsteigerung
6. Krankheitsgefühl oder Schwäche
7. Angst
8. Insomnie (Schlaflosigkeit)
9. Vermehrter Husten
10. Ulzerationen der Mundschleimhaut

Die oben genannten Entzugssymptome treten in der Regel innerhalb von wenigen Stunden nach dem Rauchstopp auf, erreichen nach 24 bis 48 Stunden ihre höchste Intensität und klingen innerhalb von etwa einer Woche wieder ab. (Kröger, 2007).

Neben der kategorialen Klassifikation der Tabakabhängigkeit nach ICD-10 spielt im klinischen Alltag auch die dimensionale Betrachtung der Schwere der Abhängigkeit mithilfe des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit (Fagerström, 1978) eine wichtige Rolle. Der geringe Umfang von nur 6 Fragen ermöglicht eine schnelle Durchführbarkeit. Maximal können 10 Punkte erreicht werden, je höher der Punktwert ist, desto ausgeprägter ist die Abhängigkeit und desto geringer die kurz- oder langfristig erreichbare Abstinenzquote (Fagerström, Russ, Yu, Yunis, & Foulds, 2012). Insbesondere dem ersten Item des Fragebogens, der Zeit, die nach dem Aufwachen bis zum Konsum der ersten Zigarette vergeht, wird eine hohe prädiktive Validität für den Grad der Tabakabhängigkeit zugeschrieben (Baker, 2007).

1.1.3 Grundlagen physischer Abhängigkeit

Das hydrophile Alkaloid Nikotin mit dem chemischen Namen (S)-(-)-3-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)pyridin (Summenformel: C₁₀H₁₄N₂) liegt bei Temperaturen ab -79 Grad Celsius als farblose, ölige Flüssigkeit vor, die sich an der Luft schnell bräunlich verfärbt. Die Dichte entspricht etwa der von Wasser, der Siedepunkt von Nikotin liegt bei 246 Grad Celsius (Singer, Batra, & Mann, 2011). Durch Inhalation von Tabakrauch wird Nikotin unter Umgehung der Leber durch die Lungenalveolen aufgenommen und erreicht nach Passage der Blut-Hirn-Schranke innerhalb von etwa 10 bis 20 Sekunden das zentrale Nervensystem (Benowitz, 1996). Diese schnelle Anflutung im Gehirn erklärt das hohe Abhängigkeitspotential von Nikotin, denn chemische Substanzen haben ein umso höheres Abhängigkeitspotential, je schneller sie nach der Einnahme im Gehirn verfügbar sind (de Wit, Bodker, & Ambre, 1992). Nur 10% des aufgenommenen Nikotins werden unverändert renal ausgeschieden, wohingegen der überwiegende Anteil über das Cytochrom-P450-System der Leber (CYP-2A6) zu Cotinin metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 90 Minuten eliminiert wird (Haustein & Groneberg, 2008). Nikotin bindet im zentralen Nervensystem an ionotrope nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR), wobei insbesondere die im Gehirn am häufigsten vorkommende $\alpha 4\beta 2$ -Isoform mit der Entstehung der Tabakabhängigkeit in Verbindung gebracht wird (Benowitz, 2010; Haustein & Groneberg, 2008). Durch die nikotin-induzierte Aktivierung der präsynaptischen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren im mesolimbischen System kommt es zur Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter, darunter Dopamin und Noradrenalin (Haustein & Groneberg, 2008). Nikotin führt zu einer Ausschüttung von Dopamin im Striatum und über die Area tegmentalis ventralis auch zu einer Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens und im präfrontalen Kortex.

1.1.4 Grundlagen psychischer Abhängigkeit

Die psychische Abhängigkeit hat bei der Tabakabhängigkeit eine mindestens ebenso starke Ausprägung wie die physische Abhängigkeit (Nutt et al., 2007). Dabei spielen die Prinzipien der klassischen und operanten Konditionierung eine entscheidende Rolle für die psychische Abhängigkeitsentwicklung. Das Paradigma des operanten Konditionierens besagt, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit eines bestimmten Verhaltens durch befriedigende Konsequenzen des Verhaltens (positive Verstärkung) oder die Vermeidung oder Verringerung unangenehmer Zustände durch das Verhalten (negative Verstärkung) erhöht wird. Durch den Konsum von Tabak kommt es bei dem abhängigen Raucher unter anderem zu dem Gefühl der Entspannung und des subjektiven Wohlbefindens, während unangenehme Zustände wie beispielsweise Entzugserscheinungen oder Langeweile beseitigt werden (Hoyer & Knappe, 2020). Darüber hinaus können durch die Mechanismen der klassischen Konditionierung ehemals neutrale Umweltreize und Alltagssituationen, die regelmäßig zeitgleich mit Tabakkonsum auftreten, zu konditionierten Stimuli für

Konsumverlangen werden (Möller, Laux, & Kapfhammer, 2017). Als Beispiele für typische konditionierte Stimuli sind beispielsweise Kaffeekonsum, soziale Situationen, Wartesituationen oder aber auch bereits die sensorische Wahrnehmung von Tabakrauch oder negative Emotionen zu nennen. Die Nikotinwirkung verstärkt möglicherweise die Verhaltensreaktion auf konditionierte Stimuli (Benowitz, 2010). Auch weitere Faktoren wie der Aufbau einer Raucher-Identität spielen eine Rolle für die psychische Abhängigkeit (Batra, Jähne, & Rüter, 2019).

1.1.5 Gesundheitsschäden

In Abhängigkeit von der Temperatur in der Glutzone der Zigarette während des Rauchvorgangs werden die Verbrennungsprodukte in Hauptstromrauch (860–900°C) und Nebenstromrauch (500–650°C) eingeteilt, die sich hinsichtlich Partikelanteil und Partikelgröße unterscheiden. Dabei weist Hauptstromrauch eine geringere mittlere Partikelgröße sowie einen größeren Partikelanteil auf, jedoch enthält Nebenstromrauch höhere Mengen bestimmter toxischer Substanzen, weshalb auch durch Passivrauchen schwerwiegende Gesundheitsgefahren entstehen (Haustein & Groneberg, 2008). Insgesamt enthält Hauptstromrauch über 4000 Inhaltsstoffe und Verbrennungsprodukte, von denen bislang 90 Inhaltsstoffe von der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als krebserzeugend oder möglicherweise krebserzeugend klassifiziert wurden (Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.), 2009). Die gesundheitlichen Folgen des Rauchens betreffen nahezu alle Organsysteme des menschlichen Körpers. Die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (u.a. koronare Herzerkrankungen, Atherosklerose und periphere arterielle Verschlusskrankungen) gehören zu den häufigsten Gesundheitsschäden durch das Rauchen und werden unter anderem durch das im Zigarettenrauch enthaltene Kohlenmonoxid sowie die Benzpyrene und Glykoproteine mitverursacht (Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.), 2008). Die rauchassoziierten Lungenerkrankungen (u.a. Bronchialkarzinom, COPD) gehören zu den zweithäufigsten Gesundheitsschäden durch das Rauchen, rauchbedingte Nierenerkrankungen zu den dritthäufigsten. Darüber hinaus können unter anderem zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall), Fertilitätsstörungen, Augenerkrankungen (Katarakt, altersbedingte Makuladegeneration), Osteoporose, Stoffwechselstörungen wie Diabetes Mellitus Typ 2 sowie mindestens 12 verschiedene Arten von Krebs Folgen des Rauchens sein. Darüber hinaus führt Rauchen während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Rate von Schwangerschaftskomplikationen und gesundheitlichen Folgeschäden für das Kind (Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.); Schaller, 2020; Haustein & Groneberg, 2008).

1.1.6 Behandlungsoptionen

In der aktuellen S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015) werden Ärzte aller Fachrichtungen angehalten, im Rahmen des Erstkontakts den Rauchstatus in der Anamnese systematisch zu erfassen und den Grad der Tabakabhängigkeit mittels des Fagerströmtests einzuschätzen. Es werden niederschwellige Maßnahmen der Motivationsbehandlung und Kurzinterventionen zur Förderung der Motivation des Rauchstopps dargestellt, die in der täglichen Praxis mit geringem Zeit- und Kostenaufwand leistbar sind. Bei fehlender Motivation zum Rauchstopp sollte eine Schadensminderung (harm reduction) angestrebt werden mit dem Ziel, die Konsummenge mittels Nikotinersatztherapie und psychosozialer Unterstützung zu reduzieren. Bei aufhörbereiten Rauchern sollen verhaltenstherapeutische Einzel- und Gruppentherapien angeboten werden mit dem Ziel, die Tabakabstinenz zu erreichen. Im Rahmen

der Entzugsbehandlung sollen Nikotinersatzpräparate (z.B. Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi) in einer bedarfsadaptierten Dosierung eingesetzt werden. Alternativ stehen auch pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung, darunter der selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion sowie die partiellen Nikotinagonisten Vareniclin und Cytisin. Durch die Stimulation des Nikotinrezeptors $\alpha 4\beta 2$ werden bei Einnahme von Vareniclin und Cytisin Entzugssymptome verringert, darüber hinaus hemmen beide Substanzen partialantagonistisch die Effekte von zusätzlich konsumiertem Nikotin, was fortgesetzten Tabakkonsum in seiner Wirkung reduziert. Der Nutzen der nichtinvasiven Neurostimulationsverfahren rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) und tDCS (transcranial direct current stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation) als add-on Verfahren im Rahmen der Raucherentwöhnung ist Gegenstand aktueller Forschung und erhält in der aktuellen Behandlungsleitlinie keine allgemeine Empfehlung. Auch der Einsatz von E-Zigaretten zur Risikominimierung oder Tabakentwöhnung wird in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen.

1.1.7 Präventionsstrategien

Die Tabakabhängigkeit stellt eine schwere Suchterkrankung dar, die mit massiven Gesundheitsschäden für den abhängigen Raucher und hohen sozioökonomischen Schäden für die Gesellschaft einhergeht. Ohne professionelle Rauchentwöhnungsprogramme ist die Abstinenzquote ein Jahr nach Rauchstopp gering, jedoch auch unter Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen ist die Rückfallgefahr hoch. Der Prävention der Tabakabhängigkeit kommt daher eine wichtige Rolle zu.

1.1.7.1 Framework Convention on Tobacco Control (FCTC)

Von entscheidender Bedeutung ist dabei das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (Framework Convention on Tobacco Control, FCTC), ein völkerrechtlicher Vertrag, der am 21. Mai 2003 im Rahmen der 56. Weltgesundheitsversammlung angenommen wurde und am 27. Februar 2005 in Kraft trat. Er ist derzeit in 181 Ländern weltweit rechtlich bindend. Es werden diverse Maßnahmen aufgeführt, die eine Nachfragereduktion nach Tabakprodukten herbeiführen sollen. Eine wichtige Steuerungsfunktion haben dabei die Preisgestaltung und Steuererhöhungen auf Tabakprodukte. Des Weiteren werden unter anderem Maßnahmen in Form von Expositionsschutz vor Tabakrauch, Regulierung von Inhaltsstoffen von Tabakprodukten, Regulierung der Produktangaben, Regulierung von Verpackung und Beschriftung von Tabakprodukten, öffentliche Aufklärungsarbeit, Regulierung von Tabakwerbung und Werbeverbote, Förderung von Rauchstoppprogrammen sowie Eindämmung von Schmuggel und Stärkung des Jugendschutzes aufgeführt (World Health Organization, (2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005)). Durch Implementierung mehrerer Schlüsselempfehlungen konnte die Raucherquote bei Menschen über 15 Jahren im globalen Mittel aller Vertragsstaaten von 29% im Jahr 2005 (46% der Männer, 13% der Frauen) auf 22% im Jahr 2019 (37% der Männer, 8% der Frauen) gesenkt werden. Dennoch werden aktuellen Berechnungen zufolge 124 Vertragsparteien das im „WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020 (Resolution WHA66.10)“ festgelegte freiwillige Ziel, den Tabakgebrauch im Zeitraum zwischen 2010 und 2025 um 30% zu reduzieren, verfehlen, weshalb der zügigen fortgesetzten schrittweisen Implementierung der Schlüsselempfehlungen weiterhin eine bedeutende Rolle zukommt (World Health Organization, 2022). In einer Untersuchung der Vereinigung der Krebsligen

Europas belegt Deutschland hinsichtlich der Umsetzung der Schlüsselempfehlungen des Rahmenübereinkommens in nationale Tabakkontrollpolitik europaweit den letzten Platz, weshalb auch hier deutlicher Nachholbedarf besteht (Joossens, 2020).

1.1.7.2 Warnhinweise auf Tabakprodukten

1.1.7.2.1 Legislative Geschichte und Verbreitung

Nach der Richtlinie 89/622/EWG des Rates der Europäischen Union vom 13. November 1989 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Etikettierung von Tabakerzeugnissen wurde vorgeschrieben, dass die Verpackungen aller Tabakprodukte einen allgemeinen Warnhinweis („Rauchen/Tabak gefährdet die Gesundheit“) und Zigarettenpackungen zusätzlich spezifische alternierende Warnhinweise enthalten müssen (Rat der Europäischen Union, 1989). Diese Richtlinie verlor ihre Gültigkeit mit Verabschiedung der EU-Richtlinie 2001/37/EG im Jahr 2001. Diese Richtlinie bemühte sich um eine weitere Vereinheitlichung der Vorgaben auf europäischer Ebene. Es wurde Vorschrift, einen allgemeinen Warnhinweis („Rauchen ist tödlich“/„Rauchen kann tödlich sein“ oder „Rauchen fügt Ihnen und den Menschen in Ihrer Umgebung erheblichen Schaden zu“) auf mindestens 30 % der Außenfläche der Breitseite der Packung des Tabakerzeugnisses sowie einen von vierzehn ergänzenden Warnhinweisen auf 40 % der Außenfläche der anderen Breitseite der Packung aufzudrucken. Die 14 ergänzenden Warnhinweise sollten in gleicher Häufigkeit verwendet werden (Rat der Europäischen Union, 2001). Die aktuell geltende Richtlinie 2014/40/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 3. April 2014 hat Deutschland durch das Tabakerzeugnisgesetz in geltendes Recht umgesetzt, das am 20. Mai 2016 in Kraft getreten ist. Jede Außenverpackung muss einen von zwei allgemeinen Warnhinweisen („Rauchen ist tödlich – hören Sie jetzt auf“ oder „Rauchen ist tödlich“) sowie eine allgemeine Informationsbotschaft („Tabakrauch enthält über 70 Stoffe, die erwiesenermaßen krebserregend sind“) enthalten. Darüber hinaus müssen 65% der äußeren Vorder- und Rückseite der Packung von einem kombinierten gesundheitsbezogenen Warnhinweis bedeckt sein. Kombinierte gesundheitsbezogene Warnhinweise bestehen aus einem textbasierten Warnhinweis und einer dazu passenden Farbfotographie („Schockbild“). Die kombinierten Warnhinweise werden in drei Gruppen unterteilt, die für jeweils ein Jahr verwendet werden, wobei jeder kombinierte Warnhinweis einer jeweiligen Gruppe gleichhäufig verwendet werden soll. Die Richtlinie sieht die Möglichkeit einer Anpassung der textlichen Warnhinweise und der Bilderbibliothek im Verlauf unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Entwicklungen vor (Rat der Europäischen Union, 2014). Weltweit haben bislang 101 Länder kombinierte gesundheitsbezogene Warnhinweise auf Tabakprodukten eingeführt, sodass diese Maßnahme aktuell insgesamt 4,7 Milliarden Menschen erreicht (World Health Organization, 2021).

1.1.7.2.2 Wirksamkeit kombinierter Warnhinweise

Im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen sind kombinierte Warnhinweise auf Tabakprodukten besser geeignet, um Wissen über die gesundheitlichen Gefahren des Rauchens zu vermitteln (Hammond, 2011; Noar, Hall, et al., 2016). Wesentlicher Vorteil kombinierter Warnhinweise aus Bild und Text ist das Hervorrufen einer im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen stärkeren emotionalen Reaktion (Kees, Burton, Andrews, & Kozup, 2006). Die evozierten Emotionen wie beispielsweise Angst oder Ekel haben eine negative Valenz (Bekalu, Ramanadhan, Bigman, Nagler, & Viswanath, 2019; Droulers, Gallopel-Morvan, Lacoste-Badie, & Lajante, 2017). Die durch kombinierte Warnhinweise vermittelten Informationen bleiben länger erinnerlich als bei textbasierten Warnhinweisen, da sie die Aufmerksamkeit des Betrachters

besser auf sich ziehen und halten (Strasser, Tang, Romer, Jepson, & Cappella, 2012). Durch die bildliche Komponente kombinierter Warnhinweise werden benachteiligte Bevölkerungsgruppen besser erreicht, da die textunabhängige Warnbotschaft leicht zu erfassen und verstehen ist (Cantrell et al., 2013; Thrasher et al., 2012). Es gelingt vor allem, über Art und Schwere der Tabakfolgeerkrankungen aufzuklären, wobei auf individueller Ebene die Einschätzung des eigenen Risikos zu erkranken nicht wesentlich beeinflusst wird (Noar, Francis, et al., 2016). Dennoch erhöhen kombinierte Warnhinweise die Wahrnehmung der Gesundheitsgefahren sowie die Motivation zum Rauchstopp (Azagba & Sharaf, 2013; Hammond et al., 2007; Kees, Burton, Andrews, & Kozup, 2010; O'Hegarty et al., 2006; Pang et al., 2021; Ratih & Susanna, 2018; Villanti, Cantrell, Pearson, Vallone, & Rath, 2014). Besonders die emotionalen Reaktionen auf kombinierte Warnhinweise scheinen einen wichtigen Beitrag zu der Verhaltensänderung bei Rauchern hin zum Rauchstopp zu leisten (Wang, Lowen, Romer, Giorno, & Langleben, 2015). Kombinierte Warnhinweise, auf denen die Telefonnummer von Rauchstopp-Hotlines aufgeführt sind, können deren Inanspruchnahme erhöhen (Miller, Hill, Quester, & Hiller, 2009). Darüber hinaus haben Warnhinweise auf Tabakprodukten positive Effekte auf die Rückfallprävention (Partos, Borland, Yong, Thrasher, & Hammond, 2013). Die Verpackung von Tabakprodukten wirkt durch kombinierte Warnhinweise weniger ansprechend (Kees et al., 2010). Kombinierte Warnhinweise schrecken davon ab, mit dem Rauchen anzufangen, insbesondere auch die so wichtige und vulnerable Zielgruppe der Jugendlichen (Drovandi, Teague, Glass, & Malau-Aduli, 2019; Francis, Mason, Ross, & Noar, 2019; Hammond, 2011; Kees et al., 2010; O'Hegarty et al., 2006; Ratih & Susanna, 2018). Es ist festzustellen, dass sich in der Bevölkerung über die Zeit Abnutzungs- und Habituationseffekte bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise einstellen. Daher sollten bildliche Warnhinweise in bestimmten Intervallen rotiert und erneuert werden (Hammond, 2011; Pang et al., 2021; Woelbert & d'Hombres, 2019). Die Wirksamkeit kombinierter Warnhinweise ist unter anderem abhängig von ihrer Größe und ihrer Positionierung auf der Verpackung von Tabakprodukten. So sollten sie prominent auf der äußeren Vorderseite bzw. Rückseite im oberen Bereich platziert werden (Bansal-Travers, Hammond, Smith, & Cummings, 2011; Borland et al., 2009; Hammond, 2011). Ein systematisches Review von Francis und Kollegen aus dem Jahr 2017 fordert angesichts der methodischen Heterogenität der 68 ausgewerteten Studien, bei zukünftigen Studien über die Wirksamkeit kombinierter Warnhinweise einen größeren Schwerpunkt auf die theoretische Modellentwicklung als Grundlage für Datenerhebung zu legen sowie reliable und validierte Multi-Item Skalen zu verwenden (Francis, Hall, Noar, Ribisl, & Brewer, 2017).

1.2 Konsumassoziierte Hirnregionen in der funktionellen Bildgebung

1.2.1 Neuronale Korrelate suchtassoziierter Hinweisreize

Dem limbischen System wird eine wichtige Rolle bei Suchterkrankungen zugeschrieben. Als Bestandteile des limbischen Systems werden die Hippocampusformation mit Hippocampus und Gyrus parahippocampalis, der Fornix, der Gyrus cinguli, die Amygdala und das Corpus mammillare definiert. Der für die Gedächtnisbildung zentrale Papez-Neuronenkreis innerhalb des limbischen Systems zieht vom Hippocampus über den Fornix zum Corpus mammillare und von dort über den Fasciculus mammillothalamicus zum Nucleus anterior des Thalamus, von dort zum Gyrus cinguli und von dort über das Cingulum zur Area entorhinalis im Gyrus parahippocampalis,

die über den Tractus perforans wieder zurück zum Hippocampus projiziert (Trepel, 2017). Das mesolimbische System ist ein Teil des limbischen Systems, das eine große Dichte dopaminerger Neurone aufweist und besteht aus dem Nucleus accumbens, dem ventralen Tegmentum, der Amygdala und dem Hippocampus (Alcaro, Huber, & Panksepp, 2007). Der Konsum vieler psychotroper Substanzen führt zu einer Ausschüttung von Dopamin im mesolimbischen System, was mit der belohnenden Wirkung von Substanzkonsum in Verbindung gebracht wird (Wise & Bozarth, 1981). Auch spielt es eine Rolle bei belohnungsassoziiertem Lernen und motivationalen Prozessen im Sinne von Suchtverhalten (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; Soyka, Batra, Heinz, Moggi, & Walter, 2018).

Eine quantitative koordinatenbasierte voxelweise Metaanalyse mittels Activation Likelihood Estimation (ALE) von Kühn et. al aus dem Jahr 2011 untersuchte, ob es übereinstimmende neuronale Korrelate suchtmittelassoziierter Hinweisreize bei unterschiedlichen stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen gibt. Dazu wurden Studien an Menschen mit Tabakabhängigkeit, Alkoholabhängigkeit oder Kokainabhängigkeit eingeschlossen, die mittels funktioneller Bildgebung hinweisreizassoziertes Craving untersuchten. Hierbei zeigte sich nur im ventralen Striatum eine direkte Überlappung der suchtmittelspezifischen ALE-Karten. Eine nur noch weitestgehende Übereinstimmung zeigte sich für die Regionen des anterioren cingulären Cortex (ACC) (Nikotin und Kokain) und der Amygdala (Alkohol, Nikotin und Kokain). Darüber hinaus wurden neuronale Korrelate selbstberichteten Cravings untersucht. Es zeigten sich Übereinstimmungen zwischen hinweisreizassoziierter Reaktivität und selbstberichtetem Craving in den Regionen des ACC, des ventralen Striatums und des rechten Pallidums (letztere nur bei Alkohol). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 (Chase, Eickhoff, Laird, & Hogarth, 2011) identifizierte mittels Activation Likelihood Estimation konsistente Aktivierungen im ventralen Striatum, dem orbitofrontalen Cortex sowie der Amygdala als neuronale Korrelate suchtmittelassoziierter Hinweisreize. Kühn et al. diskutieren das ventrale Striatum, das Pallidum und den anterioren cingulären Cortex als zentrale Hirnregionen des Cravings (Kühn & Gallinat, 2011). Auch Kalivas et. al definieren die gemeinsame Endstrecke des Cravings als die Abfolge von Projektionen aus dem präfrontalen Kortex zu dem Nucleus accumbens und aus dem Nucleus accumbens zu dem ventralen Pallidum (Kalivas & Volkow, 2005).

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) ist Teil des limbischen Systems, wobei der ventrale Anteil eher im Rahmen affektiver und der dorsale Anteil eher im Rahmen kognitiver Prozesse aktiviert wird (Bush, Luu, & Posner, 2000). Der ACC wird mit Aufmerksamkeitssteuerung, Fehlererkennung und Konfliktvermeidung in Verbindung gebracht (Barch et al., 2001; Braver, Barch, Gray, Molfese, & Snyder, 2001; Bush et al., 2000). Auch scheint der ACC bei Prozessen der kognitiven Neubewertung und der Emotionsmodulation eine Rolle zu spielen (Kalisch, Wiech, Critchley, & Dolan, 2006; Kühn & Gallinat, 2011; Ochsner et al., 2004). Bei Suchtpatienten scheint eine Dysregulation des anterioren cingulären Cortex und des orbitofrontalen Cortex vorzuliegen. In Abwesenheit suchtmittelassoziierter Hinweisreize ist die Aktivität im präfrontalen Kortex reduziert. Diese reduzierte präfrontale Verhaltenskontrolle äußert sich unter anderem in einer reduzierten Salienz neutraler motivationaler Reize und einer verringerten Entscheidungsfähigkeit. Bei der Präsentation von suchtmittelassozierten Reizen hingegen zeigt sich eine starke Aktivierung des präfrontalen Kortex, einhergehend mit einer starken glutamatergen Aktivierung des Nucleus accumbens (Kalivas & Volkow, 2005). Das ventrale Striatum ist Teil der Basalganglien und beinhaltet den Nucleus accumbens, der viele Afferenzen aus dem limbischen System erhält und daher als eine Schaltstelle für die Umsetzung von „Motivation in Aktion“ betrachtet wird (Trepel, 2017). Das ebenfalls zu den Basalganglien zählende Pallidum erhält Afferenzen aus dem ventralen Striatum sowie belohnungsassoziierten Hirnregionen wie der Amygdala, dem anterioren cingulären Cortex

und dem orbitofrontalen Kortex, weshalb ihm eine Rolle bei der Verarbeitung belohnungsassoziierter Reize zugeschrieben wird (Kühn & Gallinat, 2011).

Die beiden Metaanalysen von Kühn und Chase konnten keine Belege für die Insula als zentrales neuronales Korrelat suchtmittelassoziierter Hinweisreize bzw. von Craving finden, was möglicherweise auch methodische Gründe haben könnte (Chase et al., 2011). Eine Studie von Naqvi et al. konnte zeigen, dass Raucher, die einen Hirnschaden im Bereich der Insula erlitten hatten, im Gegensatz zu Rauchern mit Hirnschäden in anderen Regionen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit in der Lage waren, ohne Schwierigkeiten sofort mit dem Rauchen aufzuhören, ohne weiter das Verlangen nach Tabakkonsum zu haben oder einen Rückfall zu erleiden (Naqvi, Rudrauf, Damasio, & Bechara, 2007). Die Insula wird als Hirnregion beschrieben, die interozeptive Zustände in bewusste Gefühle integriert und an Entscheidungsprozessen beteiligt ist, die ungewisse Risiken und Belohnungen beinhalten (Naqvi, Gaznick, Tranel, & Bechara, 2014).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (Engelmann et al., 2012) wertete Daten aus 11 Studien mit insgesamt 216 Rauchern aus, denen während der fMRT-Untersuchung Bilder rauchassoziierter Hinweisreize und neutrale Stimuli präsentiert wurden. Dabei wurden statistisch signifikante Cluster identifiziert, in denen die Aktivität bei dem Betrachten der rauchassozierten Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Stimuli signifikant stärker war. Dazu gehörten vor allem Areale der erweiterten visuellen Informationsverarbeitung des Okzipital-, inferioren Temporal- und posterioren Parietallappens sowie der Gyrus cinguli, der superiore und mediale Temporallappen sowie der präfrontale Kortex. Kleinere Aktivitätscluster fanden sich in der Inselregion, dem dorsalen Striatum und dem Gyrus parahippocampalis. Die Aktivierungen in Arealen der erweiterten visuellen Informationsverarbeitung (Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis und Cuneus) wurden als verstärkte Aufmerksamkeitszuwendung zu rauchassozierten Reizen interpretiert, die insbesondere bei Rauchern im Entzug stark ausgeprägt war. In Studien mit kurzen visuellen Stimuli zeigte sich eine verstärkte Aktivierung des Gyrus fusiformis, was eine Rolle der Areale der erweiterten visuellen Informationsverarbeitung bei der schnellen Erfassung und Einordnung suchtmittelassoziierter Hinweisreize als motivationsrelevant vermuten lässt. Die verstärkten Aktivierungen im Bereich des Precuneus und des angrenzenden posterioren Gyrus cinguli wurden als Ausdruck des Aufmerksamkeitsbias der Raucher für rauchassozierte Hinweisreize und möglicherweise auch der Vorbereitung des physischen Rauchakts als Reaktion auf diese Stimuli diskutiert (Engelmann et al., 2012).

Es konnte gezeigt werden, dass der Rauchstatus einen Einfluss auf Craving hat. Nach einem Rauchstopp über Nacht zeigten sich im Vergleich zu der Kontrollbedingung des fortgesetzten Konsums zwar hinsichtlich der neuronalen Korrelate Cue-induzierten Cravings keine Gesamtgruppenunterschiede, jedoch war intraindividuell für die einzelnen Probanden eine positive Korrelation zwischen abstinenzinduziertem Craving und der Stärke der Aktivierungen in frontalen Hirnregionen, die mit Aufmerksamkeit und Motivation assoziiert sind, zu beobachten (McClernon, Hiott, Huettel, & Rose, 2005). Nach einer 24-stündigen Nikotinkarenz zeigten sich im Vergleich zur Kontrollbedingung fortgesetzten Konsums stärkere Aktivierungen in Hirnregionen, die mit der Verarbeitung visueller Reize, Aufmerksamkeit und Handlungsplanung assoziiert sind. Es zeigte sich bei der Betrachtung suchtmittelassoziierter Hinweisreize eine positive Korrelation zwischen der Stärke des Cravings und der Stärke der Aktivierung im dorsomedialen präfrontalen Cortex, einer Hirnregion, die eine Rolle bei Handlungsplanung und Entscheidungsfindung zugeschrieben wird. Die Salienz suchtmittelassoziierter Hinweisreize scheint im Entzug erhöht zu sein (McClernon, Kozink, Lutz, & Rose, 2009). Nach einem durch Nikotinersatztherapie unterstützten

Rauchstopp von mehr als 40 Tagen zeigten sich bei der Betrachtung suchtmittelassoziierter Hinweisreize ähnliche Aktivierungsmuster wie vor dem Rauchstopp. Im Vergleich zu vor dem Rauchstopp zeigten sich stärkere Aktivierungen im Nucleus caudatus, präfrontalen (BA 6, 8, 9, 10, 44, 46), primär somatosensorischen (BA 1, 2, 3), temporalen (BA 22), parietalen (BA 5, 7, 40) und okzipitalen (BA 17, 18) Hirnregionen sowie dem posterioren Cingulum. Diese stärkere Reaktivität auf suchtmittelassozierte Hinweisreize in bestimmten Hirnregionen auch nach längeren Abstinenzphasen könnte zu einer anhaltenden Vulnerabilität für Rückfälle beitragen (Janes et al., 2009). Wenn Probanden die Erwartung haben, erst vier Stunden nach der Untersuchung das nächste Mal rauchen zu dürfen zeigt sich beinahe keine Reaktivität auf suchtmittelassozierte Hinweisreize. Im Gegensatz dazu zeigen Raucher, die erwarten direkt nach der Untersuchung rauchen zu dürfen, stärkere Aktivierungen in Hirnarealen, die mit Aufmerksamkeit, kognitiver Kontrolle und Arousal assoziiert sind. Insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Cortex zeigen sich dabei starke Aktivierungen, einem Hirnareal, das mit Handlungsplanung in Verbindung gebracht wird. Dieses scheint vor allem dann stark aktiviert zu werden, wenn der Proband die Erwartung hat, eine Handlung frei planen zu können (McBride, Barrett, Kelly, Aw, & Dagher, 2006). Auch das Geschlecht scheint einen Einfluss auf die neuronalen Korrelate Cue-induzierten Cravings zu haben. So zeigt sich bei Frauen eine stärkere Cue-Reaktivität beispielsweise im Cuneus und im Gyrus frontalis superior, wohingegen Männer beispielsweise im linken Hippocampus und im linken Gyrus frontalis medius (BA11) stärkere Aktivierungen zeigen (McClernon, Kozink, & Rose, 2008).

1.2.2 Neuronale Korrelate bildlicher Warnhinweise

Aufgrund ihrer negativen Salienz können bildliche Warnhinweise als Gegenteil der für Raucher mit einer positiven Salienz einhergehenden suchtmittelassozierten Hinweisreize angenommen werden. In einer Studie von Newman-Norlund aus dem Jahr 2014 konnten bei Rauchern bei der Betrachtung bildlicher Warnhinweise im Rahmen einer fMRT-Untersuchung komplexe Aktivierungsmuster in einem großen Netzwerk bestehend unter anderem aus Amygdala, Hippocampus, Insula, visueller Assoziationskortex, Gyrus fusiformis, Gyrus praecentralis, Pars opercularis, supplementär motorisches Areal, Pars triangularis und Pars orbitalis nachgewiesen werden. Die stärksten Aktivierungen der Amygdala wurden bei Betrachtung von Warnhinweisen mit Bildern menschlichen Leids in Folge negativer Konsequenzen des Rauchens gemessen, gefolgt von Warnhinweisen mit Bildern rauchassoziierter Folgeerkrankungen und symbolisch-abstrakter Repräsentationen der Gesundheitsrisiken (Newman-Norlund et al., 2014). Eine Studie mit 19 jungen Erwachsenen im Alter von 18 bis 30 Jahren konnte zeigen, dass bei der Betrachtung bildlicher Warnhinweise im Vergleich zu Vergleichsbildern stärkere Aktivierungen in den Bereichen des medialen präfrontalen Cortex, der Amygdala, des medialen Temporallappens und des Okzipitallappens zu beobachten waren. Die selbstberichtete Motivation mit dem Rauchen aufzuhören war nach dem Betrachten bildlicher Warnhinweise im Vergleich zu Vergleichsbildern signifikant erhöht. Bei der Präsentation der Warnhinweise auf handelsüblichen Tabakverpackungen zeigte sich hinsichtlich der neuronalen Reaktionen kein signifikanter Unterschied zur Präsentation auf Einheitsverpackungen (Green et al., 2016). In einer Studie von Wang et al. zeigte sich, dass bildliche Warnhinweise, die ausgeprägte emotionale Reaktionen hervorrufen, besser erinnerlich und mit einer Reduktion des Verlangens zu rauchen assoziiert sind. Darüber hinaus waren stärkere Aktivierungen in den Bereichen der Amygdala, des Hippocampus, des inferioren Frontallappens und der Insula zu beobachten (Wang et al., 2015). Eine größere Kohärenz neuronaler Aktivität in zwei Regionen des Bewertungsnetzwerks des Gehirns – dem medialen präfrontalen Cortex und dem ventralen Striatum – bei der Betrachtung bildlicher Warnhinweise im Vergleich

zu neutralen Vergleichsbildern war mit Konsumreduktion einen Monat nach der Untersuchung assoziiert (Cooper et al., 2018). Eine Studie von Do et al. konnte zeigen, dass die Reduktion des Cravings durch das Betrachten bildlicher Warnhinweise bei adoleszenten Rauchern stärker ausgeprägt war als bei erwachsenen Rauchern. Im Vergleich zu Nichtrauchern war bei Rauchern während des Betrachtens bildlicher Warnhinweise eine geringere Aktivität in der Insula und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zu beobachten, wobei dieser Effekt bei adoleszenten Rauchern besonders ausgeprägt war. Analysen funktionaler Konnektivität zeigten, dass ein größerer regulierender Einfluss des DLPFC auf Regionen des limbischen Systems mit vermehrtem Craving assoziiert war (Do & Galvan, 2015). Fridriksson et al. fanden bei Rauchern während der Betrachtung bildlicher Warnhinweise im Vergleich zu Vergleichsbildern stärkere Aktivierungen in Regionen, die mit der Verarbeitung komplexer Bilder (u.a. bilateraler visueller Assoziationskortex), Emotionen (u.a. Amygdala), Gesichtserkennung (u.a. Gyrus fusiformis) und selbstreferentiellm Denken (u.a. ventromedialer präfrontaler Cortex) assoziiert sind. Bei wiederholter Präsentation derselben bildlichen Warnhinweise nahm die Stärke der Aktivierungen in diesen Regionen ab (Fridriksson, Rorden, Newman-Norlund, Froeliger, & Thrasher, 2018). Eine Studie an 48 behandlungsbereiten Rauchern, die sich einem Therapieprogramm zum Rauchstopp unterziehen wollten, konnte zeigen, dass bildliche Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen stärkere Aktivierungen in der Amygdala beidseits, dem rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex, dem rechten inferioren Frontallappen, dem linken medialen Temporallappen, dem Okzipitallappen beidseits sowie dem Gyrus fusiformis beidseits hervorrufen. Eine stärkere Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Cortex bei der Betrachtung bildlicher Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern hatte Vorhersagewert für einen späteren Rückfall während der Entwöhnungsbehandlung. Für die Amygdala zeigte sich dieser Zusammenhang nicht (Owens et al., 2017). Eine Studie von Riddle et al. hingegen beschrieb für Aktivierungen sowohl im ventromedialen präfrontalen Cortex als auch der Amygdala bei der Betrachtung bildlicher Warnhinweise einen Vorhersagewert für die Änderung des Rauchverhaltens, weshalb eine sowohl kognitive als auch affektive Reaktion auf die Präsentation von bildlichen Warnhinweisen angenommen wird (Riddle, Newman-Norlund, Baer, & Thrasher, 2016).

In der Zusammenschau der aufgeführten Studien scheinen bei der Betrachtung bildlicher Warnhinweise Hirnregionen involviert zu sein, die eine Rolle bei kognitiver und affektiver Entscheidungsfindung, Gedächtnisbildung sowie visueller Verarbeitung spielen. Insbesondere die Amygdala wird mit Emotionsverarbeitung und der emotionalen Bewertung von Sinneseindrücken in Verbindung gebracht (Phelps & LeDoux, 2005; Zald, 2003). Die Amygdala spielt eine Rolle beim Rauchstopp, insbesondere die Aktivierung der Amygdala bei Betrachtung von Botschaften zum Rauchstopp scheint ein Prädiktor des Erfolges des Rauchstopps zu sein (Jasinska et al., 2012).

2. Fragestellung und Hypothesen

Kombinierte Warnhinweise aus Bild und Text auf Tabakprodukten stellen ein wichtiges Element der im Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (FCTC) dargelegten Präventionsstrategien der internationalen Tabakkontrollpolitik dar. Die Wirksamkeit dieser Strategie ist in zahlreichen fragebogenbasierten Studien gut belegt, jedoch liegen nur wenige Untersuchungen zu den neuronalen Korrelaten kombinierter Warnhinweise und den neurobiologischen Grundlagen ihrer Wirksamkeit vor.

Zielsetzung der vorliegenden Studie war es, die neuronalen Korrelate kombinierter Warnhinweise bei Rauchern und Nichtrauchern unter besonderer Berücksichtigung des Rauch-Status der Raucher (Raucher im Entzug bzw. Raucher nach Tabakkonsum) zu untersuchen. Nach dem Rauchstopp kommt es in der Regel innerhalb von wenigen Stunden zur Ausbildung eines Entzugssyndroms mit Symptomen wie beispielsweise Craving, Konzentrationsschwierigkeiten, dysphorischer Stimmung, Ruhelosigkeit und Angst. Diesen negativen Zustand zu vermeiden stellt für den abhängigen Raucher eine zentrale Motivation für fortgesetzten Konsum und eine große Gefahr rückfällig zu werden dar. Das Nikotinentzugssyndrom ist komplex und umfasst eine Vielzahl neurobiologischer Mechanismen (Jackson, Muldoon, De Biasi, & Damaj, 2015). Ein besseres Verständnis könnte einen Beitrag für die Entwicklung zielgerichteter Behandlungsinterventionen leisten.

Fragestellungen:

1. Welche Hirnareale zeigen bei der Betrachtung kombinierter Hinweise eine signifikante Reaktion?
2. Unterscheidet sich die neuronale Reaktion bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise von der neuronalen Reaktion bei Betrachtung rein textbasierter Warnhinweise bzw. neutraler Bilder?
3. Unterscheiden sich die neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise bei Rauchern und Nichtrauchern?

Hypothesen:

1. Insbesondere Hirnareale, die mit Emotionsverarbeitung (z.B. die Amygdala (David et al., 2005; Due, Huettel, Hall, & Rubin, 2002)) und Unterdrückung von Craving (u.a. der dorsolaterale präfrontale Kortex (Kober et al., 2010), die Insula (Naqvi et al., 2007)) in Verbindung gebracht werden, zeigen eine signifikante neuronale Reaktion bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise.
2. Die neuronale Reaktion ist bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise stärker als bei der Betrachtung rein textbasierter Warnhinweise oder neutraler Bilder.
3. Die neuronale Reaktion bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise ist bei Rauchern aufgrund der größeren persönlichen Relevanz stärker ausgeprägt als bei Nichtrauchern.

3. Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden strukturelle sowie funktionelle MRT-Messungen durchgeführt und darüber hinaus soziodemographische und psychometrische Daten von Rauchern und Nichtrauchern erhoben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und erfüllte die ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2000). In einem persönlichen Aufklärungsgespräch vor Untersuchungsbeginn wurde der Studienablauf besprochen sowie mögliche Kontraindikationen abgefragt und das Einverständnis schriftlich durch Unterschrift festgehalten (Aufklärungsbogen/Einverständniserklärung siehe Anhang). Die Studienteilnahme beruhte auf Freiwilligkeit und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme betrug 60 Euro.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Es wurden 24 Raucher (12 Männer, 12 Frauen, zwischen 23 und 53 Jahren, durchschnittliches Alter 30,29 Jahre, Standardabweichung 7,64 Jahre) und 20 Nichtraucher (10 Männer, 10 Frauen, zwischen 24 und 52 Jahren, durchschnittliches Alter 30,60 Jahre, Standardabweichung 6,44 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren unter anderem ein Alter von 18 bis 65 Jahren sowie bei Rauchern ein Wert von ≥ 3 im Fagerström-Test. Probanden, die eines der Standardausschlusskriterien für fMRT Untersuchungen (u.a. magnetisierbare Metalle im Körper, Herzschrittmacher, Schwangerschaft/Stillzeit) erfüllten oder neurologische oder psychiatrische Diagnosen hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenso wurden Raucher, die eine Nikotinkarenz von 10 Stunden nicht einhalten konnten oder den Wert von ≥ 3 im Fagerström-Test nicht erfüllten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mittels Anzeigen im Internet (ebay-kleinanzeigen), Inseraten im Intranet des Universitätsklinikums München, im Bekanntenkreis sowie aus Teilnehmern vorangegangener Raucherstudien der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigten sich in Bezug auf alle erhobenen nicht-rauchassoziierten Charakteristika (u.a. Alter, Geschlecht, verbale Intelligenz, Impulsivität, depressive Symptome) keine signifikanten Gruppenunterschiede (s. Tabelle 3-1).

		Raucher (n=24)	Nichtraucher (n=20)	Gesamt (n=44)
Alter	Mittelwert (SD)	30,29 (7,64)	30,60 (6,44)	30,43 (7,04)
	Spannweite	23-53	24-52	23-53
Geschlecht	Männlich	12	10	22
	Weiblich	12	10	22
IQ	Mittelwert (SD)	112,08 (10,03)	114,37 (10,38)	113,09 (10,13)
Ausbildungsjahre	0-11	5 (20,8%)	3 (15,0%)	8 (18,2%)
	12-13	19 (79,2%)	16 (80,0%)	35 (79,5%)
	Fehlende Werte	0	1 (5,0%)	1 (2,3%)
Zigaretten/Tag	Mittelwert (SD)	20,83 (6,33)	0*	
Fagerström-Wert	Mittelwert (SD)	6,33 (1,52)	0*	
Dauer seit Beginn des regelmäßigen Tabakkonsums in Jahren	Mittelwert (SD)	14,04 (6,27)	0*	
	Spannweite	5-25		
CO Wert in ppm	Im Entzug	9,00 (4,21)*		
	Nach Tabakkonsum	22,00 (6,88)*		
BDI Gesamtwert	Mittelwert (SD)	4,65 (4,19)	2,58 (2,76)	3,73 (3,74)
Impulsivität in der BIS	aufmerksamkeits- basiert	22,00 (4,01)	23,84 (3,70)	22,82 (3,99)
	motorisch	22,96 (4,54)	23,63 (4,31)	23,26 (4,40)
	Nicht-planend	22,29 (3,39)	33,32 (4,24)	22,26 (3,74)
*signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0,05$)				

Tabelle 3-1: Charakteristika der Stichprobe. Abkürzungen: n= Anzahl der Patienten; SD= Standardabweichung. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

3.2 Untersuchungsablauf und Paradigma

Die Messungen wurden in der Medizinischen Klinik der Universität München durchgeführt. Alle Probanden wurden zweimal untersucht, wobei die Messungen stets an separaten Tagen stattfanden. Dabei absolvierte die eine Hälfte der Raucher den ersten Termin nach einem 10-stündigen Nikotinentzug und den zweiten Termin direkt nach Nikotinkonsum, bei der anderen Hälfte der Raucher war diese Reihenfolge invertiert. Vor Untersuchungsbeginn wurde der Rauchstatus

jeweils durch die Messung des Kohlenmonoxid-Gehalts (CO) in der Ausatemluft mittels eines Bedford Smokerlyzers bestätigt. Vor und im Anschluss an jede Messung füllten die Probanden einen Fragebogen zur Erfassung des Cravings bei Rauchern (QSU) sowie einen Aggressionsfragebogen (AQ) aus. Darüber hinaus wurden weitere psychometrische Untersuchungen durchgeführt, Impulsivität wurde mittels der Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), verbale Intelligenz mittels des Wortschatztests (WST), Stärke der Tabakabhängigkeit mittels des Fagerström Tests für Nikotinabhängigkeit (FTND) und depressive Symptome mittels des Beck Depressions Inventars (BDI) erhoben. Außerdem füllten alle Probanden einen Fragebogen zu soziodemographischen Daten aus, der unter anderem Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten abfragte.

Es gab drei Kategorien visueller Stimuli:

- 1.) 32 von der Europäischen Union bereitgestellte kombinierte Warnhinweise aus Bild und Text
- 2.) 16 der rein textbasierten Warnhinweise, die bis zur Einführung der kombinierten Warnhinweise in Deutschland auf Tabakprodukten aufgedruckt waren
- 3.) 32 neutrale Vergleichsbilder, deren Design analog zu den kombinierten Warnhinweisen gestaltet war

Bei den kombinierten Warnhinweisen gab es auf textlicher Ebene 12 verschiedene Aussagen, wobei manche dieser Aussagen mit verschiedenen Schockbildern versehen wurden, es also mehrere Bebilderungsvarianten desselben inhaltlichen Warnhinweises gab. Im Einzelnen lauteten die Warnhinweise (in Klammern Angabe der Anzahl der Bebilderungsvarianten):

- Raucher sterben früher (2)
- Rauchen führt zur Verstopfung der Arterien und verursacht Herzinfarkte und Schlaganfälle (2)
- Rauchen verursacht tödlichen Lungenkrebs (3)
- Rauchen macht sehr schnell abhängig: Fangen Sie gar nicht erst an! (3)
- Wer das Rauchen aufgibt, verringert das Risiko tödlicher Herz- und Lungenerkrankungen (1)
- Rauchen kann zu einem langsamen und schmerzhaften Tod führen (3)
- Rauchen läßt ihre Haut altern (3)
- Rauchen kann die Spermatozoen schädigen und schränkt die Fruchtbarkeit ein (3)
- Rauchen kann zu Durchblutungsstörungen führen und verursacht Impotenz (3)
- Rauch enthält Benzol, Nitrosamine, Formaldehyd und Blausäure (3)
- Rauchen in der Schwangerschaft schadet Ihrem Kind (3)
- Schützen Sie Kinder: Lassen Sie sie nicht Ihren Tabakrauch einatmen (3)

Analog dazu wurden für die neutralen Vergleichsbilder 12 neutrale Aussagen gefunden, die mit einer entsprechenden Anzahl an Bebilderungsvarianten versehen wurden. Um die Neutralität der erstellten Vergleichsbilder zu validieren wurden die Dimensionen „emotionale Valenz“ und „Erregung (Arousal)“ der Vergleichsbilder von 21 zufällig ausgewählten Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München (11 Frauen, 10 Männer) mittels des Self Assessment Manikin Verfahrens bestimmt (Bradley & Lang, 1994). Dabei wird jede der Dimensionen durch eine Reihe aus fünf figürlichen Piktogrammen repräsentiert, wobei die Probanden auch den Raum zwischen zwei Piktogrammen auswählen können und sich

somit insgesamt 9 Skalenpunkte ergeben. Dabei entspricht der Punktwert 9 jeweils dem Höchstwert jeder Dimension (also hohe emotionale Valenz, hohe Erregung), während der Punktwert 1 der niedrigste zu erzielende Wert jeder Dimension ist. Die mittlere emotionale Valenz der neutralen Vergleichsbilder war $m=5,47$ (Standardabweichung: 0,31; Minimum: 4,63; Maximum: 5,97) und die mittlere Erregung (Arousal) lag bei $m=2,42$ (Standardabweichung: 0,44; Minimum: 1,34; Maximum: 3,25). Diese Werte bestätigten den neutralen Charakter der erstellten Vergleichsbilder. Jedes Bild wurde für jeweils 6 Sekunden präsentiert und im Laufe der Präsentation zweimal (die rein textbasierten Warnhinweise viermal) gezeigt. Die Reihenfolge der Bilder war pseudorandomisiert. Es wurden zwei Versionen der Bildpräsentation (A und B) erstellt, wobei die Reihenfolge der Kategorien jeweils gleich war, die Bilder innerhalb der Kategorien jedoch in unterschiedlicher Abfolge erschienen. Der einen Hälfte der Probanden wurde am ersten Messtag Version A gezeigt, der anderen Hälfte Version B, am zweiten Messtag wurde entsprechend die noch nicht gesehene Version präsentiert.

3.3 MRT: Grundlagen, Setup und Datenauswertung

3.3.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie leistet einen wichtigen Beitrag zur Erforschung psychischer Erkrankungen und ermöglicht durch die Darstellung neuronaler Korrelate dieser Erkrankungen einen tieferen Einblick in deren Pathophysiologie. Ein Vorteil dieses bildgebenden Verfahrens ist weiterhin, dass die Patienten keiner Strahlenbelastung ausgesetzt sind und keine radioaktiven Substanzen eingesetzt werden müssen. Stattdessen beruht die funktionelle Bildgebung der Magnetresonanztomographie auf der Ausnutzung des sogenannten BOLD-Effekts (blood oxygenation level dependent contrast), der erstmals 1990 von Ogawa et al. beschrieben wurde (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990). Hierbei sind die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins von entscheidender Bedeutung. Hämoglobin dient im menschlichen Organismus dem Transport von Sauerstoff, wobei das Eisenion des Eisen-II-Komplexes des Hämoglobins ein Sauerstoffmolekül binden kann. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin (Oxyhämoglobin) ist diamagnetisch und ähnelt in seinen magnetischen Eigenschaften dem umliegenden Hirngewebe, wohingegen desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist und eine reduzierte MR-Signalintensität in T2-gewichteten Sequenzen aufweist. Neuronale Aktivität geht mit einem lokal gesteigerten Metabolismus einher, insbesondere einem erhöhten Sauerstoff- und Glucoseverbrauch. Während daher initial Desoxyhämoglobin entsteht, kommt es durch die neurovaskuläre Kopplung reaktiv zu einer lokal erhöhten Perfusion um den Mehrbedarf des Gewebes zu decken, sodass mit einer Latenz von einigen Sekunden (Menon & Kim, 1999) der Anteil des Desoxyhämoglobins absinkt und der Anteil des Oxyhämoglobins in größerem Ausmaß zunimmt (Schneider, 2007). Da neuronale Aktivität also zu einer verstärkten lokalen Durchblutung mit einem erhöhten Anteil oxygenierten Blutes führt, kann dies für die funktionelle Bildgebung genutzt werden, indem neuronale Veränderungen indirekt über lokal erhöhte Konzentrationen von Oxyhämoglobin und dem damit einhergehenden verstärkten T2-gewichteten MR-Signal bestimmt werden. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass zwischen dem BOLD-Signal und der neuronalen Aktivität ein linearer Zusammenhang besteht (Hoge, 1999; Kwong et al., 1992; Zhu, 1998). Vorteil dieses Verfahrens ist die gute räumliche Auflösung und die Möglichkeit genauer Zuordnung zu anatomischen Strukturen, Nachteil ist die sich aus der reaktiven Natur der neurovaskulären Kopplung ergebende Latenz von einigen Sekunden.

3.3.2 Strukturelle und funktionelle Messung

Für die Datenerhebung wurde ein 3 Tesla Magnetresonanztomograph des Herstellers Philips verwendet (Philips MR Systems Ingenia [Release 4.1 Level 3 2013-04-05, Philips Medical Systems Nederland B.V.]). Es wurde eine Kopfspule mit 32-Kanälen benutzt, an der ein Spiegel angebracht werden konnte, mithilfe dessen die Probanden die auf einem hinter dem MRT-Scanner positionierten Bildschirm präsentierten visuellen Stimuli ohne Sichteinschränkung betrachten konnten. An beiden Messtagen wurde für jeden Probanden jeweils ein anatomischer Datensatz in Form einer dreidimensionalen, T1-gewichteten MPRAGE Gradienten-Echo-Sequenz erhoben. Während der Präsentation der Bilder wurde mit der BOLD-Methode eine funktionelle Messung mit einer T2*-gewichteten EPI (Echo Planar Imaging) Sequenz in unveränderter Position zu den anatomischen Aufnahmen durchgeführt.

Die Aufnahmeparameter waren:

- Repetitionszeit (TR): 2000ms
- Echozeit (TE): 30ms
- Schichtanzahl (axial): 36
- Matrixgröße: 1,65 x 1,65
- Schichtdicke: 3mm

3.3.3 Auswertung der MRT-Daten

Für die Auswertung der MRT-Daten wurde das Programm BrainVoyager verwendet (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande, Version 2.8). In einem ersten Schritt erfolgte die Ausrichtung der strukturellen Aufnahmen entlang der ACPC-Achse (Verbindungsline zwischen vorderer und hinterer Commissur), gefolgt von einer Talairachisierung durch eine manuelle Bestimmung von definierten Punkten an den Kortexgrenzen (Talairach, 1988). Insgesamt wurden in den funktionellen Sequenzen jeweils 768 Bilder aufgenommen, wobei die ersten 4 Bilder einer jeden Sequenz aufgrund von T1-Sättigungseffekten bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Die weitere Vorverarbeitung der funktionellen Daten umfasste eine zeitliche Glättung mittels Cubic-Spline Interpolation, die Anwendung eines Hochpassfilters (Cut-Off-Wert von 3 Zyklen im Zeitverlauf) und eine dreidimensionale Bewegungskorrektur per trilinearer Interpolation mit reduziertem Datensatz. Anschließend erfolgte per manuell-visuellem Abgleich der strukturellen und funktionellen Daten die Koregistrierung und Übereinanderlagerung beider Datensätze anhand manuell ausgewählter Orientierungspunkte. Darüber hinaus erfolgte eine räumliche Glättung (Gauß-Filter, FWHM = 8.0mm). In einem nächsten Schritt wurde schließlich ein allgemeines lineares Modell (GLM) erstellt, das der statistischen Auswertung der Daten diente. Signifikante BOLD-Aktivität wurde mittels einer Korrelation von MR-Bildpixelintensität und erwarteter hämodynamischer Reaktion bestimmt. Für jeden Voxel wurden T-Tests durchgeführt, um Hirnregionen zu identifizieren, in denen sich die Signaländerungen für die einzelnen experimentellen Kategorien (kombinierte Warnhinweise, textbasierte Warnhinweise, neutrale Vergleichsbilder) signifikant unterschieden. Die kombinierten Warnhinweise, textbasierten Warnhinweise und neutralen Vergleichsbilder wurden für jeden Probanden als Regressoren verwendet. Die Ergebnisse der Nichtraucher wurden mit denen der Raucher im Entzug und der Raucher nach Nikotinkonsum verglichen. Die Daten aller Raucher und Nichtraucher wurden im selben GLM berechnet.

3.4 Psychometrische Tests

- **Fragebogen zu soziodemographischen Daten (siehe Anhang)**

Es wurden personenbezogene Daten wie das Alter der Probanden, Geschlecht, Schulbildung, höchster Bildungsabschluss, aktuelle Berufstätigkeit sowie Schulbildung abgefragt.

- **Aggression Questionnaire (AQ) (Werner, 2014)**

Vor und nach jeder Messung wurden mittels des deutschen Aggressionsfragebogens vier Dimensionen der Aggression erfasst: verbale und physische Aggression (verhaltensbezogen), Ärger (affektiv) und Feindseligkeit (kognitiv). Der Fragebogen umfasst 29 Fragen, deren Antwortoptionen auf einer fünfstufigen Likert-Skala erfasst werden.

- **Questionnaire on Smoking Urges (QSU) (Tiffany & Drobes, 1991)**

Der Questionnaire on Smoking Urges enthält 32 Fragen und bildet das Verlangen zu rauchen mittels zweier Faktoren ab, wobei Items des ersten Faktors mit einem starken Verlangen und der Absicht zu rauchen assoziiert sind und Rauchen als Belohnung wahrgenommen wird und Items des zweiten Faktors mit der Antizipation von Befreiung von negativen Affekten und Nikotinentzug und einem dringenden und überwältigenden Bedürfnis zu rauchen in Zusammenhang stehen.

- **Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND) (Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerstrom, 1991)**

Mit Hilfe des Fagerström-Tests können Details zu dem Rauchverhalten der Probanden sowie dem Ausmaß der Tabakabhängigkeit erfasst werden. Dabei werden in Abhängigkeit von der erreichten Punktzahl verschiedene Stufen der Tabakabhängigkeit unterschieden:

- 0 bis 2 Punkte: geringe Abhängigkeit
- 3 bis 5 Punkte: mittlere Abhängigkeit
- 6 bis 7 Punkte: starke Abhängigkeit
- 8 bis 10 Punkte: sehr starke Abhängigkeit

- **Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961)**

Das Beck Depressions-Inventar erfasst depressive Symptome. Es enthält 21 Gruppen von jeweils vier Aussagen, die mit Punktwerten von 0 bis 3 skaliert sind. Die Probanden sollen jeweils angeben, welche der Aussagen für sie in den vergangenen 7 Tagen am zutreffendsten war. Es können Punktwerte zwischen 0 und 63 erzielt werden, wobei Punktwerte ab 14 hinweisend für das Vorliegen einer Depression sind.

- **Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton, Stanford, & Barratt, 1995)**

Die Barratt-Impulsiveness-Scale untersucht mit 34 Fragen mit einer Skalierung von 1 bis 4 das Persönlichkeitsmerkmal der Impulsivität. Hierbei werden drei Faktoren unterschieden: aufmerksamkeitbasierte, nicht-planende und motorische Impulsivität.

- **Wortschatztest (WST) (Schmidt, 1992)**

Mit Hilfe des Wortschatztests kann das verbale Intelligenzniveau geschätzt werden. Der Test enthält 40 Wortreihen mit jeweils einem Zielwort und 5 Distraktoren, die Wortreihen sind dabei nach steigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet. Der Proband soll die Zielworte erkennen.

3.5 Statistische Auswertung

Zur statischen Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Version 23.0) für Windows verwendet. Die Analyse nominalskaliertes Daten (soziodemographische Daten) erfolgte mittels Chi-Quadrat-Tests, die Auswertung intervallskaliertes Daten mittels einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA). Um den Einfluss der fMRT Messungen auf das Verlangen zu rauchen (Craving), die Absicht zu rauchen und die Aggression zu untersuchen wurden gepaarte T-Tests durchgeführt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Statistische Tests, bei denen der p-Wert kleiner war als das Signifikanzniveau, werden als signifikant berichtet, p-Werte zwischen 0,1 und 0,05 werden als Trend angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

4.1.1 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu neutralen Vergleichsbildern

4.1.1.1 Raucher nach Tabakkonsum

Bei Rauchern nach Tabakkonsum zeigte sich bei der Betrachtung von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern insbesondere in subkortikalen, temporalen und frontalen Hirnregionen ein stärkeres BOLD-Signal (u.a. Amygdala/Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis superior und medius, Thalamus/Globus pallidus/Nucleus caudatus, Insula, Hippocampus, Gyrus frontalis medius/superior/inferior, anteriorer cingulärer Cortex sowie Gyrus praecentralis und postcentralis). Darüber hinaus waren verstärkte neuronale Reaktionen in den Bereichen Gyrus parietalis superior, Gyrus praecentralis und postcentralis, Precuneus sowie Gyrus temporalis superior und medius zu sehen. Es fanden sich bei der Präsentation kombinierter Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern nur wenige Hirnregionen mit verminderter Reaktion (u.a. Gyrus frontalis superior/medius). (Abbildung 4-1, Tabelle 4-1)

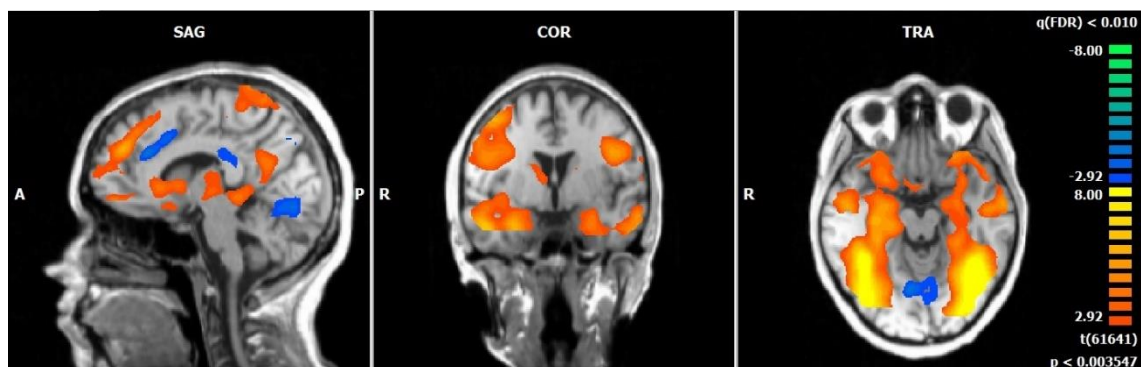


Abbildung 4-1: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 2,92-8,0$; $p < 0,003547$). (modifiziert nach Rüter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)

			Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Ø	Max
A: Raucher nach Tabakkonsum: kombinierte Warnhinweise > neutrale Vergleichsbilder								
Subkortikal								
Insula Gyri temporales transversi / Putamen	R	13/41	31	-25	11	1671	3.49	4.70
Insula / Gyrus temporalis inferior	R	13/47	31	29	-5	5206	4.37	6.58
Insula / Gyri temporales transversi	R	13	32	-24	11	1947	3.48	4.72
Ncl. caudatus / Anteriorer cingulärer Cortex	L/R	25	0	14	2	11133	3.77	5.96
Ncl. caudatus / Putamen / Globus pallidus	L		-11	7	8	1380	3.42	4.57
Thalamus / Ncl. caudatus	R		6	0	8	3438	3.74	5.51
Thalamus	L		-9	-15	9	3414	3.33	4.58
Thalamus	R		7	-9	12	2254	3.55	5.00
Hippocampus Globus pallidus / Putamen / Ncl. caudatus	R		30	-13	-9	47267	4.22	7.38
Hippocampus Ncl. caudatus / Gyrus parahippocampalis	L	20/21/36	-36	-19	-12	37026	4.27	11.56
Ncl. caudatus	L		-7	15	4	5146	4.62	5.35
Frontallappen								
Gyrus cinguli posterior Precuneus	R	7/23/30/31	2	-53	26	12738	4.27	7.43
Gyrus frontalis medius / superior	R	9	1	46	27	1851	4.30	6.61
Gyrus frontalis inferior / medius Gyrus präcentralis	R	6/9	40	8	29	46400	4.39	8.15
Gyrus frontalis inferior / medius	R	11/47	32	28	-6	5909	4.32	6.58
Gyrus frontalis inferior / medius	L	9/44-46	-49	18	18	3362	4.08	6.06
Gyrus frontalis medius Anteriorer cingulärer Cortex	R	6/9/32	10	41	30	19524	4.51	7.08
Gyrus frontalis medius / superior	L	6/8/9	-8	44	33	9707	3.91	6.42

Gyrus prae-/postcentralis	L	4/6	-39	-12	42	23214	3.71	6.33
Gyrus frontalis medius								
Parietallappen								
Lobulus parietalis superior / inferior	L	7/40	-30	-52	52	6959	3.97	6.33
Precuneus								
Lobulus parietalis superior / Precuneus	R	7	25	-61	51	5012	4.56	7.83
Lobulus parietalis superior / Precuneus	L	7/19	-26	-71	45	930	3.49	4.56
Gyrus prae-/postcentralis	R	3/4	20	-30	63	15959	3.92	6.55
Gyrus postcentralis	R	2/40	48	-27	41	5749	3.92	5.75
Lobulus parietalis inferior								
Lobulus parietalis superior / paracentralis	L	5/7	-11	-51	65	4057	3.65	4.91
Precuneus / Gyrus postcentralis								
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior / medius	L	21/22/42	-64	-26	7	387	3.25	4.03
Gyrus temporalis medius / superior	R	19/22	34	-59	9	85216	5.5	12.5
Gyrus temporalis medius / superior	L	21/22	-47	-45	2	12509	4.87	11.15
Gyri temporales transversi	L	21/22/42	-63	-19	8	1010	3.33	4.20
Gyrus temporalis superior								
Gyrus temporalis medius / inferior	L	20/21	-53	-6	-17	4408	4.05	5.87
Okzipitalappen								
Gyrus okzipitalis medius/ Gyrus temporalis medius	R	19/37	36	-64	10	67644	5.87	12.50
Gyrus okzipitalis medius/ Gyrus temporalis medius	L	19/37	-37	-61	4	63538	5.93	12.78
B: Raucher nach Tabakkonsum: kombinierte Warnhinweise < neutrale Vergleichsbilder								
Frontallappen								
Gyrus cinguli/ Gyrus frontalis medius	L	6/8/9/32	-6	21	35	2325	3.36	4.58
Gyrus cinguli (posterior)	L	23/31	-5	-26	26	939	3.23	3.80
Gyrus frontalis medius / superior	L	9/10	-32	41	28	4906	4.00	6.03

Kleinhirn								
Declive	R/L		-1	-67	-9	4562	3.44	4.40
Culmen / Declive								

Tabelle 4-1: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 2,92-8,0$; $p < 0.003547$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

4.1.1.2 Raucher im Entzug

Raucher im Entzug zeigten während der Präsentation der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern verstärkte Aktivierungen vor allem in den Regionen Amygdala/Hippocampus, Gyrus temporalis/okzipitalis medius und inferior, Gyrus parietalis inferior/Gyrus postcentralis sowie Gyrus frontalis medius und inferior. Die Aktivität in den Regionen Nucleus caudatus/Cuneus sowie Gyrus frontalis superior und medius war während des Betrachtens der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern verringert. (Abbildung 4-2, Tabelle 4-2)

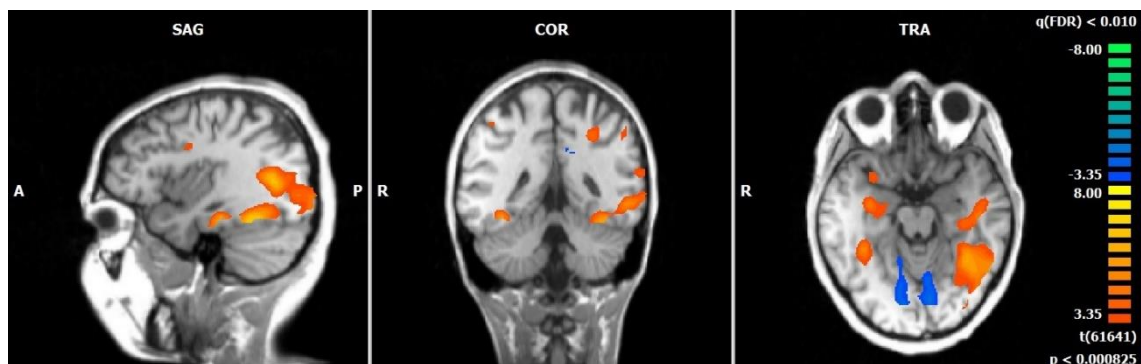


Abbildung 4-2: Neuronale Aktivität bei Rauchern im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0.01$, $T: 3.35-8.0$; $p < 0.000825$). (modifiziert nach Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)

			Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Ø	Max
A: Raucher im Entzug: kombinierte Warnhinweise > neutrale Vergleichsbilder								
Frontallappen								
Gyrus frontalis inferior	L	13/45/47	-48	24	3	718	3.58	4.10
Gyrus praecentralis	L	6/9	-44	2	31	842	3.72	4.52
Gyrus frontalis inferior / medius								
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior / Gyrus postcentralis	L	1/2/40	-55	-30	39	1158	3.71	4.43
Lobulus parietalis inferior Gyrus postcentralis / Gyrus supramarginalis	R	1/2/40	53	-30	36	1936	3.75	4.58
Subkortikal / Temporallappen / Okzipitallappen								
Amygdala / Hippocampus	R		30	-13	-14	1374	3.79	5.21
Gyrus fusiformis	R	20/37	36	-43	-17	1067	4.11	5.71
Gyrus temporalis medius / inferior Gyrus okzipitalis medius	R	19/37	44	-64	3	11938	4.70	7.41
Gyrus temporalis medius / inferior Gyrus okzipitalis medius	L	19/37	-45	-58	-2	26436	5.01	8.59
B: Raucher im Entzug: kombinierte Warnhinweise < neutrale Vergleichsbilder								
Frontallappen								
Gyrus cinguli (anterior) Gyrus frontalis medius	R	9/32	19	29	24	5288	3.80	4.89
Gyrus frontalis superior / medius	R	10	19	56	9	1291	4.2	5.67
Gyrus frontalis superior / medius	L	10	-21	55	12	1537	3.83	4.80
Subkortikal / Okzipitallappen								
Gyrus lingualis/ Cuneus	R	18/30	1	-74	2	18249	3.93	5.73
Ncl. caudatus	R		22	-12	28	2389	3.86	4.89
Ncl. caudatus	L		-18	20	17	1861	3.78	4.71

Tabelle 4-2: Neuronale Aktivität der Raucher im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0.01$, $T: 3.35-8.0$; $p < 0.000825$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

4.1.1.3 Nichtraucher

Bei Nichtrauchern zeigten sich während der Präsentation der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern verstärkte BOLD-Reaktionen unter anderem in den Regionen Amygdala/Gyrus parahippocampalis/Hippocampus, Gyrus okzipitalis/temporalis medius, anteriorer cingulärer Cortex, Gyrus frontalis superior, medius und inferior sowie Gyrus parietalis inferior/Gyrus postcentralis. Regionen mit verringerter BOLD-Aktivität waren klein und vor allem im Bereich des Cuneus/Gyrus lingualis lokalisiert. (Abbildung 4-3, Tabelle 4-3)

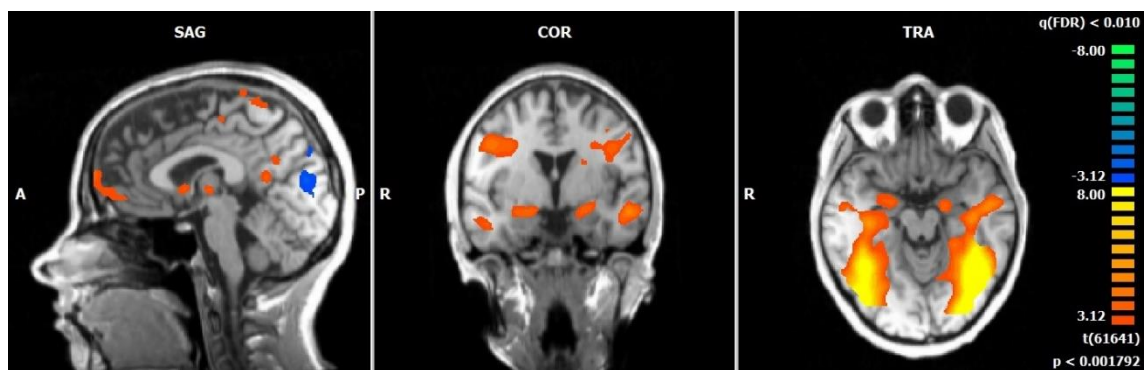


Abbildung 4-3: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0.01$, $T: 3.12-8.0$, $p < 0.001792$). (modifiziert nach Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)

			Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Ø	Max
A: Nichtraucher: kombinierte Warnhinweise > neutrale Vergleichsbilder								
Subkortikal								
Ncl. caudatus / Globus pallidus / Thalamus	R		8	4	4	1066	3.45	4.15
Amygdala Gyrus parahippocampalis	L	28/34	-20	-7	-13	885	3.52	4.30
Amygdala Hippocampus / Gyrus parahippocampalis	R	28/34	26	-9	-14	2073	3.53	4.90
Gyrus parahippocampalis / Thalamus Culmen	R	27/30	14	-34	0	2118	3.75	5.04
Frontallappen								
Anteriorer cingulärer Cortex Gyrus frontalis medius / superior	L	10/32	-17	43	-2	3238	3.64	4.99
Anteriorer cingulärer Cortex Gyrus frontalis medius / superior	R	10/32	4	52	-1	834	3.45	4.08
Gyrus frontalis inferior / medius Gyrus praecentralis	L	6/9	-40	7	26	7481	3.64	5.01
Gyrus praecentralis/ Gyrus frontalis inferior	R	6	36	-2	31	8823	3.63	4.95
Gyrus frontalis medius / superior	L/R	10	-1	63	8	1845	3.50	4.28
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior / Gyrus postcentralis	L	3/40	-34	-36	50	14011	3.60	4.78
Lobulus parietalis inferior / Gyrus postcentralis	R	2/3/40	54	-25	29	2709	3.60	4.68
Lobulus parietalis inferior / Precuneus Gyrus postcentralis Lobulus paracentralis	R	5/7/40	27	-40	45	21264	3.78	6.21
Gyrus postcentralis / Precuneus	R	5/7	1	-46	66	2219	3.45	4.20

Precuneus / Gyrus cinguli	R	31	13	49	31	5224	3.60	5.39
Temporal- / Okzipitallappen								
Gyrus temporalis medius	L	37	-37	-58	1	59513	5.90	12.29
Gyrus temporalis inferior	L	20/21	-44	-11	-14	4440	3.96	5.89
Gyrus temporalis superior / medius	L	21/38	-39	7	-25	918	3.71	5.11
Gyrus okzipitalis / temporalis medius	R	37	37	-61	1	49779	5.50	11.40
B: Nichtraucher: kombinierte Warnhinweise < neutrale Vergleichsbilder								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius / superior	R	9/10	33	42	28	804	3.38	3.86
Gyrus frontalis medius/ Gyrus praecentralis	L	8/9	-36	20	40	121	3.55	4.35
Okzipitallappen								
Gyrus lingualis/ Cuneus	R	17/18	8	-82	2	4362	3.67	4.96

Tabelle 4-3: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,12-8,0$, $p < 0,001792$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

4.1.2 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu textbasierten Warnhinweisen

4.1.2.1 Raucher nach Tabakkonsum

Raucher nach Tabakkonsum zeigten während des Betrachtens der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen verstärkte BOLD-Aktivität vornehmlich in subkortikalen Regionen (darunter Gyrus parahippocampalis/Gyrus fusiformis, Globus pallidus) sowie parietalen Regionen (z.B. superiorer/inferiorer Parietallappen, Precuneus). Die BOLD-Aktivität in frontalen sowie temporalen Hirnregionen wie dem Gyrus frontalis superior, medius und inferior, dem anterioren cingulären Cortex sowie der Inselregion war hingegen reduziert. (Tabelle 4-4, Abbildung 4-4)

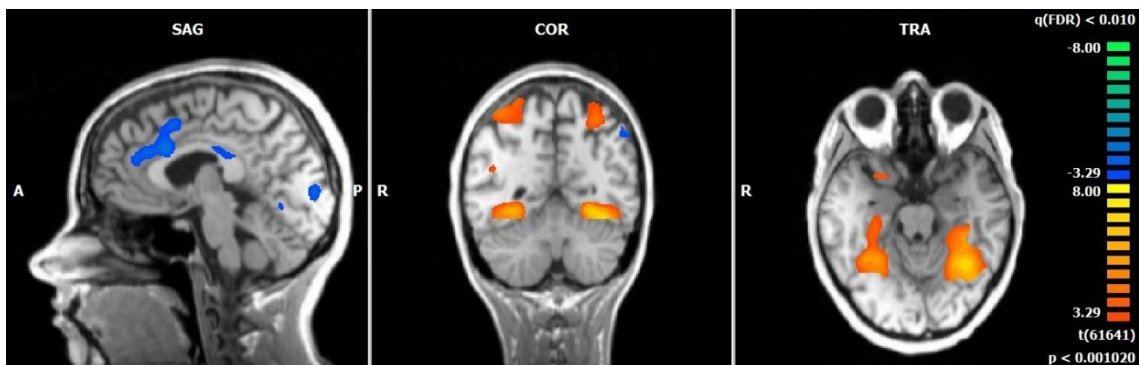


Abbildung 4-4: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,29-8,0$, $p < 0,001020$). (modifiziert nach Rüter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)

			Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Ø	Max
A: Raucher nach Tabakkonsum: kombinierte Warnhinweise > textbasierte Warnhinweise								
Subkortikal / Okzipitallappen								
Gyrus lingualis / fusiformis	L	18/19	-35	-65	-4	27227	5.30	9.19
Gyrus parahippocampalis								
Gyrus parahippocampalis / fusiformis	R	17/18/19	34	-65	-1	24870	4.64	9.20
Gyrus okzipitalis medius		20/28/35-37						

Parietallappen								
Precuneus / Gyrus postcentralis	R	5/7/40	32	-49	54	4276	3.96	5.80
Lobulus parietalis superior / inferior								
Precuneus / Gyrus postcentralis	L	7/40	-31	-47	51	2732	3.81	4.99
Lobulus parietalis superior / inferior								
B: Raucher nach Tabakkonsum kombinierte Warnhinweise < textbasierte Warnhinweise								
Frontallappen								
Gyrus cinguli	L	6/9/24/32	-5	22	31	2034	3.77	4.66
Gyrus frontalis medius								
Gyrus cinguli (anterior)	R	9/13/24/32	23	23	20	18921	3.91	5.55
Gyrus frontalis medius / Insula								
Gyrus cinguli (posterior)	L	23/31	-7	-26	28	1886	3.80	4.83
Gyrus cinguli (posterior)	R	23/31	5	-24	28	577	3.55	3.99
Gyrus frontalis medius / ACC	L	9/24/32	-10	37	22	886	3.62	4.48
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	R	13/22/40/42	59	-39	21	833	3.94	5.22
Lobulus parietalis inferior								
Subkortikal / Okzipitallappen								
Gyrus lingualis / Gyrus okzipitalis inferior	R	17/18	9	-85	-3	1882	3.89	4.98
Insula / Gyrus praecentralis	L	13/44	-35	5	6	9100	4.31	7.64
Insula	R	13	35	13	10	7464	3.92	5.55
Thalamus / Putamen	R		23	-10	8	975	3.64	4.44
Ncl. lentiformis								

Tabelle 4-4: Neuronale Aktivität bei Rauchern nach Tabakkonsum bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,29-8,0$, $p < 0,001020$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

4.1.2.2 Raucher im Entzug

Raucher im Entzug zeigten im Vergleich beider Bildkategorien nur geringe Unterschiede in der BOLD-Aktivität. Während des Betrachtens der kombinierten Warnhinweise war die BOLD-Aktivität im Gyrus parahippocampalis/Gyrus fusiformis und in okzipitalen Regionen leicht verstärkt und in den Regionen Cuneus/Precuneus sowie Gyrus frontalis medialis/superior leicht verringert. (siehe Tabelle 4-5, Abbildung 4-5)

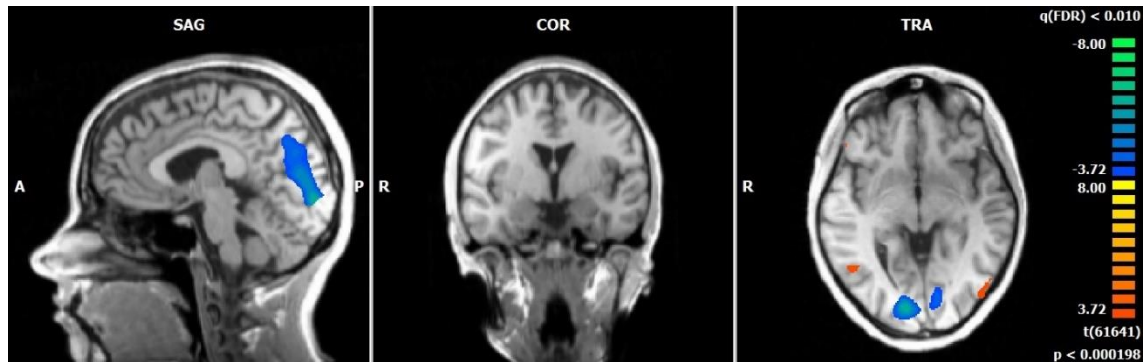


Abbildung 4-5: Neuronale Aktivität bei Rauchern im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,72-8,0$; $p < 0,000198$). (modifiziert nach Rüter, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüter, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)

			Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Ø	Max
A: Raucher im Entzug: kombinierte Warnhinweise > textbasierte Warnhinweise								
Temporallappen								
Gyrus parahippocampalis / Gyrus fusiformis	R	20/36/37	34	-35	-17	586	4.03	4.59
Okzipitallappen								
Gyrus okzipitalis medius / inferior Gyrus temporalis inferior	L	18/19/37	-47	-72	0	624	4.05	4.54
B: Raucher im Entzug: kombinierte Warnhinweise < textbasierte Warnhinweise								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior / medius	L	10	-22	57	7	1097	4.21	5.12

Okzipitallappen								
Cuneus / Precuneus	R	17/18/23/30/31	5	-74	18	7575	4.35	6.38
Cuneus / Precuneus	L	17/18/23/30/31	-7	-74	18	2434	4.15	5.04
Gyrus lingualis / Cuneus	L	17/18	-12	-77	2	2181	4.07	5.17

Tabelle 4-5: Neuronale Aktivität bei Rauchern im Entzug bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,72-8,0$; $p < 0,000198$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

4.1.2.3 Nichtraucher

Nichtraucher wiesen während der Präsentation der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu den textbasierten Warnhinweisen verstärkte BOLD-Aktivität auf, vor allem in subkortikalen Regionen (z.B. Gyrus parahippocampalis, Amygdala, Thalamus, Hippocampus, Putamen, Nucleus caudatus, Globus pallidus), frontalen Hirnregionen (darunter Gyrus frontalis medius und inferior), parietalen Regionen (z.B. Lobus parietalis superior/Precuneus), temporalen Hirnregionen (z.B. Gyrus temporalis medius/superior) sowie okzipitalen Regionen (z.B. Cuneus/Precuneus, Gyrus okzipitalis superior/inferior). Verringerte BOLD-Aktivität zeigte sich insbesondere im Gyrus lingualis und Gyrus okzipitalis inferior. (Siehe Tabelle 4-6, Abbildung 4-6)

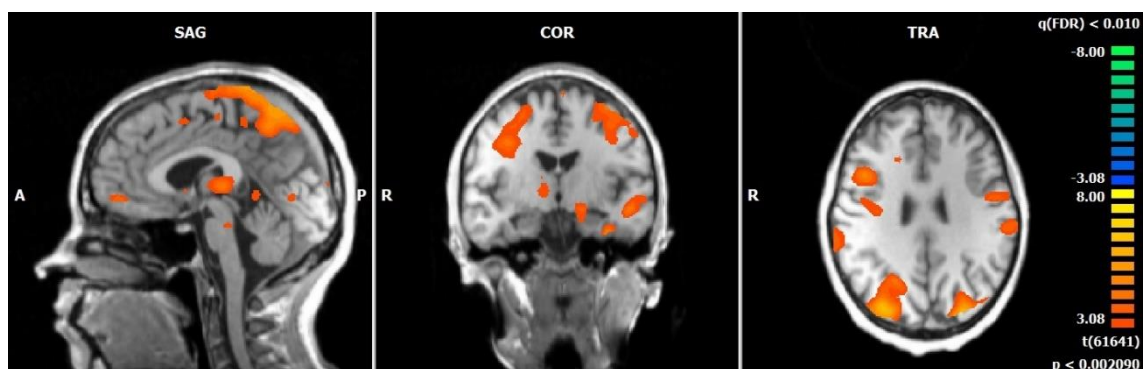


Abbildung 4-6: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,08-8,0$; $p < 0,002090$). (modifiziert nach Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al., Abbildung erstellt aus demselben GLM mit anderen Talairach-Koordinaten)

			Schwerpunkt			Voxel	T-Wert	
Hirnregion	Seite	BA	x	y	z		Ø	Max
A: Nichtraucher: kombinierte Warnhinweise > textbasierte Warnhinweise								
Subkortikal / Okzipitallappen								
Gyrus lingualis / Cuneus / Precuneus	R	18/19/31	33	-63	4	56842	5.42	9.33
Gyrus lingualis / Cuneus / Precuneus	L	18/19/31	-32	-25	-13	56794	5.79	11.15
Gyrus okzipitalis superior								
Thalamus	R		10	-21	8	6582	3.71	5.66
Thalamus	L		-15	-27	7	6046	3.79	5.34
Amygdala / Gyrus parahippocampalis	L	28/34	-17	-7	-12	717	3.38	4.04
Hippocampus / Gyrus parahippocampalis	L	36	-32	-25	-13	611	3.60	5.35
Ncl. caudatus / Ncl. lentiformis	R		9	5	6	1660	3.55	4.66
Globus pallidus / Putamen								
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior / medius	L	21/22/38	-53	-8	-8	1276	3.53	4.74
Amygdala / Gyrus temporalis superior	R	13/21/22/38	45	3	-9	479	3.31	3.96
Frontallappen								
Gyrus frontalis inferior / medius	L	13/7	-33	29	-3	1047	4.03	6.07
Gyrus frontalis inferior / medius	L	9/45/46	-48	24	18	897	3.09	3.35
Gyrus praecentralis / Gyrus frontalis medius	L	3/4/6	-38	-11	-50	4971	3.60	5.20
Gyrus frontalis medius / Gyrus praecentralis	R	6	32	-8	42	5661	3.54	4.73
Gyrus post-/praecentralis	R	1-4	27	-30	66	565	3.32	3.77
Parietallappen								
Precuneus / Lobulus parietalis superior	R	7	19	-54	48	30739	4.10	6.87
Precuneus / Lobulus parietalis superior	L	7	-23	-51	50	39127	4.41	6.69
B: Nichtraucher: kombinierte Warnhinweise < textbasierte Warnhinweise								
Okzipitallappen								
Gyrus lingualis / Gyrus okzipitalis inferior Cuneus	R	17/18	10	-88	-5	2373	3.97	5.58

Tabelle 4-6: Neuronale Aktivität bei Nichtrauchern bei dem Betrachten der kombinierten Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen (fixed effects analysis $q(\text{FDR}) < 0,01$, $T: 3,08-8,0$; $p < 0,002090$). Name der Hirnregion; Seite L= linke Gehirnhälfte, R= rechte Gehirnhälfte; BA: Brodmann Areal; x,y,z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; durchschnittlicher T-Wert; maximaler T-Wert. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

4.2 Einfluss der fMRT-Messung auf Craving, Absicht zu rauchen und Aggression

Die Ergebnisse zeigen, dass die Werte für Craving und die Absicht zu rauchen in der Gruppe der Raucher im Entzug vor der fMRT-Messung signifikant höher waren als in der Gruppe der Raucher nach Tabakkonsum ($T < -2.65$, $p < .015$). Auch nach der fMRT-Messung waren die Werte für Craving in der Gruppe der Raucher im Entzug signifikant höher als in der Gruppe der Raucher nach Tabakkonsum ($T(21) = -2.11$, $p = .047$). Die Werte für Craving waren in der Gruppe der Raucher nach Tabakkonsum nach der fMRT-Messung im Vergleich zu davor signifikant erhöht ($T(22) = -2.65$, $p = .015$), während die Werte für Craving bei Rauchern im Entzug vor und nach der Messung keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > .185$). Die Werte für die Absicht zu rauchen vor und nach der Messung unterschieden sich in keiner der Gruppen signifikant. Weder vor noch nach der fMRT-Messung unterschieden sich Raucher im Entzug und Raucher nach Tabakkonsum hinsichtlich ihrer Aggressions-Werte ($|ts| < 1.70$, $p > .103$), auch innerhalb der Gruppen unterschieden sich die Werte vor und nach der Messung nicht signifikant ($p > .536$).

	Vor der fMRT-Messung				Nach der fMRT-Messung			
	Absicht zu rauchen		Craving		Absicht zu rauchen		Craving	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Nichtraucher	12,4	2,62	10,0	0,00	11,7	2,91	10,0	0,00
Raucher nach Tabakkonsum	52,6	15,06	19,2	7,17	57,3	15,66	24,6	11,26
Raucher im Entzug	64,7	16,35	32,4	13,30	63,9	16,54	34,6	17,03

Tabelle 4-7: Ergebnisse des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) bei Rauchern und Nichtrauchern vor und nach der fMRT-Messung. Abkürzungen: M=Mittelwert; SD= Standardabweichung. (Rüther, Schultz et al. (2018), Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201360>, creative commons attribution license CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, copyright 2018 Rüther, Schultz et al.)

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die neuronalen Korrelate kombinierter Warnhinweise aus Bild und Text auf Tabakprodukten bei Rauchern und Nichtrauchern. Während einer fMRT-Messung wurden den Probanden kombinierte Warnhinweise, textbasierte Warnhinweise sowie neutrale Vergleichsbilder präsentiert. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Einfluss des Rauchstatus auf die neuronale Verarbeitung der Hinweisreize. Raucher wurden an zwei verschiedenen Messtagen untersucht, einmal unmittelbar nach dem Tabakkonsum und einmal nach 10 Stunden Tabakentzug. Um die neuronalen Korrelate der Warnhinweise zu identifizieren wurde das BOLD-Signal bei der Präsentation der Warnhinweise mit dem BOLD-Signal bei der Betrachtung neutraler Bilder verglichen. Der Einfluss des Rauchstatus auf die BOLD-Reaktion bei der Präsentation kombinierter Warnhinweise wurde in bisherigen Studien nicht berücksichtigt (Newman-Norlund et al., 2014; Wang et al., 2015).

5.1 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu neutralen Vergleichsbildern

Bei Rauchern nach Tabakkonsum zeigte sich bei der Präsentation von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern ein stärkeres BOLD-Signal in subkortikalen, frontalen und temporalen Hirnregionen, darunter Amygdala, Hippocampus, Nucleus caudatus, Thalamus, frontomedialen Regionen und dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Zudem zeigten sich also neuronale Reaktionen in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung assoziiert sind, darunter Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Insula (Berntson et al., 2011; Linn, Wiesmann, & Brückmann, 2011; Maclean, 1955). Zum anderen zeigten sich neuronale Reaktionen in Hirnregionen, die mit kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeitssteuerung, Arbeitsgedächtnis und Handlungsplanung in Verbindung gebracht werden, darunter der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) (Fletcher & Henson, 2001; Stuss, Shallice, Alexander, & Picton, 1995). Der Insula wird eine zentrale Rolle als Schaltstelle bei der Integration interozeptiver, exterozeptiver und emotionaler Informationen zugeschrieben (Simmons et al., 2013). Sie weist funktionelle Konnektivität zu einem Netzwerk auf, zu dem unter anderem auch die Amygdala und der präfrontale Kortex gehören, das eine Rolle bei der Konversion von Sinnesinformationen in Emotionen spielt (Berntson et al., 2011; Craig, 2003; Wang et al., 2015). Darüber hinaus konnte die Rolle der Insula bei der Wahrnehmung der Gefahren des Rauchens gezeigt werden (Naqvi et al., 2014). Signifikante neuronale Reaktionen zeigten sich auch im Gyrus okzipitalis und im Precuneus, also Hirnregionen, die mit der Verarbeitung visueller Informationen assoziiert sind (Cavanna & Trimble, 2006; Heckner et al., 2021). Der Gyrus fusiformis wird mit frühen Stadien der Verarbeitung emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht (Sabatinelli et al., 2014).

Bei Rauchern im Entzug zeigte sich bei der Präsentation von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern ein ähnliches Aktivierungsmuster wie bei Rauchern nach Tabakkonsum mit neuronalen Reaktionen in frontalen, temporalen, okzipitalen und subkortikalen Regionen, darunter in den Bereichen Amygdala, Hippocampus, Gyrus frontalis medius und inferior sowie Gyrus temporalis medius und inferior. Im Vergleich zu Rauchern nach Tabakkonsum war der BOLD-Kontrast bei der Präsentation kombinierter Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern bei Rauchern im Entzug geringer ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse bei Nichtrauchern hinsichtlich des Aktivierungsmusters und der Stärke des BOLD-Kontrasts vergleichbar mit denen der Raucher nach Tabakkonsum. Es zeigten sich signifikante neuronale Reaktionen in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung, kognitiven Prozessen und der Verarbeitung visueller Reize in Verbindung gebracht werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie, dass bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise neuronale Reaktionen in Hirnregionen zu beobachten sind, die mit Kognition, Emotion und Gedächtnisbildung assoziiert sind, deckt sich mit der gegenwärtigen Studienlage, die BOLD-Reaktionen insbesondere in den Bereichen Amygdala, Hippocampus, Insula und dem visuellen Assoziationskortex beschreibt (Newman-Norlund et al., 2014; Wang et al., 2015).

Die Amygdala spielt eine wichtige Rolle bei der Emotionsverarbeitung, dem emotionalen Gedächtnis und der Erkennung und Erinnerung emotional salienter Stimuli (Jasinska et al., 2012; Phelps & LeDoux, 2005). Aversive Stimuli verschiedener Sinnesmodalitäten führen im Vergleich zu Stimuli mit positiver Valenz zu einer konsistenteren Aktivierung der Amygdala. Neuronale Reaktionen im Bereich der Amygdala korrelieren mit dem Ausmaß des Arousal der Stimuli und unterliegen einem raschen Habituationseffekt (Zald, 2003). Insbesondere Angst und Bedrohung führen zu starken Aktivierungen der Amygdala (Davis, 1992; LeDoux, 2003). Emotionsinduktion durch visuelle Stimuli führt zu Aktivierungen im Okzipitallappen und der Amygdala. (Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass kombinierte Warnhinweise mit hoher emotionaler Salienz zu Aktivierungen in der Amygdala und dem Hippocampus führen, was eine ausgeprägtere emotionale Reaktion und bessere Enkodierung emotionaler Gedächtnisinhalte vermuten lässt (Newman-Norlund et al., 2014; Wang et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der Amygdala während der Betrachtung von Botschaften zum Rauchstopp bei aufhörwilligen Rauchern ein Prädiktor für das postinterventionelle Outcome des Rauchstopps ist (Jasinska et al., 2012). Ein ähnlicher Zusammenhang konnte für den medialen präfrontalen Kortex gezeigt werden (Falk, Berkman, Whalen, & Lieberman, 2011). Auch der mediale präfrontale Kortex spielt eine Rolle bei der Emotionsverarbeitung (Phan et al., 2002). Bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise spielen auch Aktivierungen im Bereich der Insula eine wichtige Rolle. Unter anderem wird die Insula mit Ekel in Verbindung gebracht, zum Beispiel bei der Betrachtung von Bildern, auf denen Verstümmelung und Kontamination gezeigt werden (Murphy, Nimmo-Smith, & Lawrence, 2003; Schienle et al., 2006; Stark et al., 2007).

Ein relevanter Befund der vorliegenden Studie ist die Beobachtung, dass die BOLD-Kontraste bei der Betrachtung von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern bei Rauchern im Entzug wesentlich geringer ausgeprägt sind als bei Rauchern nach Tabakkonsum und Nichtrauchern. Dies spricht dafür, dass der Effekt der Betrachtung kombinierter Warnhinweise bei Rauchern stark von dem Rauchstatus abhängt. Je länger der letzte Tabakkonsum zurückliegt und je stärker das Entzugssyndrom ausgeprägt ist, desto geringer ausgeprägt scheinen die neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise zu sein.

5.2 Vergleich kombinierte Warnhinweise zu textbasierten Warnhinweisen

Eine Studie von Kees et al. aus dem Jahr 2006 konnte zeigen, dass kombinierte Warnhinweise mit besonders negativer Salienz starke emotionale Reaktionen wie Furcht hervorrufen und dadurch vermittelt Verhaltenskorrelate wie die Absicht mit dem Rauchen aufzuhören verstärkt werden. Die emotionalen Reaktionen, die durch kombinierte Warnhinweise hervorgerufen wer-

den, waren stärker ausgeprägt als bei rein textbasierten Warnhinweisen. Bei textbasierten Warnhinweisen hingegen wurden die Inhalte der Warnbotschaften von den Probanden im Nachhinein besser erinnert als bei kombinierten Warnhinweisen (Kees et al., 2006). Die neuronalen Korrelate dieses Wirkungsunterschieds zwischen kombinierten und textbasierten Warnhinweisen waren bislang wenig untersucht. Die vorliegende Studie zeigt insbesondere die Bedeutung affektiver Hirnregionen als neuronale Korrelate bei der Betrachtung von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen, insbesondere bei Rauchern nach Tabakkonsum und Nichtrauchern. Die Aktivierungsunterschiede waren bei dem Kontrast kombinierte Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen jedoch geringer ausgeprägt als bei dem Kontrast kombinierte Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern.

Bei Rauchern nach Tabakkonsum zeigten sich bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen stärkere neuronale Reaktionen in subkortikalen und okzipitalen Hirnregionen, darunter dem Gyrus parahippocampalis, dem Gyrus fusiformis und dem Gyrus lingualis. Darüber hinaus zeigten sich Aktivierungen im visuellen Assoziationskortex. Dieses Aktivierungsmuster legt eine Beteiligung von Prozessen der Emotionsverarbeitung sowie der erweiterten visuellen Informationsverarbeitung nahe. Die textbasierten Warnhinweise waren vor allem mit neuronalen Reaktionen in den Bereichen des anterioren und posterioren cingulären Cortex, des Gyrus frontalis medius, der Insula und dem Gyrus praecentralis assoziiert. Neuronale Reaktionen in diesen Hirnarealen sind mit Exekutivfunktionen wie dem Arbeitsgedächtnis und der inhibitorischen Kontrolle assoziiert (Eriksson, Vogel, Lansner, Bergström, & Nyberg, 2015; Zhang, Geng, & Lee, 2017).

Bei Nichtrauchern zeigten sich bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen stärkere Aktivierungen in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung (u.a. Amygdala, Gyrus parahippocampalis, Hippocampus), kognitiven Prozessen (u.a. frontale Hirnregionen) sowie der Weiterleitung sensorischer Informationen in Areale des Cortex (u.a. Thalamus) assoziiert sind.

Bei Rauchern im Entzug zeigten sich nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich der neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung kombinierter und textbasierter Warnhinweise. Die kombinierten Warnhinweise waren mit stärkeren neuronalen Reaktionen in den Bereichen Gyrus parahippocampalis, Gyrus lingualis und dem Gyrus okzipitalis assoziiert, wohingegen die textbasierten Warnhinweise zu Aktivierungen unter anderem in den Bereichen Cuneus und Precuneus führten. Vergleichbare Aktivierungsmuster zeigen sich oft bei Untersuchungen zum Ruhenetzwerk (Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass die kombinierten Warnhinweise eine größere emotionale Salienz aufweisen als textbasierte Warnhinweise und zu ausgeprägteren neuronalen Reaktionen in emotionsassoziierten Netzwerken führen. Dies scheint insbesondere bei Rauchern nach Tabakkonsum und Nichtrauchern der Fall zu sein, während die Warnhinweise bei Rauchern im Entzug nur einen geringen Effekt zeigen. Für Raucher im Entzug konnte in Studien mittels Stroop-Test ein deutlicher Zusammenhang zwischen Craving und einem Aufmerksamkeitsbias für suchtasoziierte Hinweisreize gezeigt werden (Cox, Fadardi, & Pothos, 2006; Waters et al., 2014). Vor diesem Hintergrund scheint es möglich, dass die Erwähnung von Zigaretten und Rauchen im Kontext der Warnhinweise besonders bei Rauchern im Entzug zu Craving führt anstatt zur kognitiven Verarbeitung des Informationsgehalts der Warnbotschaften und deshalb die Warnhinweise bei Rauchern im Entzug nur einen geringen Effekt zeigten.

Immanente Limitationen des direkten Vergleichs von kombinierten Warnhinweisen mit textbasierten Warnhinweisen sind einerseits Unterschiede hinsichtlich der emotionalen Intensität der Warnhinweise und andererseits der Vergleich von rein textbasierten Informationen mit der Kombination aus textbasierten und visuellen Informationen.

Die neuronalen Korrelate emotional salienter Worte wurden in mehreren Studien untersucht. Es wurden Aktivierungen insbesondere in den Hirnregionen ventraler anteriorer Kortex, Area subgenualis (Beauregard et al., 1997; Tabert et al., 2001), Amygdala (Strange, Henson, Friston, & Dolan, 2000; Tabert et al., 2001), posteriores Cingulum, Gyrus frontalis superior und inferior, Gyrus temporalis medius und inferior sowie Thalamus (Maddock, Garrett, & Buonocore, 2003) beschrieben. Als neuronale Korrelate von Bildern mit negativer Valenz wurden Aktivierungen in den Hirnregionen Amygdala, ventrales Striatum, Insula, anteriorer cingulärer Cortex, medialer präfrontaler Cortex und orbitofrontaler Cortex beschrieben (Garavan, Pendergrass, Ross, Stein, & Risinger, 2001; Lang et al., 1998; Pessoa & Ungerleider, 2004). Der direkte Vergleich von Warnhinweisen verschiedener Modalitäten (kombiniert vs. textbasiert) zeigt, dass sowohl Bilder als auch Worte zu emotionalen Reaktionen führen, ohne dass eine Stimulusmodalität als grundsätzlich überlegen angesehen werden kann. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer Untersuchung zu den neuronalen Korrelaten emotionaler Worte und Bilder mittels fMRT, die zeigen konnte, dass sowohl emotionale Bilder als auch emotionale Worte zu emotionalen Reaktionen führen, wobei keine der Stimulusmodalitäten hinsichtlich der Evozierung emotionaler Reaktionen grundsätzlich überlegen war. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass emotionale Reaktionen auf bildliche Stimuli beispielsweise durch die Bildkomplexität moduliert werden (Schlochtermeyer et al., 2013). Auch der von Madan et al. postulierte „Arousal-Komplexitäts-Bias“ legt einen solchen Zusammenhang nahe (Madan, Bayer, Gamer, Lonsdorf, & Sommer, 2017). Diese Befunde könnten dafürsprechen, dass die neurobiologischen Unterschiede bei der Verarbeitung kombinierter und textbasierter Warnhinweise auch durch die Komplexität der Stimuli beeinflusst werden.

5.3 Einfluss auf Verhaltensebene

Es zeigten sich im Questionnaire on Smoking Urges signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der Absicht zu rauchen und des Cravings vor der fMRT Untersuchung, was insbesondere durch den 10-stündigen Nikotinentzug in der Gruppe der Raucher im Entzug zu erklären ist. Bei der Gruppe der Raucher im Entzug zeigte sich nach der fMRT Untersuchung keine signifikante Änderung für den Faktor Craving, was durch die aufgrund des 10-stündigen Entzugs bereits vor der fMRT Untersuchung hohen Werte plausibel erscheint. Dieser Befund passt zu den Ergebnissen auf neuronaler Ebene, da hier bei Rauchern im Entzug ebenfalls nur ein geringer Effekt durch das Betrachten der präsentierten Stimuli zu beobachten war.

In der Gruppe der Raucher nach Tabakkonsum zeigten sich nach der fMRT Untersuchung signifikant höhere Werte für Craving im Questionnaire on Smoking Urges. Dies erscheint vor dem Hintergrund der Studienlage, die eine Abnahme des Drangs zu rauchen durch Betrachtung der kombinierten Warnhinweise beschreibt, zunächst überraschend. Die Raucher der vorliegenden Studie wiesen mit durchschnittlich 6,33 Punkten im Fagerström-Test eine starke Abhängigkeit auf, sodass es plausibel erscheint, dass es nach 60 Minuten Nikotinkarenz im Rahmen der fMRT Untersuchung und des Ausfüllens der Fragebögen sowie einer Konfrontation mit rauchassoziierten Stimuli zu einem Anstieg des Cravings kommt.

5.4 Limitationen

Zu den Limitationen der vorliegenden Studie zählt, dass bei der fMRT Untersuchung keine behaviouralen Daten miterfasst wurden. Dadurch können die neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung der visuellen Stimuli nicht mit Verhaltensdaten verglichen werden. Auch entsteht eine Unsicherheit hinsichtlich der mentalen Vorgänge bei den Probanden während der Betrachtung der Stimuli. Darüber hinaus konnte nicht sichergestellt werden, dass die Aufmerksamkeit der Probanden durchgehend auf der Betrachtung der visuellen Stimuli lag. Durch den bewussten Verzicht auf die Integration einer behaviouralen Aufgabe während der fMRT Untersuchung sollte verhindert werden, dass die Probanden diese Aufgabe zum Zweck der Ablenkung von dem emotionalen Inhalt der Bilder und der emotionalen Reaktion darauf benutzen konnten.

Eine weitere Limitation der Studie hängt mit dem experimentellen Design zusammen. Es konnten nur Raucher an der Studie teilnehmen, die in der Lage waren, eine Nikotinkarenz von mindestens 10 Stunden einzuhalten. Dadurch können aufgrund dieser Einschränkung keine Aussagen über Raucher getroffen werden, die zu einer so langen Abstinenz nicht in der Lage sind.

Die beobachteten Unterschiede hinsichtlich der neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung kombinierter und textbasierter Warnhinweise können durch den Umstand beeinflusst worden sein, dass hier visuelle Stimuli bestehend aus Bild und Text mit visuellen Stimuli bestehend aus reinem Text verglichen worden sind. Die dadurch bedingten Unterschiede in der Komplexität der visuellen Stimuli sollten bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

6. Zusammenfassung

Die Tabakabhängigkeit ist eine schwere Suchterkrankung, die mit massiven Gesundheitsschäden für den abhängigen Raucher und hohen sozioökonomischen Schäden für die Gesellschaft einhergeht. Ohne professionelle Rauchentwöhnungsprogramme ist die Abstinenzquote ein Jahr nach Rauchstopp gering, jedoch ist die Rückfallgefahr auch unter Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen hoch. Der Prävention der Tabakabhängigkeit kommt daher eine wichtige Rolle zu. Kombinierte Warnhinweise aus Bild und Text auf Tabakprodukten stellen ein wichtiges Element der im Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (FCTC) dargelegten Präventionsstrategien der internationalen Tabakkontrollpolitik dar. Die Wirksamkeit dieser Strategie war in zahlreichen fragebogenbasierten Studien gut belegt worden, jedoch lagen bislang nur wenige Untersuchungen zu den neuronalen Korrelaten kombinierter Warnhinweise und den neurobiologischen Grundlagen ihrer Wirksamkeit vor.

Zielsetzung der vorliegenden Studie war es, die neuronalen Korrelate kombinierter Warnhinweise auf Tabakprodukten bei Rauchern und Nichtrauchern unter besonderer Berücksichtigung des Rauchstatus zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 24 Raucher und 20 Nichtraucher rekrutiert, denen während einer fMRT Untersuchung Bilder aus drei Kategorien visueller Stimuli in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert wurden. Zum einen wurden von der Europäischen Union zur Verfügung gestellte kombinierte Warnhinweise aus Bild und Text präsentiert, zum anderen alte textbasierte Warnhinweise, die bis zu Einführung der kombinierten Warnhinweise in Deutschland auf Tabakprodukten aufgedruckt waren. Darüber hinaus wurden neutrale Vergleichsbilder gezeigt, deren Design analog zu den kombinierten Warnhinweisen gestaltet war. Alle Probanden wurden zweimal untersucht, wobei die Messungen stets an separaten Tagen stattfanden. Dabei absolvierte die eine Hälfte der Raucher den ersten Termin nach einem 10-stündigen Nikotinentzug und den zweiten Termin direkt nach Nikotinkonsum, bei der anderen Hälfte der Raucher war diese Reihenfolge invertiert. Vor und im Anschluss an jede Messung füllten die Probanden einen Fragebogen zur Erfassung des Cravings bei Rauchern (QSU) sowie einen Aggressionsfragebogen (AQ) aus. Für die Datenerhebung wurde ein 3 Tesla Magnetresonanztomograph und eine Kopfspule mit 32 Kanälen benutzt, es wurden sowohl anatomische als auch funktionelle Datensätze erhoben. Die Auswertung der MRT Daten erfolgte mit Hilfe des Programms BrainVoyager (Version 2.8), für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Version 23) verwendet.

Bei Rauchern nach Tabakkonsum zeigte sich bei der Präsentation von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern ein stärkeres BOLD-Signal in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung assoziiert sind, darunter Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Insula sowie in Hirnarealen, die mit kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeitssteuerung, Arbeitsgedächtnis und Handlungsplanung in Verbindung gebracht werden, darunter der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC). Darüber hinaus fanden sich signifikante neuronale Reaktionen in Hirnregionen, die mit der Verarbeitung visueller Informationen assoziiert sind. Bei Rauchern im Entzug zeigte sich bei der Präsentation von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern ein ähnliches Aktivierungsmuster wie bei Rauchern nach Tabakkonsum, wobei der BOLD-Kontrast im Vergleich deutlich geringer ausgeprägt war. Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse bei Nichtrauchern hinsichtlich des Aktivierungsmusters und der Stärke des BOLD-Kontrasts vergleichbar mit denen der Raucher nach Tabakkonsum. Es zeigten sich signifikante neuronale Reaktionen in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung, kognitiven Prozessen und der Verarbeitung visueller Reize in Verbindung gebracht werden. Die

in der vorliegenden Studie beobachteten Aktivierungsmuster stehen im Einklang mit der gegenwärtigen Studienlage, die BOLD-Reaktionen insbesondere in den Bereichen Amygdala, Hippocampus, Insula und dem visuellen Assoziationskortex beschreibt (Newman-Norlund et al., 2014; Wang et al., 2015). Ein relevanter Befund der vorliegenden Studie ist die Beobachtung, dass die BOLD-Kontraste bei der Betrachtung von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern bei Rauchern im Entzug wesentlich geringer ausgeprägt sind als bei Rauchern nach Tabakkonsum und Nichtrauchern. Dies spricht dafür, dass der Effekt der Betrachtung kombinierter Warnhinweise bei Rauchern stark von dem Rauchstatus abhängt. Je länger der letzte Tabakkonsum zurückliegt und je stärker das Entzugssyndrom ist, desto geringer ausgeprägt scheinen die neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise zu sein.

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Studie war die Untersuchung der neuronalen Korrelate des Wirkungsunterschieds zwischen kombinierten und textbasierten Warnhinweisen. Bei Rauchern nach Tabakkonsum zeigten sich bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen stärkere neuronale Reaktionen in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung und der erweiterten visuellen Informationsverarbeitung assoziiert sind. Die textbasierten Warnhinweise führten vor allem zu neuronalen Reaktionen in Bereichen, die mit Exekutivfunktionen wie dem Arbeitsgedächtnis und der inhibitorischen Kontrolle assoziiert sind. Bei Nichtrauchern zeigten sich bei der Betrachtung kombinierter Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen stärkere Aktivierungen in Hirnregionen, die mit Emotionsverarbeitung, kognitiven Prozessen sowie der Weiterleitung sensorischer Informationen in Areale des Cortex assoziiert sind. Bei Rauchern im Entzug zeigten sich nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich der neuronalen Reaktionen bei der Betrachtung kombinierter und textbasierter Warnhinweise, es zeigten sich Aktivierungsmuster, die beispielsweise auch bei Untersuchungen zum Ruhenetzwerk beschrieben werden.

Insgesamt konnte also die Bedeutung affektiver Hirnregionen als neuronale Korrelate der Betrachtung von kombinierten Warnhinweisen im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen gezeigt werden, insbesondere bei Rauchern nach Tabakkonsum und Nichtrauchern. Die Aktivierungsunterschiede waren bei dem Kontrast kombinierte Warnhinweise im Vergleich zu textbasierten Warnhinweisen jedoch geringer ausgeprägt als bei dem Kontrast kombinierte Warnhinweise im Vergleich zu neutralen Vergleichsbildern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass die kombinierten Warnhinweise eine größere emotionale Salienz aufweisen als textbasierte Warnhinweise und zu ausgeprägteren neuronalen Reaktionen in emotionsassoziierten Netzwerken führen. Dies scheint insbesondere bei Rauchern nach Tabakkonsum und Nichtrauchern der Fall zu sein, während die Warnhinweise bei Rauchern im Entzug nur einen geringen Effekt zeigen. Es erscheint denkbar, dass allein die Erwähnung von Zigaretten und Rauchen in den Warnbotschaften besonders bei Rauchern im Entzug zu Craving führt anstatt zur kognitiven Verarbeitung des Informationsgehalts und deshalb die Warnhinweise bei Rauchern im Entzug nur einen geringen Effekt zeigten.

Immanente Limitationen des direkten Vergleichs von kombinierten Warnhinweisen mit textbasierten Warnhinweisen sind einerseits Unterschiede hinsichtlich der emotionalen Intensität der Warnhinweise und andererseits der Vergleich von rein textbasierten Informationen mit der Kombination aus textbasierten und visuellen Informationen. Die mögliche Beeinflussung der neuronalen Verarbeitung kombinierter und textbasierter Warnhinweise durch die Stimuluskomplexität sollte bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

- Alcaro, A., Huber, R., & Panksepp, J. (2007). Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*, *56*(2), 283-321. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.07.014
- American Psychiatric Association. (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Edition) (DSM-III). *American Psychiatric Association, Washington DC, USA*.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2015). S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums". Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Rauchen-_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf (11.10.2021).
- Azagba, S., & Sharaf, M. F. (2013). The effect of graphic cigarette warning labels on smoking behavior: evidence from the Canadian experience. *Nicotine Tob Res*, *15*(3), 708-717. doi:10.1093/ntr/nts194
- Baker, T. B., ; Piper, M. E.; McCarthy, D. E.; Bolt, D. M.; Smith, S. S.; Kim, S. Y.; Colby, S.; Conti, D.; Giovino, G. A.; Hatsukami, D.; Hyland, A.; Krishnan-Sarin, S.; Niaura, R.; Perkins, K. A.; Toll, B. A.; (2007). Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res*, *9 Suppl 4*(Suppl 4), S555-570. doi:10.1080/14622200701673480
- Bansal-Travers, M., Hammond, D., Smith, P., & Cummings, K. M. (2011). The impact of cigarette pack design, descriptors, and warning labels on risk perception in the U.S. *Am J Prev Med*, *40*(6), 674-682. doi:10.1016/j.amepre.2011.01.021
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex*, *11*(9), 837-848. doi:10.1093/cercor/11.9.837
- Batra, A., Jähne, A., & Rütger, T. (2019). Tabakabhängigkeit (ICD-10: F17.2). In Voderholzer und Hohagen (Ed.), *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2019* (Vol. 14, pp. 81-92). *München & Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. ISBN:9783437249129*.
- Beauregard, M., Chertkow, H., Bub, D., Murtha, S., Dixon, R., & Evans, A. (1997). The neural substrate for concrete, abstract, and emotional word lexica a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci*, *9*(4), 441-461. doi:10.1162/jocn.1997.9.4.441
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M. M., Mock, J. J., & Erbaugh, J. J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*(6), 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Bekalu, M. A., Ramanadhan, S., Bigman, C. A., Nagler, R. H., & Viswanath, K. (2019). Graphic and Arousing? Emotional and Cognitive Reactions to Tobacco Graphic Health Warnings and Associated Quit-Related Outcomes Among Low SEP Population Groups. *Health Commun*, *34*(7), 726-734. doi:10.1080/10410236.2018.1434733
- Benowitz, N. L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *36*, 597-613. doi:10.1146/annurev.pa.36.040196.003121
- Benowitz, N. L. (2010). Nicotine Addiction. *New England Journal of Medicine*, *362*(24), 2295-2303. doi:10.1056/NEJMra0809890
- Berntson, G. G., Norman, G. J., Bechara, A., Bruss, J., Tranel, D., & Cacioppo, J. T. (2011). The insula and evaluative processes. *Psychol Sci*, *22*(1), 80-86. doi:10.1177/0956797610391097
- Borland, R., Wilson, N., Fong, G. T., Hammond, D., Cummings, K. M., Yong, H. H., . . . McNeill, A. (2009). Impact of graphic and text warnings on cigarette packs: findings from four countries over five years. *Tob Control*, *18*(5), 358-364. doi:10.1136/tc.2008.028043
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *25*(1), 49-59. doi:10.1016/0005-7916(94)90063-9

- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb Cortex*, *11*(9), 825-836. doi:10.1093/cercor/11.9.825
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 215-222. doi:10.1016/s1364-6613(00)01483-2
- Cantrell, J., Vallone, D. M., Thrasher, J. F., Nagler, R. H., Feirman, S. P., Muenz, L. R., . . . Viswanath, K. (2013). Impact of tobacco-related health warning labels across socioeconomic, race and ethnic groups: results from a randomized web-based experiment. *PLoS One*, *8*(1), e52206. doi:10.1371/journal.pone.0052206
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(Pt 3), 564-583. doi:10.1093/brain/awl004
- Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., & Hogarth, L. (2011). The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry*, *70*(8), 785-793. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.025
- Cooper, N., Tompson, S., O'Donnell, M. B., Vettel, J. M., Bassett, D. S., & Falk, E. B. (2018). Associations between coherent neural activity in the brain's value system during antismoking messages and reductions in smoking. *Health Psychol*, *37*(4), 375-384. doi:10.1037/hea0000574
- Cox, W. M., Fadardi, J. S., & Pothos, E. M. (2006). The addiction-stroop test: Theoretical considerations and procedural recommendations. *Psychol Bull*, *132*(3), 443-476. doi:10.1037/0033-2909.132.3.443
- Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(4), 500-505. doi:10.1016/s0959-4388(03)00090-4
- David, S. P., Munafò, M. R., Johansen-Berg, H., Smith, S. M., Rogers, R. D., Matthews, P. M., & Walton, R. T. (2005). Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *58*(6), 488-494. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.028
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci*, *15*, 353-375. doi:10.1146/annurev.ne.15.030192.002033
- de Wit, H., Bodker, B., & Ambre, J. (1992). Rate of increase of plasma drug level influences subjective response in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *107*(2-3), 352-358. doi:10.1007/bf02245161
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) (Hrsg.); Batra, A. L., P.;. (2013.). Tabakabhängigkeit. Suchtmedizinische Reihe Band 2. . *Hamm: DHS 2013*.
- Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.). (2008). Durch Rauchen und Passivrauchen verursachte Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems.
- Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.). (2009). Krebserzeugende Substanzen im Tabakrauch. *Heidelberg*.
- Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.); Schaller, K. K., S.; Graen, L.; Mons, U.; Ouedraogo, N. (2020). Tabakatlas 2020. *Pabst Science Publishers*.
- Dilling, H. M., Werner; Schmidt, M.H.; Schulte-Markwort, Michael; Remschmidt, Helmut. (2015). Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. *Bern, Hogrefe Verlag, 10. Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015*.
- Do, K. T., & Galvan, A. (2015). FDA cigarette warning labels lower craving and elicit fronto-insular activation in adolescent smokers. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *10*(11), 1484-1496. doi:10.1093/scan/nsv038
- Doll, R., & Hill, A. B. (1950). Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*, *2*(4682), 739-748. doi:10.1136/bmj.2.4682.739
- Droulers, O., Gallopel-Morvan, K., Lacoste-Badie, S., & Lajante, M. (2017). The influence of threatening visual warnings on tobacco packaging: Measuring the impact of threat level,

- image size, and type of pack through psychophysiological and self-report methods. *PLoS One*, 12(9), e0184415. doi:10.1371/journal.pone.0184415
- Drovandi, A., Teague, P. A., Glass, B., & Malau-Aduli, B. (2019). A systematic review of the perceptions of adolescents on graphic health warnings and plain packaging of cigarettes. *Syst Rev*, 8(1), 25. doi:10.1186/s13643-018-0933-0
- Due, D. L., Huettel, S. A., Hall, W. G., & Rubin, D. C. (2002). Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*, 159(6), 954-960. doi:10.1176/appi.ajp.159.6.954
- Engelmann, J. M., Versace, F., Robinson, J. D., Minnix, J. A., Lam, C. Y., Cui, Y., . . . Cinciripini, P. M. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage*, 60(1), 252-262. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.024
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, 88(1), 33-46. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.020
- Fagerström, K. (1978). Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav*, 3(3-4), 235-241. doi:10.1016/0306-4603(78)90024-2
- Fagerström, K., Russ, C., Yu, C. R., Yunis, C., & Foulds, J. (2012). The Fagerström Test for Nicotine Dependence as a predictor of smoking abstinence: a pooled analysis of varenicline clinical trial data. *Nicotine Tob Res*, 14(12), 1467-1473. doi:10.1093/ntr/nts018
- Falk, E. B., Berkman, E. T., Whalen, D., & Lieberman, M. D. (2011). Neural activity during health messaging predicts reductions in smoking above and beyond self-report. *Health Psychol*, 30(2), 177-185. doi:10.1037/a0022259
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124(Pt 5), 849-881. doi:10.1093/brain/124.5.849
- Francis, D. B., Hall, M. G., Noar, S. M., Ribisl, K. M., & Brewer, N. T. (2017). Systematic Review of Measures Used in Pictorial Cigarette Pack Warning Experiments. *Nicotine Tob Res*, 19(10), 1127-1137. doi:10.1093/ntr/ntx082
- Francis, D. B., Mason, N., Ross, J. C., & Noar, S. M. (2019). Impact of tobacco-pack pictorial warnings on youth and young adults: A systematic review of experimental studies. *Tob Induc Dis*, 17, 41. doi:10.18332/tid/108614
- Fridriksson, J. F., Rorden, C., Newman-Norlund, R. D., Froeliger, B., & Thrasher, J. F. (2018). Smokers' Neurological Responses to Novel and Repeated Health Warning Labels (HWLs) From Cigarette Packages. *Front Psychiatry*, 9, 319. doi:10.3389/fpsy.2018.00319
- Garavan, H., Pendergrass, J. C., Ross, T. J., Stein, E. A., & Risinger, R. C. (2001). Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport*, 12(12), 2779-2783. doi:10.1097/00001756-200108280-00036
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1223-1249. doi:10.1016/s0140-6736(20)30752-2
- Green, A. E., Mays, D., Falk, E. B., Vallone, D., Gallagher, N., Richardson, A., . . . Niaura, R. S. (2016). Young Adult Smokers' Neural Response to Graphic Cigarette Warning Labels. *Addict Behav Rep*, 3, 28-32. doi:10.1016/j.abrep.2016.02.001
- Hammond, D. (2011). Health warning messages on tobacco products: a review. *Tob Control*, 20(5), 327-337. doi:10.1136/tc.2010.037630
- Hammond, D., Fong, G. T., Borland, R., Cummings, K. M., McNeill, A., & Driezen, P. (2007). Text and graphic warnings on cigarette packages: findings from the international tobacco control four country study. *Am J Prev Med*, 32(3), 202-209. doi:10.1016/j.amepre.2006.11.011
- Haustein, K.-O., & Groneberg, D. (2008). *Tabakabhängigkeit - gesundheitliche Schäden durch das Rauchen (2. Aufl.)*: Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

- Heatherston, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K. O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, *86*(9), 1119-1127. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1932883>
- Heckner, M. K., Cieslik, E. C., Küppers, V., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., & Langner, R. (2021). Delineating visual, auditory and motor regions in the human brain with functional neuroimaging: a BrainMap-based meta-analytic synthesis. *Sci Rep*, *11*(1), 9942. doi:10.1038/s41598-021-88773-9
- Hoge, R. D., et al. (1999). Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(16), 9403-9408.
- Hoyer, J., & Knappe, S. (2020). *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (3 ed.): Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*, *29*, 565-598. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009
- Jackson, K. J., Muldoon, P. P., De Biasi, M., & Damaj, M. I. (2015). New mechanisms and perspectives in nicotine withdrawal. *Neuropharmacology*, *96*(Pt B), 223-234. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.11.009
- Janes, A. C., Frederick, B., Richardt, S., Burbridge, C., Merlo-Pich, E., Renshaw, P. F., . . . Kaufman, M. J. (2009). Brain fMRI reactivity to smoking-related images before and during extended smoking abstinence. *Exp Clin Psychopharmacol*, *17*(6), 365-373. doi:10.1037/a0017797
- Jasinska, A. J., Chua, H. F., Ho, S. S., Polk, T. A., Rozek, L. S., & Strecher, V. J. (2012). Amygdala response to smoking-cessation messages mediates the effects of serotonin transporter gene variation on quitting. *Neuroimage*, *60*(1), 766-773. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.064
- Joossens, L., ; Feliu, A.; Fernandez, E.; (2020). The Tobacco Control Scale 2019 in Europe. *Brussels: Association of European Cancer Leagues, Catalan Institute of Oncology; 2020. Available from: <http://www.tobaccocontrolscale.org/TCS2019.pdf>.*
- Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H. D., & Dolan, R. J. (2006). Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *Neuroimage*, *30*(4), 1458-1466. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.011
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, *162*(8), 1403-1413. doi:10.1176/appi.ajp.162.8.1403
- Kees, J., Burton, S., Andrews, J. C., & Kozup, J. (2006). Tests of Graphic Visuals and Cigarette Package Warning Combinations: Implications for the Framework Convention on Tobacco Control. *Journal of Public Policy & Marketing*, *25*(2), 212-223. doi:10.1509/jppm.25.2.212
- Kees, J., Burton, S., Andrews, J. C., & Kozup, J. (2010). Understanding How Graphic Pictorial Warnings Work on Cigarette Packaging
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C. L., & Ochsner, K. N. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(33), 14811-14816. doi:10.1073/pnas.1007779107
- Kröger, C., ; Lohmann, B.,; . (2007). *Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit*: Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG.
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci*, *33*(7), 1318-1326. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., . . . et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *89*(12), 5675-5679. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1608978>

- Lang, P. J., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., Cuthbert, B. N., Scott, J. D., Moulder, B., & Nangia, V. (1998). Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology*, *35*(2), 199-210.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol*, *23*(4-5), 727-738. doi:10.1023/a:1025048802629
- Lickint, F. (1930). Tabak und Tabakrauch als ätiologischer Faktor des Carcinoms. *Zeitschrift für Krebsforschung*, *30*(1), 349-365. doi:10.1007/BF01636077
- Linn, J., Wiesmann, M., & Brückmann, H. (2011). *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
- Maclean, P. D. (1955). The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, *73*(2), 130-134. doi:10.1001/archneurpsyc.1955.02330080008004
- Madan, C. R., Bayer, J., Gamer, M., Lonsdorf, T. B., & Sommer, T. (2017). Visual Complexity and Affect: Ratings Reflect More Than Meets the Eye. *Front Psychol*, *8*, 2368. doi:10.3389/fpsyg.2017.02368
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp*, *18*(1), 30-41. doi:10.1002/hbm.10075
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., . . . Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, *54*(3), 287-298. doi:10.1016/s0361-9230(00)00437-8
- McBride, D., Barrett, S. P., Kelly, J. T., Aw, A., & Dagher, A. (2006). Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, *31*(12), 2728-2738. doi:10.1038/sj.npp.1301075
- McClemon, F. J., Hiott, F. B., Huettel, S. A., & Rose, J. E. (2005). Abstinence-induced changes in self-report craving correlate with event-related FMRI responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*, *30*(10), 1940-1947. doi:10.1038/sj.npp.1300780
- McClemon, F. J., Kozink, R. V., Lutz, A. M., & Rose, J. E. (2009). 24-h smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum. *Psychopharmacology (Berl)*, *204*(1), 25-35. doi:10.1007/s00213-008-1436-9
- McClemon, F. J., Kozink, R. V., & Rose, J. E. (2008). Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*, *33*(9), 2148-2157. doi:10.1038/sj.npp.1301618
- Menon, R. S., & Kim, S. G. (1999). Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI. *Trends Cogn Sci*, *3*(6), 207-216. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354573>
- Miller, C. L., Hill, D. J., Quester, P. G., & Hiller, J. E. (2009). Impact on the Australian Quitline of new graphic cigarette pack warnings including the Quitline number. *Tob Control*, *18*(3), 235-237. doi:10.1136/tc.2008.028290
- Möller, H.-J., Laux, G., & Kapfhammer, H.-P. (2017). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2* (5 ed.): Springer Berlin, Heidelberg.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I., & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*(3), 207-233. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672157>
- Naqvi, N. H., Gaznick, N., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann N Y Acad Sci*, *1316*, 53-70. doi:10.1111/nyas.12415
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, *315*(5811), 531-534. doi:10.1126/science.1135926

- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, O. o. S., and, & Health. (2014). Reports of the Surgeon General. In *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US).
- Newman-Norlund, R. D., Thrasher, J. F., Fridriksson, J., Brixius, W., Froeliger, B., Hammond, D., & Cummings, M. K. (2014). Neural biomarkers for assessing different types of imagery in pictorial health warning labels for cigarette packaging: a cross-sectional study. *BMJ Open*, *4*(12), e006411. doi:10.1136/bmjopen-2014-006411
- Ng, M., Freeman, M. K., Fleming, T. D., Robinson, M., Dwyer-Lindgren, L., Thomson, B., . . . Gakidou, E. (2014). Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. *Jama*, *311*(2), 183-192. doi:10.1001/jama.2013.284692
- Nikogosian, H. (2010). WHO Framework Convention on Tobacco Control: a key milestone. *Bull World Health Organ*, *88*(2), 83. doi:10.2471/blt.10.075895
- Noar, S. M., Francis, D. B., Bridges, C., Sontag, J. M., Ribisl, K. M., & Brewer, N. T. (2016). The impact of strengthening cigarette pack warnings: Systematic review of longitudinal observational studies. *Social Science & Medicine*, *164*, 118-129. doi:https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.06.011
- Noar, S. M., Hall, M. G., Francis, D. B., Ribisl, K. M., Pepper, J. K., & Brewer, N. T. (2016). Pictorial cigarette pack warnings: a meta-analysis of experimental studies. *Tob Control*, *25*(3), 341-354. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051978
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet*, *369*(9566), 1047-1053. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4
- O'Hegarty, M., Pederson, L. L., Nelson, D. E., Mowery, P., Gable, J. M., & Wortley, P. (2006). Reactions of young adult smokers to warning labels on cigarette packages. *Am J Prev Med*, *30*(6), 467-473. doi:10.1016/j.amepre.2006.01.018
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, *23*(2), 483-499. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.030
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868-9872. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124706>
- Owens, M. M., MacKillop, J., Gray, J. C., Hawkshead, B. E., Murphy, C. M., & Sweet, L. H. (2017). Neural correlates of graphic cigarette warning labels predict smoking cessation relapse. *Psychiatry Res Neuroimaging*, *262*, 63-70. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.005
- Pang, B., Saleme, P., Seydel, T., Kim, J., Knox, K., & Rundle-Thiele, S. (2021). The effectiveness of graphic health warnings on tobacco products: a systematic review on perceived harm and quit intentions. *BMC Public Health*, *21*(1), 884. doi:10.1186/s12889-021-10810-z
- Partos, T. R., Borland, R., Yong, H. H., Thrasher, J., & Hammond, D. (2013). Cigarette packet warning labels can prevent relapse: findings from the International Tobacco Control 4-Country policy evaluation cohort study. *Tob Control*, *22*(e1), e43-50. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050254
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, *51*(6), 768-774. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778124>
- Pessoa, L., & Ungerleider, L. G. (2004). Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. *Prog Brain Res*, *144*, 171-182. doi:10.1016/s0079-6123(03)14412-3
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331-348. doi:10.1006/nimg.2002.1087

- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187. doi:10.1016/j.neuron.2005.09.025
- Rat der Europäischen Union. (1989). Richtlinie 89/622/EWG des Rates vom 13. November 1989 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Etikettierung von Tabakerzeugnissen. *Brüssel, Amtsblatt Nr. L 359 vom 08/12/1989 S. 0001 - 0004*.
- Rat der Europäischen Union. (2001). RICHTLINIE 2001/37/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. Juni 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen. *Brüssel, ABl. L 194 vom 18.7.2001, S. 26*.
- Rat der Europäischen Union. (2014). RICHTLINIE 2014/40/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 3. April 2014 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen und verwandten Erzeugnissen und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/37/EG. *Brüssel, OJ L 127, 29.4.2014, p. 1–38*.
- Ratih, S. P., & Susanna, D. (2018). Perceived effectiveness of pictorial health warnings on changes in smoking behaviour in Asia: a literature review. *BMC Public Health*, 18(1), 1165. doi:10.1186/s12889-018-6072-7
- Reitsma, M. B., Kendrick, P. J., Ababneh, E., Abbafati, C., Abbasi-Kangevari, M., Abdoli, A., . . . Gakidou, E. (2021). Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 397(10292), 2337-2360. doi:10.1016/S0140-6736(21)01169-7
- Riddle, P. J., Jr., Newman-Norlund, R. D., Baer, J., & Thrasher, J. F. (2016). Neural response to pictorial health warning labels can predict smoking behavioral change. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11(11), 1802-1811. doi:10.1093/scan/nsw087
- Rüther, T., Schultz, Y., Wirth, C., Chrobok, A., Rabenstein, A., Keeser, D., . . . Karch, S. (2018). Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels. *PLoS One*, 13(9), e0201360. doi:10.1371/journal.pone.0201360
- Sabatinelli, D., Frank, D. W., Wanger, T. J., Dhamala, M., Adhikari, B. M., & Li, X. (2014). The timing and directional connectivity of human frontoparietal and ventral visual attention networks in emotional scene perception. *Neuroscience*, 277, 229-238. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.07.005
- Schienze, A., Schafer, A., Hermann, A., Walter, B., Stark, R., & Vaitl, D. (2006). fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neurosci Lett*, 393(2-3), 174-178. doi:10.1016/j.neulet.2005.09.072
- Schlochtermeyer, L. H., Kuchinke, L., Pehrs, C., Urton, K., Kappelhoff, H., & Jacobs, A. M. (2013). Emotional picture and word processing: an fMRI study on effects of stimulus complexity. *PLoS One*, 8(2), e55619. doi:10.1371/journal.pone.0055619
- Schmidt, K.-H. M., P. . (1992). Wortschatztest (WST). *Weinheim: Beltz Test GmbH*.
- Schneider, F. (2007). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie mit 24 Tabellen. *Heidelberg, Springer*.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*, 9(5), 648-663. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648
- Simmons, W. K., Avery, J. A., Barcalow, J. C., Bodurka, J., Drevets, W. C., & Bellgowan, P. (2013). Keeping the body in mind: insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive, and emotional awareness. *Hum Brain Mapp*, 34(11), 2944-2958. doi:10.1002/hbm.22113
- Singer, M. V., Batra, A., & Mann, K. (2011). *Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen: 87 Tabellen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

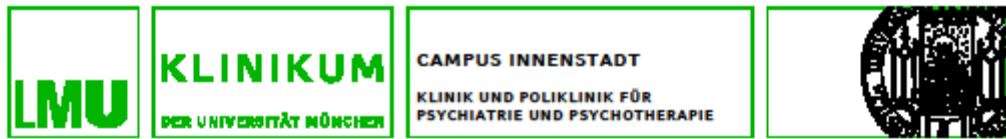
- Soyka, M., Batra, A., Heinz, A., Moggi, F., & Walter, M. (2018). *Suchtmedizin*. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Stark, R., Zimmermann, M., Kagerer, S., Schienle, A., Walter, B., Weygandt, M., & Vaitl, D. (2007). Hemodynamic brain correlates of disgust and fear ratings. *Neuroimage*, *37*(2), 663-673. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.005
- Strange, B. A., Henson, R. N., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Brain mechanisms for detecting perceptual, semantic, and emotional deviance. *Neuroimage*, *12*(4), 425-433. doi:10.1006/nimg.2000.0637
- Strasser, A. A., Tang, K. Z., Romer, D., Jepson, C., & Cappella, J. N. (2012). Graphic warning labels in cigarette advertisements: recall and viewing patterns. *Am J Prev Med*, *43*(1), 41-47. doi:10.1016/j.amepre.2012.02.026
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Ann N Y Acad Sci*, *769*, 191-211. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb38140.x
- Tabert, M. H., Borod, J. C., Tang, C. Y., Lange, G., Wei, T. C., Johnson, R., . . . Buchsbaum, M. S. (2001). Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *39*(6), 556-573. doi:10.1016/s0028-3932(00)00157-3
- Talairach, J. a. P. T. (1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3- dimensional Proportional System. *Thieme Medical Pub*.
- Thrasher, J. F., Carpenter, M. J., Andrews, J. O., Gray, K. M., Alberg, A. J., Navarro, A., . . . Cummings, K. M. (2012). Cigarette warning label policy alternatives and smoking-related health disparities. *Am J Prev Med*, *43*(6), 590-600. doi:10.1016/j.amepre.2012.08.025
- Tiffany, S. T., & Drobes, D. J. (1991). The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict*, *86*(11), 1467-1476. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1777741>
- Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (7. Auflage ed.). München: Urban & Fischer in Elsevier.
- United States Public Health Service. (1964). Smoking and Health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. *Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare*.
- Villanti, A. C., Cantrell, J., Pearson, J. L., Vallone, D. M., & Rath, J. M. (2014). Perceptions and perceived impact of graphic cigarette health warning labels on smoking behavior among U.S. young adults. *Nicotine Tob Res*, *16*(4), 469-477. doi:10.1093/ntr/ntt176
- Wang, A. L., Lowen, S. B., Romer, D., Giorno, M., & Langleben, D. D. (2015). Emotional reaction facilitates the brain and behavioural impact of graphic cigarette warning labels in smokers. *Tob Control*, *24*(3), 225-232. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051993
- Waters, A. J., Szeto, E. H., Wetter, D. W., Cinciripini, P. M., Robinson, J. D., & Li, Y. (2014). Cognition and craving during smoking cessation: an ecological momentary assessment study. *Nicotine Tob Res*, *16 Suppl 2*(Suppl 2), S111-118. doi:10.1093/ntr/ntt108
- Werner, R., & von Collani, G. . (2014). Deutscher Aggressionsfragebogen. doi:10.6102/zis52
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1981). Brain substrates for reinforcement and drug self-administration. *Prog Neuropsychopharmacol*, *5*(5-6), 467-474. doi:10.1016/0364-7722(81)90028-x
- Woelbert, E., & d'Hombres, B. (2019). Pictorial health warnings and wear-out effects: evidence from a web experiment in 10 European countries. *Tob Control*, *28*(e1), e71-e76. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054402
- World Health Organization. (2021). WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. *Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO*.

- World Health Organization. (2022). 2021 global progress report on implementation of the WHO Framework Convention on Tobacco Control. *Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
- World Health Organization. ((2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005)). WHO Framework Convention on Tobacco Control, 2003. Retrieved from https://www.who.int/fctc/text_download/en/ (29.09.2021), ISBN 978 92 4 159101 0
- World Medical Association. (2000). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 284(23), 3043-3045.
- Wynder, E. L., & Graham, E. A. (1950). Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*, 143(4), 329-336. doi:10.1001/jama.1950.02910390001001
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 41(1), 88-123. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505650>
- Zhang, R., Geng, X., & Lee, T. M. C. (2017). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition: an fMRI meta-analysis. *Brain Struct Funct*, 222(9), 3973-3990. doi:10.1007/s00429-017-1443-x
- Zhu, X. H., et al. (1998). Simultaneous oxygenation and perfusion imaging study of functional activity in primary visual cortex at different visual stimulation frequency: quantitative correlation between BOLD and CBF changes. *Magn Reson Med*, 40(5), 703- 711.

Anhang

Probandenaufklärung

Fragebogen zu soziodemographischen Daten



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

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

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

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

Postanschrift:
Nußbaumstraße 7
D - 80336 München

München, 02.03.2013

Probandenaufklärung (Raucher) und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

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

Verantwortlicher Studienleiter:

Dr. Tobias Rüter¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Oliver Pogarell¹

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

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

Andrea Linhardt¹

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Nussbaumstr. 7, 80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-5541

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

² Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Ziemsenstr. 1, D-80336 München

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

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

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

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

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

Untersuchungsleiter:

Name, Vorname:

Funktion:

Studienteilnehmer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie *„Neurobiologie der Tabakabhängigkeit: Wirkung von Rauchen auf Craving und Emotionsverarbeitung bzw. das Belohnungssystem bei Rauchern“* vorstellen.

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

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

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

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

Zudem soll überprüft werden, ob eine Veränderung von Aktivität im Gehirn Einfluss hat auf das Erleben bei der Präsentation von Bildern, welche mit dem Konsum von Nikotin in Zusammenhang stehen. Dies soll einerseits untersucht werden bei Rauchern unter Nikotinabstinenz und Rauchern, die unmittelbar vor der Untersuchung geraucht haben.

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

2. Die verwendete Untersuchungsmethoden

2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

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

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

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

2.2 Präsentation von Bildern

Während dieser Aufgabe sehen Sie Bilder, welche mit dem Konsum von Nikotin in Zusammenhang stehen (z.B. brennende Zigarette etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die sich die Bilder anzusehen.

2.3 Kognition

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

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

2.4 Ruhenetzwerk

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

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

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

Gruppe A:

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

Gruppe B:

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

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgt zufällig.

Die Untersuchung im Magnetresonanztomographen dauert ca. 50 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung 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 nikotin-relevante Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 10 Minuten.
- 3 *Kognitive Aufgabe*
- 4 *Ruhenetzwerk:* Sie haben die Aufgabe nicht einzuschlafen und an nichts bestimmtes zu denken. Gemessen wird die neuronale Aktivität des Gehirns in Ruhe.

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

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

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

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

5. Versicherungsschutz

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

6. Datenschutz

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

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

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

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

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

7. Einverständniserklärung

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

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

Freiwillige Teilnahme

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

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

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie *„Neurobiologie der Tabakabhängigkeit: Wirkung von Rauchen auf Craving und Emotionsverarbeitung bzw. das Belohnungssystem bei Rauchern“* durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

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

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

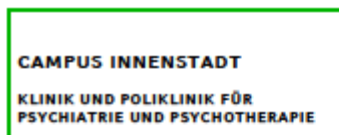
Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Probanden/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters



FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung :

Untersuchungsdatum:

Soziodemographische Daten

● Geburtsdatum: _____

● Geschlecht: m w

● Muttersprache: _____

● Händigkeit: Rechtshänder Linkshänder

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

● Höchster Schulabschluss:

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

● Berufsausbildung:

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

Berufsbezeichnung: _____

● Augenblickliche Tätigkeit: _____

● Berufsausbildung der Eltern:

- | | |
|--|---|
| <p>Mutter:</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> | <p>Vater:</p> <p><input type="checkbox"/> Hochschule / Fachhochschule</p> <p><input type="checkbox"/> Meister / Fachschule</p> <p><input type="checkbox"/> Lehre / Ausbildung</p> <p><input type="checkbox"/> keine formale</p> |
|--|---|

Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter: _____

Berufsbezeichnung des Vaters: _____

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

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

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

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

Medizinische Daten

● Hörbehinderungen / Hörgerät nein ja

● Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

Schädel-Hirn-Traumata: nein

ja Datum: _____

offen _____

gedeckt (commotio, contusio) _____

Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____

Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____

Akute cerebrale Insulte: _____

Migräne mit neurol Symp. _____

Epilepsien: _____

Intracranielle Tumore: _____

Andere: _____

● Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

● Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)

Psychiatrische

Schizophrenie: _____

Affektive Störung: _____

schwere depressive Episoden: _____

schwere manische Episoden: _____

Substanzmissbrauch / abhängigkeit: _____

Andere: _____

Neurologische: _____

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Alkohol

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

- Sonstige Drogen während der letzten drei Monate: ja nein

Wenn ja:

	Was ?	Häufigkeit
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre Förderung war für den Erfolg dieser wissenschaftlichen Arbeit essenziell.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell für die Überlassung des Themas und seine kontinuierliche Beratung und Unterstützung im Laufe des Promotionsvorhabens.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, ihre exzellente Betreuung mit großer fachlicher Expertise und unermüdlichem Engagement trug maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ebenfalls möchte ich Herrn PD Dr. Tobias Rütter, Herrn Dr. Daniel Keeser und Herrn Dr. Marco Paolini danken, deren wertvolle Anregungen und Hilfe bei technischen Schwierigkeiten unverzichtbar waren.

Darüber hinaus möchte ich Frau Dr. Agnieszka Chrobok und Herrn Dr. Jens Klemme sowie den Mitarbeitenden der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, darunter insbesondere Frau Irmgard Hantschk, ganz herzlich danken. Bei Euch habe ich immer ein offenes Ohr gefunden, Eure Ratschläge und Euer Humor waren im Arbeitsalltag essenziell.

Ein herzliches Dankeschön gilt den Probandinnen und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihre Bereitschaft und ihr Engagement für die Wissenschaft wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Von ganzem Herzen danken möchte ich meinen Eltern, Gerhard und Ingrid, die mich auf meinem Weg bedingungslos unterstützt haben. Ihre Liebe, Ermutigung und fortwährende Unterstützung bedeuten mir alles.

Von unschätzbarem Wert für das Gelingen dieser Arbeit war der liebevolle Rückhalt meiner Lebensgefährtin Nicole. Danke, für alles.

Zu guter Letzt meinen großen Dank an meine wunderbaren Freundinnen und Freunde, deren Beistand und Ermutigung mir in allen Phasen dieser Arbeit Kraft gegeben haben.

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Schultz, Yannick

Name, Vorname

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

Untersuchung neuronaler Korrelate bildlicher Warnhinweise auf Tabakprodukten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

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.

München, 16.06.2023

Ort, Datum

Yannick Schultz

Unterschrift Doktorand

Publikationsliste

- Rüther, T., **Schultz, Y.**, Wirth, C., Chrobok, A., Rabenstein, A., Keeser, D., Ertl-Wagner, B., Pogarell, O., Karch, S. (2018). Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels. *PLoS One*, 13(9), e0201360. doi:10.1371/journal.pone.0201360
- Havla, J., **Schultz, Y.**, Zimmermann, H., Hohlfeld, R., Danek, A., & Kümpfel, T. (2022). First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Neurol*, 269(1), 55-58. doi:10.1007/s00415-021-10648-w