

Aus der
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert



**Transkranielle Gleichstrom-Stimulations-Behandlung zur Modulation
der Cue-Reaktivität bei alkoholabhängigen Patienten - ein neuer
Ansatz zur Reduktion des Alkohol Cravings?**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Katharina Wietschorke
aus Stuttgart
Würzburg, Mai 2016

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. Martin Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.04.2017

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Familie

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Wietschorke, K., Lippold, J., Jacob, C., Polak, T., & Herrmann, M. J. (2016). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-reactivity in alcohol-dependent patients. *J Neural Transm (Vienna)*.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
Craving	dt. Suchtdruck
dB	Dezibel (Maß für den Schalldruckpegel)
<i>df</i>	degrees of freedom, dt. Freiheitsgrade
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyogramm
Emo	Emotion
<i>F</i>	<i>F</i> -Wert
fMRI /fMRT	functional Magnetic Resonance Imaging, dt. Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure, Neurotransmitter
GS	Gesamtsummenscore
IAPS	International Affective Picture System
ICD-10	“International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems”, dt. “Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10”
ISI/ ITI	Interstimulusintervall
<i>M</i>	Mittelwert
ms	Millisekunden
<i>n</i>	Stichprobenanzahl
OFC	Orbitofrontaler Cortex
<i>p</i>	<i>p</i> -Wert
PANAS	“Positive and Negative Affect Schedule“, Fragebogen
PANAS-NA	negativer Affekt (NA) im PANAS-Fragebogen
PANAS-PA	positiver Affekt (PA) im PANAS-Fragebogen
PFC	Präfrontaler Kortex
<i>SD</i>	standard deviation, dt. Standardabweichung

Sham	Gruppe ohne tDC-Stimulation
STAI	“State-Trait Anxiety Inventory”, Fragebogen
STAI-S	bestimmte Faktoren im STAI (State), beschreiben Angst als Eigenschaft
STAI-T	bestimmte Faktoren im STAI (Trait), beschreiben Angst als Zustand
<i>t</i>	<i>t</i> -Wert
Tab.	Tabelle
tDCS	transcranial direct current stimulation, dt. Transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
Verum	Gruppe, die eine tDC-Stimulation erhalten hat
WHO	“World Health Organization”, dt. Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzungen, die im deutschen Sprachgebrauch üblich sind, werden hier als allgemein bekannt vorausgesetzt und nicht gesondert aufgeführt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Theoretischer Hintergrund	1
1.1.1	Alkoholabhängigkeit	1
1.1.2	Craving	4
1.1.3	Cue-Reaktivität auf Alkoholreize	6
1.1.4	Der Dorsolaterale Präfrontale Kortex	8
1.1.5	Der Dorsolaterale Präfrontale Kortex und Craving	10
1.1.6	Veränderung der Cue-Reaktivität durch Modulation des DLPFC	11
1.1.7	tDCS	14
1.1.8	Startle Response	17
1.2	Zielfragestellung der Arbeit	20
2	Material und Methoden	23
2.1	Studiendesign	23
2.2	Versuchsablauf	24
2.3	Startle Eyeblink Elektromyographie	26
2.4	tDCS	28
2.5	Arousal-Rating	29
2.6	Fragebögen	29
2.6.1	Fragebogen Angaben zur Person	30
2.6.2	Fragebogen zur Suchtmittelanamnese	30
2.6.3	Allgemeine Depressionsskala (ADS-K)	30
2.6.4	Edinburgh Inventory of Handedness	31
2.6.5	State-Trait-Anxiety Inventory (STAI-G)	31
2.6.6	Craving-Fragebogen	32
2.6.7	SESA-Fragebogen	32
2.6.8	Positive and Negative Affective Schedule (PANAS)	32
2.7	Neurotargeting Software	33
2.8	Studienpopulation	34
2.8.1	Ein-und Ausschlusskriterien der Studie	34
2.8.2	Stichprobe	36

2.9	Statistische Analyse	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Emotionale Startle Modulation	39
3.2	Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Modulation	41
3.3	Effekt der Intervention (tDCS) auf das subjektive Craving.....	42
3.4	Arousal-Rating.....	44
3.5	Veränderungen des subjektiven Affekts (PANAS)	46
3.6	Situationsabhängige Angst (STAI).....	47
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	48
4	Diskussion	50
4.1	Diskussion der Ergebnisse	50
4.1.1	Emotionale Startle Modulation	50
4.1.2	Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Modulation	52
4.1.3	Effekt der Intervention (tDCS) auf das subjektive Craving.....	53
4.1.4	Arousal-Rating.....	54
4.1.5	Nebenbeobachtungen.....	56
4.1.5.1	Veränderungen des subjektiven Affekts (PANAS)	56
4.1.5.2	Veränderungen der situationsabhängigen Angst (STAI).....	57
4.2	Diskussion der Methoden und Limitationen.....	58
4.2.1	Studiendesign.....	58
4.2.2	Methodendiskussion	62
4.3	Bedeutung der Studie und Ausblick	69
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	88

1 EINLEITUNG

Der Konsum von Alkohol gehört in unserer Gesellschaft für viele Menschen zum sozialen Leben dazu. Jedoch verschwimmen oft die Grenzen zwischen einem „normalen“ Alkoholkonsum und einem riskantem Konsum oder einer Alkoholabhängigkeit. Wenn Alkohol ein zentraler Bestandteil des Lebens geworden ist, wird ein Verzicht für die Betroffenen schwer und das Verlangen nach Alkohol (Craving) stärker, sodass eine Abstinenz nur schwer möglich ist (Möller, 2013; Singer, 2010; Soyka, 2008). Die vorliegende Studie untersucht neue Ansätze in der Therapie der Alkoholabhängigkeit an einer Population von stationären alkoholabhängigen Patienten.

1.1 Theoretischer Hintergrund

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten theoretischen Hintergründe der Studie dargestellt.

1.1.1 Alkoholabhängigkeit

Alkoholabhängigkeit und der riskante Konsum von Alkohol stellen weltweit ein großes Problem dar (Möller, 2013). Der Begriff des Abhängigkeitssyndroms oder auch der Sucht wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) allgemein als Zustand periodischer oder chronischer Intoxikation, verursacht durch den Gebrauch von Substanzen, die für das Individuum oder die Gesellschaft schädlich sind, definiert (WHO, 1969).

Problematischer Alkoholkonsum wird als Oberbegriff für riskanten Alkoholkonsum, der mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zu einer zukünftigen Störung führt, und für manifeste Störungen verwendet (Singer, 2010). Zudem umfasst er noch weitere Krankheitsbilder, die aufgrund exzessiven akuten oder chronischen Konsums auftreten, wie z.B. Intoxikation, Delir, Psychosen (Singer, 2010).

Das Klassifikationssystem ICD-10 unterscheidet 3 Formen der Alkoholabhängigkeit, den riskanten Gebrauch, den schädlichen Gebrauch und das Abhängigkeitssyndrom (Dilling, 2014). Ein riskanter Gebrauch besteht bei einem Konsum von mehr als 20g reinem Alkohol bei Frauen, beziehungsweise mehr als 30g

Einleitung

reinem Alkohol bei Männern an mehr als 5 Tagen die Woche. Der schädliche Gebrauch ist definiert als Alkoholkonsum trotz eingetretener gesundheitlicher Folgen.

Die ICD-10 definiert das Alkoholabhängigkeitssyndrom anhand von sechs Kriterien, von denen mindestens drei Kriterien in den letzten 12 Monaten gleichzeitig vorliegen müssen. Diese sind: ein starker Wunsch oder Zwang zu konsumieren (Craving), Verminderung oder Verlust der Kontrollfähigkeit, ein körperliches Entzugssyndrom, Toleranzentwicklung, Interessensverlust zugunsten des Alkoholkonsums und anhaltender Konsum trotz eindeutiger körperlicher, psychischer oder sozialer Schäden (Dilling, 2014). Der Alkoholkonsum in Deutschland beträgt laut Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung 9,6 Liter pro Einwohner pro Jahr (Die-Drogenbeauftragte-der-Bundesregierung, 2015). Mit steigendem Pro-Kopf-Verbrauch an Alkohol ist auch ein erhöhter Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit assoziiert (Robert-Koch-Institut, 2012). So beläuft sich die Zahl der erwachsenen Alkoholabhängigen in Deutschland schätzungsweise auf 1,6 Millionen Menschen und entspricht somit einem Prozentsatz von ca. 3% der Bevölkerung (Robert-Koch-Institut, 2008). Alkohol in gesundheitlich riskantem Ausmaß konsumieren 9,5 Millionen Menschen (Robert-Koch-Institut, 2008).

Der übermäßige Alkoholkonsum stellt neben dem Rauchen ein ernsthaftes Gesundheitsproblem in Deutschland dar und verursacht eine Vielzahl verschiedener sozialer, finanzieller und medizinischer Folgeprobleme und geht mit einer verminderten Lebenserwartung einher (Singer, 2010). Die epidemiologische Forschung weist dem Alkohol als Risikofaktor einen hohen Stellenwert für Morbidität und Mortalität zu (Robert-Koch-Institut, 2008). Laut der *Global Burden of Disease Studie* der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt Alkoholkonsum in industrialisierten Ländern nach Tabak und Bluthochdruck die dritthäufigste Ursache für verlorene Lebensjahre dar (Ezzati et al., 2002; Robert-Koch-Institut, 2008). Auf die Wirkung von Alkohol sind schätzungsweise weltweit 3,2% aller Todesfälle, 2,1% der durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre, 6,0% der durch psychische oder körperliche Erkrankungen verlorenen Lebensjahre und 4,0% der „verlorenen“ Lebensjahre (*disability adjusted life years, DALY*), ein Maß für den Verlust der Lebensqualität, zurückzuführen (Ezzati et al., 2002; Robert-Koch-Institut, 2008). An den direkten oder indirekten Folgen eines übermäßigen Alkoholkonsums sterben in Deutschland jährlich 74.000 Menschen, davon

Einleitung

allein 17.000 an Leberzirrhose (Deutsche-Hauptstelle-für-Suchtfragen, 2003; Singer, 2010). Die volkswirtschaftlichen Kosten betragen 26,7 Milliarden Euro, davon entfallen 7,4 Milliarden auf den Sektor Gesundheitswesen (Die-Drogenbeauftragte-der-Bundesregierung, 2015).

Die Ätiologie der Alkoholabhängigkeit ist multifaktoriell, es spielen neben genetischen Faktoren soziokulturelle und biographische Faktoren eine Rolle. Derzeit werden 40-60% des Risikos für Alkoholismus auf genetische Faktoren, belegt unter anderem durch Adoptionsstudien, zurückgeführt (Möller, 2013). Auf neurobiologischer Ebene führt chronischer Alkoholkonsum zu Veränderungen fast aller Neurotransmittersysteme (Dopamin, Glutamat, Serotonin) und der GABA- und Opioidrezeptoren. Vor allem im Bereich dopaminergem und glutamaterger Neurone und Rezeptoren im limbischen System und präfrontalen Kortex kommt es durch Neuroadaptation (Konditionierung drogenassoziierter Reize) zur Entwicklung eines „Suchtgedächtnisses“ (Möller, 2013). Zu den psychologischen Faktoren der Entstehung von Sucht zählen „Broken-Home“-Situationen, negative Identifikation und lernpsychologische Suchttheorien. Soziokulturell bedeutsam für die Entstehung einer Alkoholabhängigkeit sind die ständige Verfügbarkeit von Alkohol, Einflüsse von Vorbildern und Peergroups, Werbung und Zeitgeist (Möller, 2013).

Darüber hinaus ist die Alkoholabhängigkeit assoziiert mit weiteren psychiatrischen Komorbiditäten wie beispielsweise affektiven Erkrankungen, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, ADHS und Substanzmissbrauch anderer Drogen und einer erhöhten Suizidrate. Mehrfach wurde gezeigt, dass ungefähr die Hälfte aller Patienten mit einer psychiatrischen Krankheit auch einen schädlichen oder abhängigen Substanzgebrauch hat und umgekehrt auch 40-65% aller Patienten mit schädlichem oder abhängigen Substanzgebrauch eine oder mehrere psychiatrische Auffälligkeiten zeigen (Kessler et al., 1994; Singer, 2010).

So weisen fast 50% derjenigen mit kontinuierlichen Symptomen von ADHS im Erwachsenenalter komorbid eine substanzbezogene Störung auf und bis zu 34% aller Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis konsumieren Alkohol missbräuchlich oder erfüllen das Kriterium der Abhängigkeit (Soyka, 2008). Mehr als 30% der an einer affektiven Erkrankung leidenden Menschen weisen auch eine substanzbezogene Störung, besonders häufig Alkoholkonsum, auf (Regier et al., 1990).

Therapeutisch gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit: stationäre Entgiftung in einem Akutkrankenhaus, qualifizierter Entzug in psychiatrischen Kliniken, Entwöhnungsbehandlungen, ambulante Therapieformen und Selbsthilfegruppen. Aufgrund des Schwerpunktes der vorliegenden Fragestellung wird hier darauf jedoch nicht genauer eingegangen. Kurzfristig sind diese Therapieformen erfolgreich, langfristig kommt es jedoch häufig zu Rückfällen, die Rückfallraten liegen bei 50-85% (Boothby et al., 2005; Heinz et al., 2010). Auch wenn medikamentöse und psychosoziale Therapien kurzfristig wirksam sind, ist die Abstinenzrate nach 6 Monaten sehr gering (12%) (Chick et al., 2000). Ein wichtiger Faktor für den Rückfall stellt das Craving dar (Everitt, 1997; Franken, 2003). Es hat sich gezeigt, dass höheres Craving mit höheren Rückfallraten assoziiert ist (Jansen et al., 2013; Jasinska et al., 2014). Es besteht hier noch ein großer Handlungsbedarf in der Verbesserung der Therapie und Entwicklung weiterer Therapieverfahren zur Besserung der Langzeitprognose. Diese könnten beispielsweise das Craving als Ansatzpunkt nutzen.

Im folgenden Abschnitt soll das Phänomen des Cravings genauer erläutert werden.

1.1.2 Craving

Craving, zu deutsch Substanzverlangen oder Suchtdruck, beschreibt das nahezu unbezwingbar starke Verlangen eines Suchtkranken nach seinem Suchtmittel. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und auch die ICD-10-Klassifikation beschreiben Craving als ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang nach einer psychoaktiven Substanz oder nach dem Effekt jener Substanz (Dilling, 2014; WHO, 2015). In der ICD-10-Klassifikation wird Craving sogar als erstes Kriterium einer Alkoholabhängigkeit aufgeführt (Dilling, 2014). In der Literatur wird zwischen einem Entzugscraving, das eine relativ autonome Reaktion beschreibt, und einem durch einen Suchtreiz ausgelösten Craving differenziert (Drummond et al., 2000). Die Autoren Wilson et al. (2004) definieren Craving als ein komplexes Phänomen, das kognitive und affektive Prozesse enthält.

Das substanzbezogene Craving folgt einem *Cue*, das heißt einem Hinweisreiz, und kann sich auf bestimmte Substanzen wie Alkohol, Nikotin, Drogen oder Medikamente oder aber auch auf bestimmte Tätigkeiten wie z.B. Glücksspiel beziehen. Neben dem nahezu unbezwingbar starken Verlangen nach einer Substanz kann das

Einleitung

Phänomen des Cravings begleitet sein von vegetativen Symptomen wie beispielsweise Schwitzen, erhöhter Herzfrequenz und erhöhtem Blutdruck und affektiven Reaktionen wie Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, Depressivität oder erhöhter Aggressivität (Cooney et al., 1987; Cooney et al., 1997; Reid et al., 2006).

Zu beachten ist, dass der Suchtdruck ein subjektives Gefühl beschreibt und nicht unmittelbar mit dem Verhalten gleichzusetzen ist. Zudem ist Craving von einer Vielzahl von Faktoren wie endogenen Faktoren, der aktuellen Situation und der Verfügbarkeit des Suchtmittels abhängig.

Als Ursache für Craving werden verschiedene Störungen des Belohnungssystems im Gehirn vermutet. Warum abhängige Personen signifikante Cue-spezifische Reaktionen auf drogenspezifische Stimuli aufweisen, ist noch immer nicht richtig verstanden. Ein lerntheoretisches Erklärungsmodell hierfür ist das Modell der *klassischen Konditionierung* (Everitt, 1997; O'Brien et al., 1992). In diesem wird vermutet, dass zunächst Alkohol als unconditionierter Stimulus eine unconditionierte Reaktion auslöst. Während der individuellen Suchtgeschichte einer Person kommen bestimmte Stimuli dazu, die den Drogenkonsum beeinflussen, wie beispielsweise Umweltfaktoren und internale Faktoren. Es wird angenommen, dass diese Stimuli zusammen mit den unconditionierten Drogenstimuli zu konditionierten Reizen werden und konditionierte Reaktionen in Form von Verlangen hervorrufen. So entsteht eine konditionierte Reaktion auf einen substanzbezogenen Reiz. Durch positive und negative Verstärkung wird diese Reaktion moduliert. Die Cue-spezifischen Reize reflektieren motivationale Prozesse, die verantwortlich sind für das weitere Konsumieren von Drogen und den Rückfall.

Auch das Modell der operanten Konditionierung kann für die Entstehung von Sucht herangenommen werden. In diesem wirkt Alkohol als positiver Verstärker, der beispielsweise zu Entspannung und Glücksgefühlen führt, und gleichzeitig als negativer Verstärker, beispielsweise durch Beendigung eines negativen emotionalen Zustands.

Neurobiologisch bedeutsam für das Phänomen des Cravings ist unter anderem das dopaminerge Belohnungssystem. Das dopaminerge System besteht vereinfacht gesagt aus dopaminergen Bahnen, die vom ventralen Tegmentum zu Strukturen des limbischen Systems wie dem Nucleus accumbens, der Amygdala und dem Hippocampus und weiter zum präfrontalen Kortex ziehen (Hoyer, 2011; Trepel, 2008). Über diese Bahnen

nimmt der Neurotransmitter Dopamin Einfluss auf Emotionen und höhere Gehirnfunktionen, die im frontalen Kortex lokalisiert sind und aus dem Zusammenspiel von frontalem Kortex und limbischem System entstehen. Eine Dopamin-Ausschüttung erfolgt, wenn etwas Belohnendes geschieht oder eine Belohnung vorhergesehen wird. Durch die Einnahme einer Droge erfolgt direkt eine Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin in bestimmten Hirnarealen, wie beispielsweise dem mesolimbischen System, was nachfolgend das Gefühl einer Belohnung hervorruft. In der Literatur wird beschrieben, dass durch diese übermäßige Dopaminausschüttung langfristig die normale endogene Dopaminproduktion vermindert wird und eine verminderte emotionale Reaktion auf alltägliche Dinge (z.B. Begegnung, Essen, Sex) und Anhedonie zur Folge hat (Wise, 1988). Es entsteht eine dopaminerge Dysfunktion und resultierend auch eine gestörte Verarbeitung von nicht drogenassoziierten Reizen (Heinz, 1999; Wise, 1988).

In der Suchtforschung werden unterschiedliche Methoden zur Messung des Cravings angewendet. Ein vielfach in Studien angewandtes Messinstrument sind Selbstbewertungsinstrumente, also Fragebögen, die das subjektive Craving abfragen (Carter et al., 1999b). Zudem kann man Craving anhand physiologischer Antworten wie beispielsweise der Herzfrequenz oder der Schweißaktivität messen oder Methoden wie die Elektroenzephalographie (EEG) oder das Elektromyogramm (EMG) anwenden. Zudem nutzen verschiedene Studien bildgebende Verfahren zum Nachweis des Cravings, die den Zusammenhang zwischen „Cue-Reaktivität“ und Drogengebrauch, Schwere der Abhängigkeit und Therapieerfolg zeigen (Carter et al., 1999b; Hayashi et al., 2013; Jasinska et al., 2014). Auf den Begriff der „Cue-Reaktivität“ wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen.

1.1.3 Cue-Reaktivität auf Alkoholreize

Cue-Reaktivität beschreibt das Phänomen, dass bei abhängigen Menschen signifikante physiologische und subjektive Reaktionen bei der Präsentation von drogenspezifischen Stimuli zu verzeichnen sind (Carter et al., 1999a, 1999b). Als *Alkohol-Cue-Reaktivität* werden erhöhte Reaktionen auf alkoholbezogene Reize bei alkoholabhängigen Patienten und sozialen Trinkern bezeichnet. Solche drogenspezifischen Reize können im Falle des Alkohols beispielsweise Bilder von alkoholischen Getränken, der Geruch von Alkohol,

Einleitung

das Geräusch beim Öffnen einer Flasche oder der Anblick des Stammlokals sein (Noel et al., 2007).

Zur Untersuchung dieser Reaktionen exponiert man die Versuchsperson mit den jeweiligen drogenspezifischen Reizen z.B. Alkoholflaschen, dem Geruch von Alkohol oder Bildern von Alkohol (Mucha et al., 2000; Noel et al., 2007). Messbar sind beispielsweise Cue-induzierte Unterschiede in Craving-Selbstbewertungsinstrumenten, physiologischen Antworten und im Umgang mit der Droge.

In Studien wurden außerdem verschiedene bildgebende Paradigmata genutzt, um diese Cue-Reaktivität an Menschen zu untersuchen. Allen gemeinsam ist, dass Abhängige mit Stimuli exponiert wurden, die mit dem jeweiligen Drogengebrauch assoziiert sind. Diese Stimuli können als visuelle, auditive, audiovisuelle, taktile, olfaktorische und gustatorische Reize präsentiert werden (Sayette et al., 2000). Für einen Überblick der Studien siehe auch Jasinska et al. (2014) und Carter et al. (1999b). Die meist verwendeten Messmethoden sind Selbstreports, die Craving oder das Verlangen nach einer bestimmten Substanz erfragen (Carter et al., 1999b). Zudem werden häufig physiologische Antworten verwendet, die meist durch das autonome Nervensystem kontrolliert werden, wie beispielsweise Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit und Hauttemperatur. Seltener verwendet wird hingegen die Erfassung des drogenspezifischen Verhaltens (Carter et al., 1999b).

Der Vorteil des Paradigmas der *Cue-Reaktivität* gegenüber anderen Paradigmen zur Untersuchung von Abhängigkeitsverhalten ist, dass man eine solide Basis hat, die in vielen Studien untersucht wurde und somit vergleichbar ist (Drummond et al., 2000). *Cue-Reaktivität* kann außerdem als Maßstab und zum besseren Verständnis des Konzepts des Cravings dienen. Craving wird von vielen Autoren als die Basis für Abhängigkeitsverhalten angesehen (Drummond, 2001). Die Mehrheit der Studien hat Craving mit einfachen Methoden wie Selbstbewertungsinstrumenten untersucht. Dies Herangehensweise hat jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft. Einige Studien untersuchten physiologische Antworten wie Herzfrequenz, Schweißdrüsenaktivität und Hauttemperatur. Dabei zeigte sich eine Diskrepanz zwischen Effektgrößen im Selbstbewertungsinstrument und physiologischen Messgrößen (Carter et al., 1999b).

Das Phänomen der *Cue-Reaktivität* kann als Zeichen einer verstärkten zerebralen Aktivität im Zusammenhang mit Alkoholreizen gewertet werden. Es zeigte sich, dass

bei Alkoholabhängigen subjektives Craving positiv korreliert war mit Alkohol-induzierten Antworten in verschiedenen Hirnarealen, wie auch dem Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC) (Jasinska et al., 2014). Ferner zeigten Studien, dass das Cue-Reaktivitäts-Paradigma ein stabiles Profil signifikanter Effekte zeigt und deshalb eine Vielzahl von potentiellen Anwendungen in der Suchtforschung hat (Carter et al., 1999b).

Da das dopaminerge Belohnungssystem eine große Rolle bei der Abhängigkeit spielt, untersuchten die meisten Studien die dopaminergen Areale des Mittelhirns (ventrales Tegmentum und Substantia nigra) und der Basalganglien. Zudem wird auch dem Präfrontalen Kortex, besonders dem dorsolateralen Anteil, eine Rolle im Prozess der Abhängigkeitsentstehung und -aufrechterhaltung zugeschrieben und so rückt dieser zunehmend in den Fokus der Suchtforschung. Im folgenden Abschnitt wird daher auf den Dorsolateralen Präfrontalen Kortex und seine Funktion näher eingegangen, da dieses Hirnareal in unserer Studie genauer untersucht wird.

1.1.4 Der Dorsolaterale Präfrontale Kortex

Der Dorsolaterale Präfrontale Kortex (DLPFC) ist zusammen mit dem ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) Teil des Präfrontalen Kortex (PFC) und damit ein Teil des Frontalhirns (Miller et al., 2001; Trepel, 2008). Dem Frontalhirn werden vor allem höhere kognitive Aufgaben und emotionale Verarbeitung zugeschrieben (Miller et al., 2001). Als eine der Hauptfunktionen des Präfrontalen Kortex wird die Durchführung übergeordneter Prozesse zur Kontrolle von Emotion, Kognition und Verhalten angesehen (Goebel, 2007; Miller et al., 2001). Er ist für höhere kognitive Funktionen wie Problemlösung, Handlungsplanung, Entscheidungsfindung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit, auch exekutive Funktionen genannt, verantwortlich (Funahashi, 2001). Der PFC bekommt von nahezu allen kortikalen und subkortikalen Strukturen direkt oder indirekt über den Thalamus Afferenzen und sendet auch dorthin Efferenzen zurück und hat so eine bedeutende Vernetzungs- und Kontrollfunktion (Goebel, 2007).

Derzeit gibt es verschiedene Forschungsgebiete, die den DLPFC untersuchen. So zeigen zahlreiche Studien die Beteiligung des DLPFC und des VLPFC am Arbeitsgedächtnis (Rypma et al., 2002). Auch an der Regulierung von Emotionen sind nach Davidson (2002); Sutton et al. (2000) verschiedene Regionen wie beispielsweise der DLPFC, der Orbitofrontale Kortex (OFC) und der anteriore cinguläre Kortex (ACC)

Einleitung

beteiligt und zudem noch subkortikale limbische Strukturen wie die Amygdala und der Hippocampus. Vor allem der DLPFC scheint an der Verarbeitung negativer Emotionen beteiligt zu sein. Levesque et al. (2003) fanden eine erhöhte Aktivität des DLPFC bei der bewussten Unterdrückung von Traurigkeit und postulierten eine Schlüsselrolle des DLPFC in der emotionalen Selbstkontrolle. Darüber hinaus ließ sich bei Patienten mit einer Panikstörung ein Zusammenhang zwischen der Frequenz von Panikattacken und einer verminderten Aktivität im Bereich des linken präfrontalen Kortex feststellen (Nishimura et al., 2007). Auch im Bereich der Suchtforschung wurde dem präfrontalen Kortex eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Er sei in Prozessen der Selbstkontrolle, der Motivation, des Arbeitsgedächtnisses und der Entscheidungsfindung relevant (Goldstein et al., 2011). Forschung hierzu gibt es beispielsweise im Bereich der Abhängigkeit von Zigaretten, Alkohol und Kokain (Jasinska et al., 2014), in dem unter anderem das Phänomen des Cravings untersucht wird.

Einige Autoren beschreiben die Rolle des Präfrontalen Kortex im *Triadischen Modell* (FTM *fractal triadic model*). Dieses Modell wurde entwickelt, um den Prozess der Entscheidungsfindung (*decision making*) in einen neurowissenschaftlichen Kontext zu setzen (Ernst et al., 2009; Ernst et al., 2006). Dieses besagt, dass zielgerichtetes Verhalten aus dem Zusammenspiel dreier Instanzen resultiert, der Amygdala, dem ventralen Striatum und dem präfrontalen Kortex. Der Amygdala wird die Funktion Vermeidung (*avoidance*), dem ventralen Striatum die Annäherung (*approach*) und dem PFC eine regulierende und modulierende Funktion zugeschrieben (Ernst et al., 2009). Bei gesunden erwachsenen Menschen geht man von einem Gleichgewicht zwischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen aus. Durch wiederholte positive Erfahrungen mit der Droge, z.B. Alkohol, kommt es zu Veränderungen des Gleichgewichts des triadischen Modells. Zunehmend wird das Gleichgewicht auf Seiten des Annäherungsverhaltens und damit einer vermehrten Striatum-Aktivierung verschoben. Die Funktion des PFC wäre in diesem Fall, dem Ungleichgewicht entgegenzuwirken. Dies kann der PFC bei Alkoholabhängigkeit nicht mehr, da er in seiner inhibitorischen Kontrollfunktion eingeschränkt ist. So löst das implizite System, v.a. das Striatum, automatisches Verhalten aus und der PFC kontrolliert in zu geringem Maße, sodass bei regelmäßigem Alkoholkonsum verstärkte appetitive Tendenzen zu finden sind. Dies wurde in mehreren Studien gezeigt (Field et al., 2008; R. W. Wiers et al., 2010). Nach

diesem Modell kommt es bei andauernder Drogeneinnahme zur Verfestigung dieses Ungleichgewichts zugunsten des Annäherungsverhaltens und nachfolgend zur Abhängigkeit. Die Kontrollfunktion des PFC ist durch die Abhängigkeit gestört. In der neurophysiologischen Messung kann man Vermeidungsverhalten übertragen als Antwort auf aversive Stimuli, Annäherungsverhalten als Antwort auf appetitive Stimuli sehen. Jedoch bietet dieses Modell nur eine Simplifizierung der Funktionen der Hirnstrukturen (Ernst et al., 2006). Auch Grusser et al. (2004) wiesen eine erhöhte Aktivierung im ventralen Striatum während der Präsentation von Alkoholbildern nach, die positiv mit dem prospektiven Rückfallrisiko korrelierte.

Andere Autoren interessierten sich für die Frage, warum manche Menschen Craving kontrollieren können, jedoch sind diese Mechanismen der Selbstkontrolle weitgehend unbekannt. So untersuchten Hayashi et al. (2013) in ihrer Studie an Rauchern neurophysiologische Mechanismen, die für die Selbstkontrolle verantwortlich sind. Die Autoren nehmen einen zweiteiligen Prozess des Cravings auf Drogen-Cues an, in dem der mediale Orbitofrontale Kortex (mOFC) den subjektiven Wert der Droge erkennt und dann der DLPFC die Verfügbarkeit der Droge und die intertemporale Verfügbarkeit berücksichtigt und den mOFC moduliert. Sie postulieren damit eine Erweiterung der bisher existierenden frontalen *decision-making*-Modelle.

1.1.5 Der Dorsolaterale Präfrontale Kortex und Craving

Verschiedene Studien identifizierten Hirnareale, die mit Craving assoziiert sind, unter anderem die Amygdala, der anteriore cinguläre Kortex (ACC), der orbitofrontale Kortex (OFC) und der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (Hayashi et al., 2013; Wilson et al., 2004). Vor allem dopaminvermittelte mesokortikale und mesolimbische Bahnen, die mit dem Präfrontalen Kortex verbunden sind, werden für das Craving verantwortlich gemacht (Jasinska et al., 2014). Diese Studien zeigten eine veränderte Aktivität dieser Areale bei Craving, allerdings zeigten sich diskrepante Ergebnisse. Die Ergebnisse scheinen sehr von den Umgebungsbedingungen der Messung abzuhängen, es zeigte sich ein höheres Craving wenn während des Experiments die Droge verfügbar war.

Einige Studien konnten zeigen, dass eine Cue-induzierte Aktivierung des ACC, Präfrontalen Kortex und des Striatums eine Rolle in der Attribution von Salienz (Auffälligkeit) zu alkoholassoziierten Reizen und dem steigenden motivationalen Wert und der Aufmerksamkeitsverarbeitung von Alkohol-Cues spielen (Grusser et al., 2004).

Der DLPFC scheint involviert zu sein in das Zigaretten-Craving (Fregni, Liguori, et al., 2008; McBride et al., 2006; Wilson et al., 2004), Kokain-Craving (Garavan et al., 2000), Opiat-Craving (Sell et al., 2000) und Alkohol-Craving (George et al., 2001; Tapert et al., 2003).

Zudem wurde in Studien eine positive Korrelation zwischen subjektivem Craving und Rauchen bzw. Alkohol-Reizen im linken DLPFC gesehen (George et al., 2001) (McBride et al., 2006). Weitergehende Studien konnten dann bei Rauchern einen kausalen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des linken DLPFC und Craving im fMRT zeigen (George et al., 2001; Hayashi et al., 2013). Es zeigte sich dabei, dass eine hohe Aktivität des DLPFC mit einem erhöhten Craving einhergeht. Hayashi et al. (2013) konnten in einer fMRT-Studie zeigen, dass eine Inaktivierung des DLPFC durch *Transkranielle Magnetstimulation (TMS)* die funktionelle Konnektivität des DLPFC mit verschiedenen Craving-assoziierten Regionen, wie dem mOFC, dem ventralen Striatum und dem ACC beeinflusst. Dies zeigt einen modulierenden Effekt des DLPFC und eine potenzierende Rolle des DLPFC auf das Craving. Gleichzeitig bietet es einen interessanten Ansatz für die weitere Forschung.

1.1.6 Veränderung der Cue-Reaktivität durch Modulation des DLPFC

Auf der Grundlage verschiedener Studien (dargestellt im vorhergehenden Kapitel), die der Aktivität des DLPFC eine Rolle im subjektiven Craving zuschreiben, stellt sich die Frage, ob durch eine Veränderung der Aktivität im DLPFC eine Änderung im Craving erwirkt werden kann. Eine Änderung der Aktivität kann durch Neurostimulation, beispielsweise mit Hilfe der *transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS)*, erfolgen.

In Studien wurde eine Reduktion des Cravings für Zigaretten (Fregni, Liguori, et al., 2008), Essen (Fregni, Orsati, et al., 2008) und Marihuana (Boggio et al., 2010) durch Modulation der Funktionen des DLPFC mit transkranieller Gleichstromstimulation gezeigt. Auch für Alkohol Craving gibt es schon einige vorhergehende tDCS Studien. Boggio, Sultani, et al. (2008) zeigten, dass eine tDCS-Behandlung des DLPFC das subjektive Alkohol-Craving, erfasst durch Fragebögen, im Vergleich zur nicht-stimulierten Kontrollgruppe reduziert. Sie bestätigten dadurch Ergebnisse vorangegangener Studien, die Effekte noninvasiver Hirnstimulation auf das Craving gesehen hatten (George et al., 2001; Wilson et al., 2004). In einer Metanalyse erbrachten Jansen et al. (2013) eine klare Evidenz, dass noninvasive Neurostimulation

Einleitung

des DLPFC Craving Levels bei Abhängigen reduziert. Über viele Studien hinweg ist die Wahl des DLPFC als Ort der Stimulation übereinstimmend, dies zeigte auch eine Metaanalyse von Jansen et al. (2013). In einer Untersuchung von Boggio, Sultani, et al. (2008) führten sowohl Stimulationen anodal links/kathodal rechts als auch anodal rechts/kathodal links zu einer signifikanten Reduktion des subjektiven Alkohol Cravings. Auch bildgebende Studien zeigten eine Beteiligung des DLPFC am Alkohol Craving sowohl rechts (Olbrich et al., 2006) als auch links (George et al., 2001). Über alle Studien hinweg sind die Meinungen nicht einheitlich, ob der linke oder rechte DLPFC stimuliert werden soll. Auch eine Metaanalyse (Jansen et al., 2013) konnte bislang keinen signifikanten Unterschied zeigen. Demnach sollte die Frage der Seite der Stimulation als bislang ungelöst betrachtet werden (Jansen et al., 2013). Auch bezüglich der Wahl der Methode der Hirnstimulation zur Modulation des Cravings, ob repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) oder tDCS, konnte in der Metaanalyse von Jansen et al. (2013) kein Unterschied festgestellt werden. Eine neue Untersuchung von E. Nakamura-Palacios (in Druck) an Alkoholikern und Crack-Kokain-Konsumenten zeigte, dass der ventrale mediale Präfrontale Kortex (vmPFC) das Hirnareal mit der größten Veränderung in Richtung einer gesteigerten Aktivität unter drogen-assoziierten Reizen nach repetitiver tDCS war. Zudem wurde in dieser Studie gezeigt, dass bilaterale tDC-Stimulation des DLPFC die Rückfallhäufigkeit und das Craving reduziert. Auch andere vorhergehende Studien zeigten, dass einmalige (E. M. Nakamura-Palacios et al., 2012) und repetitive (da Silva et al., 2013) anodale tDCS des linken DLPFC Craving reduziert und frontale exekutive Funktionen bei schwer alkoholkranken Probanden verbessert. Jedoch zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Rückfallrate in der Stimulationsgruppe nach anodaler Stimulation (da Silva et al., 2013). Eine weitere neue Untersuchung nutzte deshalb eine links-kathodale/rechts-anodale tDC-Stimulation um einen Effekt auf die Abstinenzrate zu beobachten. Sie zeigt, dass bilaterale kathodal linke/anodal rechte tDC-Stimulation des DLPFC über fünf konsekutive Tage assoziiert ist mit einem Anstieg der Abstinenzrate auf bis zu 50% in der Stimulationsgruppe verglichen mit 12% in der Placebo Gruppe 2 Monate nach tDCS Behandlung (Klauss et al., 2014). Die Autoren spekulieren über die zugrundeliegenden Mechanismen, wie beispielsweise Veränderungen des Dopamin-Levels oder Interferenz mit kognitiven und

emotionalen Prozessen und schlussfolgern, dass diese Mechanismen noch weiter im Detail untersucht werden müssen (Klauss et al., 2014).

Für die vorliegende Untersuchung wählten wir die tDCS als Art der Neurostimulation und nutzten nur eine kathodal linke/anodal rechte Stimulation. Die Stimulation links kathodal wurde gewählt, da nach McBride et al. (2006) das Craving im linken DLPFC lokalisiert ist und nach Davidson (1992) das Rückzugssystem im rechten präfrontalen Kortex, das Annäherungssystem links präfrontal lokalisiert ist. Durch eine kathodale Stimulation soll eine Reduktion der Aktivität im linken DLPFC und damit eine Reduktion des Cravings erreicht werden. Diese Art der Stimulation wurde auch in anderen Studien zum Craving gewählt (Jansen et al., 2013; Klauss et al., 2014).

Eine weitere Methode, die als ein Therapieansatz zur Prävention von Rückfällen entwickelt wurde, ist das *Cue-exposure based Extinction Training (CET)*. Bei diesem Training wird eine wiederholte Exposition mit Alkohol durchgeführt, ohne dass Alkohol getrunken werden darf. Vom Aufbau ist es ähnlich zu beispielsweise dem Expositionstraining bei Angststörungen. Vollstadt-Klein et al. (2011) untersuchten in einer fMRT-Studie die Effekte der CET auf Cue-induzierte Antworten. Dabei zeigte sich, dass die Reduktion der Cue-Reaktivität im fMRT größer in der CET-Gruppe als im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardtherapie war. Besonders zeigte sich dies im ACC, der Insula und in limbischen und frontalen Regionen. Diese Studie erbrachte den ersten Nachweis, dass psychotherapeutische Interventionen mit „Cue-Exposure“ bei Alkoholabhängigen Veränderungen in einigen Hirnarealen bewirken kann (Vollstadt-Klein et al., 2011).

Zusammenfassend stellen die Cue-Exposure basierte Psychotherapie und noninvasive Neurostimulationsverfahren zwei neue Ansätze zur Verbesserung der Therapie der Alkoholabhängigkeit dar, die gegebenenfalls auch in Kombination genutzt werden können.

Da diese Studie die tDCS als Form der Neurostimulation nutzt, wird im folgenden Abschnitt auf die theoretischen Hintergründe, die Geschichte und Anwendungsbereiche der Hirnstimulation in Forschung und Klinik eingegangen.

1.1.7 tDCS

Im Folgenden wird die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), eine Methode der Hirnstimulation, näher erläutert. Die Möglichkeit einer elektrischen Stimulation des Gehirns ist schon seit vielen Jahren bekannt. Die Auswirkungen eines schwachen Gleichstroms wurden zunächst im Tierversuch an Ratten und Katzen untersucht, wobei die Elektroden hier invasiv direkt auf der Kortexoberfläche angebracht wurden (Bindman et al., 1964; Creutzfeldt et al., 1962; Purpura et al., 1965). Bindman et al. (1964) konnten im Tierversuch an Ratten zeigen, dass durch relativ kurze Stimulationszeiten länger anhaltende Veränderungen der kortikalen Aktivität erzeugt werden können.

Diese Erkenntnisse gerieten dann lange Zeit in Vergessenheit, doch seit einigen Jahren rücken sie wieder in den Fokus der Forschung (Nitsche et al., 2008). Derzeit wird jedoch vor allem eine noninvasive Stimulation verwendet, die sich auch an Menschen einfach und nicht invasiv durchführen lässt. Das Funktionsprinzip ist einfach, durch Anlegen einer äußeren elektrischen Spannung an der Kopfhaut kann die neuronale Erregbarkeit beeinflusst werden.

In mehreren Studien konnte eine Veränderung der neuronalen Aktivität und Entladungsrate durch einen schwachen Stromfluss gezeigt werden (Bindman et al., 1964; Nitsche et al., 2008). Durch den schwachen Gleichstrom wird das Ruhemembranpotential der betroffenen Neurone verändert, durch Heben des Ruhemembranpotentials reagieren die Neurone sensibler auf Reize und es kommt eher zur Auslösung eines Aktionspotentials, während bei einer Senkung des Ruhemembranpotentials die Neurone eher träger reagieren. Die tDCS selbst löst in der Regel keine Aktionspotentiale aus, sorgt aber dafür, dass die neuronalen Zellen schneller oder langsamer auf eingehende Impulse reagieren und verändert folglich die neuronale Exzitabilität. Eine kathodale Stimulation führt zu einer Reduktion der neuronalen Aktivität während eine anodale Stimulation die kortikale Exzitabilität steigert (Bindman et al., 1964; Nitsche et al., 2000; Purpura et al., 1965). Bei der Stimulation werden am Kopf zwei Elektroden angebracht und bei angelegter Spannung fließt dann ein schwacher elektrischer Strom von meist 1-2 mA, der je nach Lage der Elektroden, verschiedene Areale der Großhirnrinde passiert und die Erregbarkeit der Nervenzellen in diesem Bereich moduliert.

Einleitung

Der Stromfluss wird mit Hilfe einer Gleichspannungsquelle, z.B. einer Batterie erzeugt. Die Elektronen fließen hierbei ohne Richtungsänderung von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode. Unter einer *kathodalen Stimulation* versteht man eine Platzierung der Kathode als Aktivelektrode über der Zielregion des Gehirns, die Anode dient als Referenzelektrode über der Referenzregion, bei *anodaler Stimulation* bestehen entsprechend umgekehrte Verhältnisse. Die Effektivität einer tDC-Stimulation ist abhängig von der Stromdichte, der Stromstärke, der Größe der Elektroden, der Stimulationsdauer und dem Ort der Stimulation (Nitsche et al., 2008).

Der Unterschied zur *Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)*, einem Verfahren, das in Forschung und Therapie oft zur Modulation von neuronalen Prozessen eingesetzt wird und zur Auslösung von Aktionspotentialen führt, liegt darin, dass durch die tDCS keine Aktionspotentiale ausgelöst werden, da ein statisches elektrisches Feld keine schnelle Depolarisation, die für die Auslösung eines Aktionspotentials nötig wäre, hervorbringt. Jedoch wirkt die tDCS auch neuromodulatorisch durch Verschiebung des Ruhemembranpotentials mit resultierender unterschwelliger De- oder Hyperpolarisation. In Studien konnten Veränderungen der Exzitabilität (gemessen mittels TMS) von bis zu 40% gezeigt werden (Nitsche et al., 2000).

Wie lange die Dauer der Effekte anhält, scheint von der Länge der Stimulation abzuhängen. Beispielsweise zeigte eine tDC-Stimulation des Motorcortex von 5 Minuten in einer Studie eine Reduktion der motorischen kortikalen Exzitabilität gemessen mit TMS von nur einigen Minuten nach dem Ende der Stimulation, eine 9-minütige Stimulation zeigte jedoch eine Wirkung von bis zu einer Stunde (Nitsche et al., 2003). In mehreren Studien war eine Wirkung von bis zu einer Stunde nachzuweisen, wenn tDCS für 9-13 Minuten angewendet wurde (Ardolino et al., 2005; Nitsche et al., 2003; Nitsche et al., 2000, 2001). Eine einmalige Stimulation scheint also einen vorübergehenden, jedoch keinen dauerhaften Effekt zu haben.

Die genauen zellulären und molekularen Mechanismen für die verlängerte Wirkung nach Stimulation sind bislang nicht ausreichend geklärt, man vermutet eine Veränderung der Rate an Spontanentladungen (Bindman et al., 1964). Es wird dabei vermutet, dass die Nacheffekte der tDCS auf non-synaptischen Mechanismen basieren, z.B. auf Veränderungen der neuronalen Membranfunktion, Veränderungen der

Ionenkonzentrationen, pH-Änderungen und eventuell Veränderungen der Konfiguration der Proteine (Ardolino et al., 2005).

Beim Umgang mit tDCS in der psychophysiologischen Forschung zeigt eine tDC-Stimulation (im Vergleich zu TMS) Vorteile bezüglich einer leichteren Handhabung, niedrigen Kosten und der Möglichkeit einer Placebokontrollierung ohne dass der Patient den Unterschied merkt. Durch einen Placebo-Stimulator wird nur wenige Sekunden zu Beginn und am Ende stimuliert, so können Hautsensationen ähnlich der Verum-Stimulation vorgetäuscht werden. Eine tDCS-Studie von Gandiga et al. (2006) an Schlaganfallpatienten bestätigte, dass diese nicht zwischen Verum und Placebo unterscheiden konnten. Andere Studien zeigen, dass nur ein geringer Teil (17,6%) der Probanden einen Unterschied bemerkte (Poreisz et al., 2007).

Die tDC-Stimulation findet derzeit unter anderem Anwendung in neurophysiologischen Studien im Bereich des Motorcortex, des visuellen Kortex und des Frontallappens. Zudem gibt es vermehrt klinische Studien an verschiedenen Krankheitsbildern wie beispielsweise Depressionen (Boggio, Rigonatti, et al., 2008), Schlaganfall, Migräne, Sucht (Boggio, Sultani, et al., 2008), ADHS (Bandeira et al., 2016) und Studien zum Arbeitsgedächtnis, Emotionsforschung und Angstforschung (Asthana et al., 2013; Bellaiche et al., 2013). Es gibt bislang keine Tierversuche, die tDCS und Alkoholabhängigkeit untersuchen (Herremans et al., 2012).

Nach den bisherigen Studien erscheint die tDCS mit den bisher verwendeten Parametern als sichere und nebenwirkungsarme Methode (Nitsche et al., 2008). Die verwendeten Bedingungen sind angelehnt an Bedingungen, die für die *Transkranielle Magnetstimulation* gelten und hierfür schon oft belegt und überprüft sind. In der Studie von Nitsche et al. (2000) wurde der Grundstein der modernen Standardparameter festgelegt, die in unseren heutigen Stimulationsprotokollen als wirksam und sicher gelten. Verschiedene Studien, die sich mit den Risiken und Nebenwirkungen einer tDC-Stimulation auseinandergesetzt haben, verwendeten meist Stromstärken von bis zu 2 mA, eine Stimulationsdauer von bis zu 20 min, eine Elektrodenfläche von 25-35 cm² und eine Stromdichte von 0,029 -0,08 mA/cm² (Nitsche et al., 2008). Es wurden entweder Schwammelektroden oder ein Elektrodengel verwendet.

Aufgrund vieler positiver Ergebnisse verschiedener tDCS-Studien an psychiatrischen und neurologischen Patienten und an gesunden Probanden sind weitere

Studien, die die Anwendung von tDCS bei verschiedenen Krankheitsbildern und die Handhabung im klinischen Bereich überprüfen, vielversprechend. Jedoch besteht noch Forschungsbedarf bezüglich der verwendeten Studienprotokolle und der Wirkung von tDCS auf klinische und neurophysiologische Parameter. Diese Studie möchte dem weiter nachgehen und den Effekt von tDCS auf subjektive und neurophysiologische Parameter mittels Messung des *Startle-Responses* prüfen.

1.1.8 Startle Response

Eine Methode, um die Cue-Reaktivität auf eine objektive Weise zu messen, ist der *Startle Reflex* oder *Startle Response*. Diese Methode wurde u.a. von Vrana et al. (1988) eingeführt und wird heute vielfältig in der neuropsychologischen Forschung eingesetzt. Als *Startle Response*, auch *Schreckreaktion* genannt, wird eine unwillkürliche schnelle Antwort auf einen Reiz, die sich in einer sequentiellen Muskelzuckung äußert (*Blink Reflex*), bezeichnet (Fröhlich, 2010). Das geschieht meist 30-50ms nach dem abrupten Reiz.

Physiologischerweise ist die Schreckreaktion eine durch einen plötzlichen unerwarteten Reiz ausgelöste Reaktion, die Angst auslöst und zu einer Reihe autonomer vegetativer Funktionsänderungen führt. Entwicklungsgeschichtlich dient dies in physiologischer Weise der Fluchtreaktion und dem Schutz des Körpers. Feststellbar ist dies beispielsweise anhand einer Herzfrequenzzunahme. Experimentell auslösbar ist eine solche Reaktion durch akustische, visuelle, elektrische oder mechanische Reize. Viele Studien verwenden im Labor einen akustischen Reiz, beispielsweise ein plötzliches lautes Klick-Geräusch (ein 50ms langes, 95 dB lautes weißes Rauschen) per Kopfhörer präsentiert, das dann zu einer messbaren Reizantwort führt. Die Reizantwort kann auf verschiedene Weise aufgezeichnet werden, beispielsweise durch die *Elektrookulographie*, ein *EEG* oder *Elektromyogramm (EMG)*. Derzeit ist eine Messung von Oberflächen-Muskelpotentialen mittels EMG die in Studien am häufigsten angewandte Methode (Blumenthal et al., 2005). Dabei führt ein Reiz, meist ein akustischer Stimulus, über einen Reflexkreislauf zu einer Muskelkontraktion des *Musculus orbicularis oculi* als Reizantwort, auch *Blinkreflex* genannt. Diese kurze Muskelkontraktion ist durch Oberflächenelektroden ableitbar. Als *Startle-Amplitude* wird die maximale EMG-Reaktion auf einen Schreckreiz in Relation zur Ruhe-EMG-Aktivität erfasst (Blumenthal et al., 2005). Da der Startle Reflex ein unwillkürlicher

Einleitung

automatischer Reflex ist, kann er kaum durch absichtliche Kontrolle beeinflusst werden und ist daher ein relativ robustes und unabhängiges Maß für die emotionale Situation eines Menschen (Grillon et al., 2003). Jedoch fällt die Startle Reaktion interindividuell sehr unterschiedlich aus, dies ist unter anderem durch Gehirnstrukturen und konstitutionelle Faktoren beeinflusst (Grillon et al., 2003). Zudem können positive und negative affektive Cues den Startle Response verändern.

Der Startle Reflex findet Verwendung in der Forschung von Angststörungen, posttraumatischen Störungen, Substanzmittelabhängigkeit und beispielsweise zum Vergleich verschiedener affektiver Zustände und emotionaler Prozesse zwischen diagnostischen Gruppen (Grillon et al., 2003). Er kann demnach als Forschungsinstrument in der Verbindung von präklinischer und klinischer Forschung verwendet werden. Die Verwendung als diagnostisches Instrument ist jedoch bislang gering (Grillon et al., 2003).

In den letzten Jahren fand der Startle Reflex zunehmend Anwendung in der Forschung emotionaler Prozesse. Im Allgemeinen werden Emotionen mithilfe der Dimensionen Valenz (Wertigkeit, qualitativer Aspekt) und Erregung (engl. *Arousal*, quantitativer Aspekt) charakterisiert. Auch Affekte und Stimmungen werden im weiteren Sinne häufig unter dem Begriff *Emotion* subsumiert. *Valenz* wird als allgemeiner Wert eines Gegenstands oder Ereignisses bezeichnet und entspricht also der Bewertung eines Objekts oder einer Handlung. Beispielsweise können Bilder anhand ihrer Valenz in angenehme und unangenehme Bilder unterteilt werden. In der Literatur wird mit Valenz auch die Dimension *positiv* versus *negativ* verbunden (Pfister H.-R., 2008). In der vorliegenden Arbeit verwenden wir auch die Begriffe *positiv*, *neutral* und *negativ*, dies meint die Bilderkategorien, eingeteilt anhand ihrer Valenz. *Arousal* beschreibt einen quantitativen Aspekt, beispielsweise können Bilder nach ihrem Arousal von „nicht erregend“ bis „hoch erregend“ bewertet werden.

Nach dem Modell der *Biphasic Emotion Theory* von P. J. Lang et al. (1990) gibt es eine Verbindung zwischen der Verarbeitung emotionaler Reize und den motivationalen Systemen. Diese werden in ein appetitives und ein aversives Motivationssystem eingeteilt. Bei Aktivierung des aversiven Systems werden defensive und protektive Verhaltensweisen vorbereitet, um sich möglichst schnell von dem aversiven Reiz zurückziehen zu können. Bei Aktivierung des appetitiven Systems

Einleitung

jedoch wird das Annährungsverhalten zum Stimulus hin gefördert (P. J. Lang et al., 1990). Dies wird auch *emotional priming* genannt.

Übertragen auf das Betrachten verschiedener emotionaler Bilder heißt das, dass wenn man furchtauslösenden Inhalten (Bildern) ausgesetzt ist, lösen plötzlich auftretende intensive Reize ausgeprägtere Reaktionen aus als während der Beschäftigung mit emotional neutralen oder positiven Inhalten. Es wird vermutet, dass furchtauslösende Inhalte eine Wahrnehmungsabwehr auslösen und damit weniger Verarbeitungskapazität beanspruchen, sodass die gesamte Kapazität in den Startle „investiert“ wird (Fröhlich, 2010). Daher ist die Startle Amplitude bei furchtauslösenden negativen Bildern höher. Bei freudigen Ereignissen scheint dies umgekehrt zu sein, der Startle Reflex ist hier inhibiert. Studien konnten den linearen Valenzeffekt mit einem Anstieg der Startle-Amplitude von positiven zu neutralen hin zu negativen Bildern bei Erwachsenen belegen (P. J. Lang et al., 1990). Das Modell der *Biphasic Emotion Theory* legt die Vermutung nahe, dass im Bezug auf Alkohol alkoholische Reize im Sinne einer Aktivierung des appetitiven Systems zu einem Annährungsverhalten und damit auch zu einem geringeren Startle führen.

Im Vergleich zu anderen Methoden, die den emotionalen Zustand messen, wie beispielsweise elektrodermale, kardiovaskuläre oder faziale Elektromyogramm-Messungen, scheint der Startle Reflex ein leicht zu quantifizierendes Maß der Reaktivität auf externe Stimuli zu sein und zeigt die Aktivität des Zentralen Nervensystems und emotionaler Prozesse (Rubio et al., 2013). Somit ist der Startle eine relativ objektive und geeignete Messmethode für die Messung des Cravings. Die Vorteile sind eine hohe Sensitivität gegenüber Prozessen wie Habituation, sensomotorischem Gating, Sensitivierung und affektiver Modulation (Grillon et al., 2003). Der Blink-Reflex zeigt regelhaft eine Habituation nach der Präsentation mit kurzen Interstimulus-Intervallen, dishabituiert jedoch auch wieder schnell (P. J. Lang et al., 1990). Die affektmodulierte Startlereaktion spiegelt valide die Valenzmodulation bei unterschiedlichen Populationen wider und eignet sich daher gut für die Messung großer Stichproben und in unterschiedlichen Anwendungsbereichen. Auch können je nach Zielpopulation unterschiedliche Reize eingesetzt werden. Zudem ist die Messung des Startle Responses relativ kostengünstig, nicht sehr aufwendig und in jeder Situation einsetzbar (Grillon et al., 2003).

In dieser Untersuchung nutzen wir den Startle Reflex als Messmethode für die Cue-Reaktivität auf Alkohol-Reize. Hierbei stellte sich die Frage, wie Alkohol-Reize im Startle Test im Vergleich zu anderen Emotionen moduliert werden. In der Literatur wird die Modulation von Alkohol-Reizen bei alkoholabhängigen Patienten kontrovers diskutiert (Grusser et al., 2002). Einige Studien nehmen an, dass Alkohol-Cues aversiv verarbeitet werden (Drobes et al., 1997; Saladin et al., 2002). Dies beruht auf der Beobachtung, dass Abhängige oft einen Drang und negativen Affekt bei der Exposition mit substanzassoziierten Cues zeigen (Drobes et al., 1997) und zudem auf der Vermutung, dass Abhängige vor allem am Anfang der Therapie Alkohol-Reize als aversiv erleben (Saladin et al., 2002).

Andere Studien legen wiederum dar, dass alkoholische Stimuli bei alkoholabhängigen Patienten appetitiv wirken. Studien an Rauchern und Alkoholikern konnten anhand der affektiven Startlemodulation belegen, dass die jeweiligen Drogen-Cues als angenehm erlebt werden (Geier et al., 2000; Mucha et al., 2000). Bezüglich der Verarbeitung von alkoholspezifischen Bildern zeigte eine Studie von Mucha et al. (2000), dass sich alkohol-relevante Bilder im Startle Test von negativen Bildern unterscheiden und ähnlich wie positive Bilder erlebt werden. Daraus schlossen die Autoren, dass Alkohol-Bilder appetitiv wirken. Bislang ist die Studienlage hierzu aber nicht eindeutig. In dieser Untersuchung gingen wir, angelehnt an oben genannte Studien, von der Annahme aus, dass die Cue-Modulation von Alkohol-Bildern in einer Population von alkoholabhängigen Patienten ähnlich wie die Verarbeitung positiver Bilder ist und somit appetitiv erfolgt.

1.2 Zielfragestellung der Arbeit

Alkoholabhängigkeit ist weltweit ein prävalentes Problem und Alkohol-Craving ist ein wichtiger Faktor für einen Rückfall (Jansen et al., 2013; Jasinska et al., 2014). Messbar ist das Craving beispielsweise durch die Messung der Alkohol *Cue-Reaktivität* im Startle-Test und anhand subjektiver Messinstrumente. Eines der Hirnareale, das mit für das Suchtverhalten und die Regulation des Cravings verantwortlich gemacht wird, ist der Dorsolaterale Präfrontale Kortex. In Studien wurde eine positive Korrelation zwischen Rauchen bzw. Alkohol-Reizen und subjektiven Craving gesehen (George et al., 2001; McBride et al., 2006). Die neuronale Antwort im DLPFC bei Rauchern wurde als Funktion von Craving und der Erwartung des Konsums gesehen (McBride et al.,

2006). Alkoholiker zeigten eine erhöhte Aktivität im PFC nach Exposition mit Alkohol-Cues (George et al., 2001). Zudem konnten weitergehende bildgebende Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des linken DLPFC und Craving im fMRT bestätigen (George et al., 2001; Hayashi et al., 2013). Ferner zeigte sich, dass eine hohe Aktivität des DLPFC mit erhöhtem Craving einhergeht. Darüber hinaus verwendeten Boggio, Sultani, et al. (2008) die transkranielle Gleichstromstimulation des DLPFC zur Modulation der neuronalen Aktivität des DLPFC. Hiermit konnte eine Reduktion des subjektiven Alkohol-Cravings gezeigt werden. Auch mittels fMRT konnte belegt werden, dass Neurostimulation des DLPFC zur Verminderung des Cravings führt (Hayashi et al., 2013). Dies konnte auch in einer Metanalyse von Jansen et al. (2013) bestätigt werden. Sie erbringt eine klare Evidenz, dass nichtinvasive Neurostimulation des DLPFC Craving Levels vermindert. Somit konnte auch für unsere Studie ein Effekt der tDCS auf die neuronale Exzitabilität und das Craving angenommen werden.

In unserer Studie soll zunächst die emotionale Verarbeitung von Alkoholbildern im Startle-Test in einer Population von alkoholabhängigen Patienten untersucht werden. Für die Messung der Cue-Reaktivität mit Hilfe des Startle Paradigmas, konnten einige Autoren einen appetitiven Startle Response auf Alkohol-Cues bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten zeigen, im Vergleich zu emotional negativen oder neutralen Stimuli (Grusser et al., 2002; Heinz et al., 2003; Loeber et al., 2007; Mucha et al., 2000). Auch Rubio et al. (2013) bestätigte, dass das Muster des akustischen Startle Reflexes appetitive Effekte auf Alkohol-Cues zeigt. Somit kann auch in unserer Studie angenommen werden, dass die Verarbeitung alkoholischer Bilder appetitiv erfolgt und ähnlich wie die positiver Bilder im Startle Test ist.

Diese Arbeit möchte überprüfen, ob sich durch tDCS eine Modulation der Aktivität des linken DLPFC erreichen lässt und sich damit eine Veränderung der Cue-Reaktivität im Startle Test und im subjektiven Craving nachweisen lässt. Zudem soll geprüft werden, ob die tDCS in Zukunft ein geeignetes Verfahren in der Therapie der Alkoholabhängigkeit darstellen könnte.

Einleitung

Zudem wurde folgende Forschungsfrage festgehalten:

- 1. In einer Population von alkoholabhängigen Patienten wirken Alkoholbilder appetitiv. Die Verarbeitung von Alkoholbildern ist ähnlich wie die positiver Bilder und unterschiedlich zu negativen Bildern.*
- 2. TDCS moduliert die „Cue-Reaktivität“ durch Inaktivierung des DLPFC (gemessen mit Startle). Die Modulation der „Cue-Reaktivität“ von Alkoholbildern im Startle Test durch tDCS erfolgt in Richtung der negativen Reize.*
- 3. TDCS reduziert das subjektive Craving (gemessen anhand von subjektiven Fragebögen) im Vergleich vor/nach Stimulation.*
- 4. Alkohol-Bilder zeigen im Arousal-Rating einen appetitiven Effekt.*
- 5. TDCS zeigt einen Effekt im subjektiven Bilderrating hin zu einer negativeren Bewertung von Alkoholbildern. In der Sham-Gruppe zeigen sich keine Unterschiede.*

Kann man die „Cue-Reaktivität“ und Craving durch eine Inaktivierung des DLPFC modulieren und tDCS als zukünftige Therapieoptionen entwickeln?

2 MATERIAL UND METHODEN

Alle Untersuchungen fanden im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Fuchsleinstraße 15 in 97080 Würzburg statt. Zunächst wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geklärt und die Einverständniserklärung unterzeichnet. Bei der etwa 90-minütigen Untersuchung sollten die Patienten an einem Computerbildschirm emotionale Bilder und Abbildungen von alkoholischen Getränken ansehen und anschließend bewerten. Nebenbei wurden über Kopfhörer wiederholt laute Geräusche (Klicks) präsentiert. Zusätzlich wurde über zwei Elektroden unter dem linken Auge die Muskelaktivität des Musculus orbicularis oculi registriert und damit der Blinkreflex (Startle Reflex) untersucht. Gleichzeitig erfolgte eine tDCS-Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex mittels zwei Elektroden. Zudem füllten die Probanden noch vor und nach der Messung Fragebögen aus.

Im Folgenden werden die einzelnen Methoden genauer dargestellt. Zunächst werden das Studiendesign und der Versuchsablauf beschrieben, dann die Messmethoden genauer erläutert und anschließend die Studienpopulation beschrieben.

2.1 Studiendesign

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine doppelverblindete, randomisiert placebo-kontrollierte Studie. Es wurden zwei Stimulationsbedingungen verglichen, die eine Gruppe erhielt eine Verum-Stimulation, die andere eine Sham-Stimulation. Die Randomisierung erfolgte jeweils getrennt für männliche und weibliche Personen, um die Gleichverteilung bezüglich des Geschlechts in beiden Gruppen zu gewährleisten und da verschiedene Autoren geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Effekten von tDCS vermuten (Chaieb et al., 2008; Nitsche et al., 2008). Eine Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Alter konnte bisher nicht nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen werden (Nitsche et al., 2008). Die Randomisierung diente der Verminderung des Einflusses der Faktoren Geschlecht und Alter, die die Wirksamkeit von tDCS beeinflussen können.

Weder der Patient noch der Versuchsleiter waren über die Behandlungsart informiert (doppelverblindet). Dies bedeutet, dass eine Liste mit Codes für die tDCS

vom Studienleiter, der nicht unmittelbar an den Messungen beteiligt war, bereitgestellt wurde und der Versuchsleiter diese in den DC-Stimulator eingegeben hat, jedoch anhand des Codes nicht die Art der Stimulation ersichtlich war. Auch die Probanden erfuhren nicht, zu welcher Gruppe sie gehörten. So sollten Versuchsleitereffekte vermieden werden.

2.2 Versuchsablauf

Rekrutierung der Patienten:

In Absprache mit den zuständigen Stations- und Oberärzten und nach Einsicht in die Krankenakten wurden stationäre Patienten der Suchtstation entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und gefragt, ob sie einer Teilnahme an der Studie zustimmen. Daraufhin wurde ein Termin vereinbart, der sich nach dem Therapieplan der Patienten und den freien Laborkapazitäten richtete. Die Messungen fanden werktags zwischen 9 Uhr und 17 Uhr statt. Am vereinbarten Termin wurde der Patient von der Versuchsleiterin auf der Station abgeholt und ins Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung begleitet.

Vorbereitungen für die Messung:

Zuerst wurden nochmals die Ein- und Ausschlusskriterien durch Abgleich mit den Studienkriterien, der Patientenakte und durch Befragung des Patienten geklärt. Es erfolgte eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über die Untersuchung, anschließend wurde die Einwilligungserklärung unterschrieben. Im nächsten Schritt erfolgte die Suchtmittelanamnese durch die Versuchsleiterin und im Anschluss erhielten die Patienten Fragebögen zur Selbstbewertung. Die Fragebögen werden in Kapitel 2.6 noch näher erläutert. Nach dem Ausfüllen der Fragebögen begann die Messung.

Ablauf der Messung:

Die Probanden saßen in einer schalldichten, abgedunkelten Messkabine auf einem bequemen Stuhl 1 Meter entfernt von einem 17-Zoll Monitor. Für die Startle-Messung und die tDC-Stimulation wurden Elektroden angebracht. Es erfolgte ein Bilderbetrachtungsparadigma mit gleichzeitiger Messung des Startle Reflexes und tDC-Stimulation. Nach dem Paradigma erfolgte ein Rating der Bilder. Hierbei wurden die

Probanden gebeten, jedes Bild am Computer hinsichtlich des subjektiven Arousal auf einer 9-Punkte Likert-Skala zu bewerten. Anschließend wurden zum Zeitpunkt t2 (nach der Messung) noch einmal Fragebögen ausgefüllt, alle Elektroden entfernt und die Probanden nach Nebenwirkungen befragt.

Experimentelle Stimuli/ Bilderbetrachtungsparadigma:

Es wurden 10 Bilder, auf denen verschiedene alkoholische Getränke und Situationen mit Bezug zu Alkohol zu sehen waren, aus einer eigenen Sammlung ausgesucht. Zusätzlich wurden je 10 angenehme (positive) und unangenehme (negative) Bilder und 10 neutrale Bilder aus dem International Picture System IAPS (P. J. Lang, Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N., 2008) gezeigt. Diese emotionalen Bilder wurden ausgesucht, um einen Vergleich zwischen Alkohol-relevanten Bildern und emotionalen Reizen bezüglich Valenzen und Arousal-Levels zu gewährleisten. Alle Bilder waren gleich für Männer und Frauen sowie für die Sham- und Verum-Gruppe.

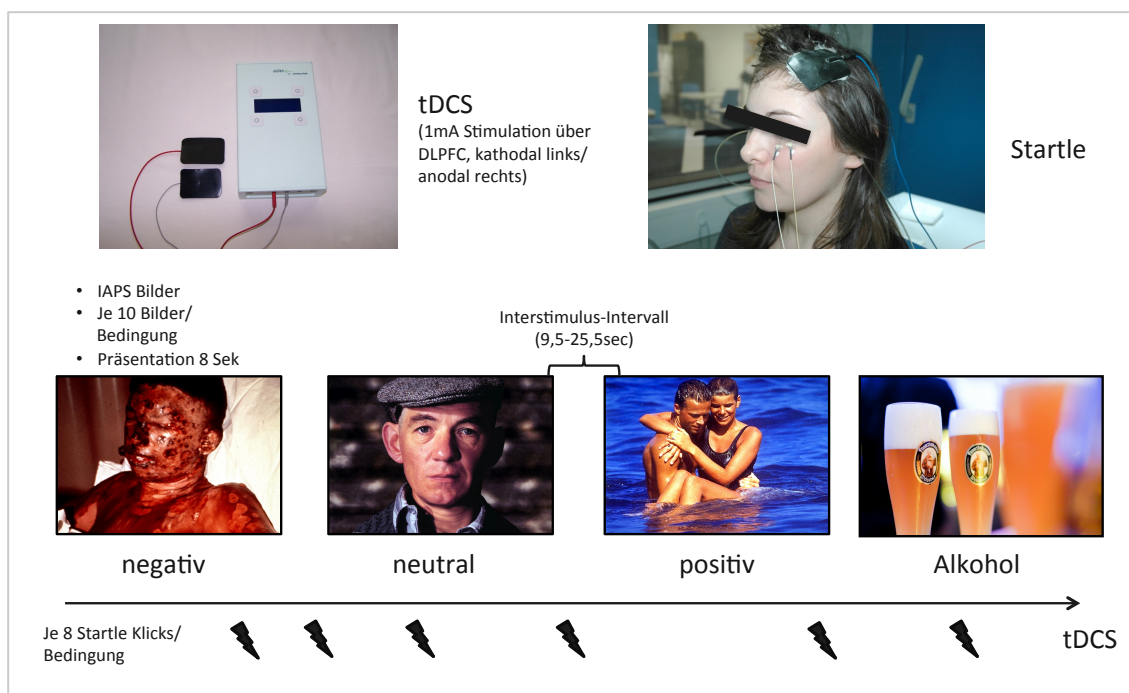


Abbildung 1: Studienablauf, Bilderbetrachtungsparadigma

Schematisch dargestellt sind der Versuchsablauf mit Präsentation von negativen, neutralen, positiven und Alkohol-Bildern für je 8 Sekunden mit einem Interstimulus-Intervall von 9,5-25,5 Sek. Verum-Stimulation während des gesamten Versuchs mit 1mA über dem DLPFC, kathodal links/ anodal rechts, bei Sham-Stimulation gleicher Versuchsaufbau. Präsentation von akustischen Startle-Reizen per Kopfhörer, je 8 akustische Startle-Klicks pro Bedingung. Bild oben links zeigt den DC-Stimulator mit Elektroden, im Bild oben rechts ist die Anbringung der Startle-Elektroden über dem linken M.orbicularis oculi und die tDCS-Elektroden über dem DLPFC zu sehen. (Eigene Darstellung, Bilder aus dem IAPS (P. J. Lang, Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N., 2008) und eigene Fotos).

2.3 Startle Eyeblink Elektromyographie

Die Eyeblink-Komponente des *Startle Response* wurde mittels Elektromyographie (EMG) des für den Blinzelreflex zuständigen M. orbicularis oculi direkt unterhalb des linken Auges gemessen. Die Startle Einstellungen orientieren sich an den 2005 veröffentlichten Guidelines von Blumenthal et al. (2005).

Zur Vorbereitung wurde das entsprechende Hautareal unter dem linken Auge mittels eines Holzspatels und einem Peeling-Gel *Nuprep Skin Prep Gel* der Firma Weaver and Company präpariert und dadurch die Fettschicht und Hautschuppen entfernt. Dies diente der Verbesserung der Hautleitfähigkeit, da die Elektroden sehr kleine Muskelaktivitäten registrieren und es ohne gute Präparation zu schlechten Ableitungen kommen kann. Danach wurden zwei selbstklebende Silber-Elektroden (Ag/AgCl-Elektroden) mit einem Durchmesser von 1cm (bestrichen mit *Electrode Cream for ECG and Electrical Cardioversion* der Firma GE Medical Systems Information Technologies GmbH) auf den Musculus orbicularis oculi unterhalb des linken Auges angebracht. Die erste Elektrode wurde in einem Abstand von 1cm vom äußeren Rand des Auges, die zweite Elektrode medial daneben angebracht, sodass sich die Ränder der Elektroden aber nicht überlappten. Anschließend wurde mittels der EMG-Elektroden die elektrische Aktivität, die assoziiert ist mit der Kontraktion des Muskels, gemessen.

Außerdem wurden noch zwei weitere Elektroden angebracht, eine *Ground*-Elektrode auf der Stirn in Position Fpz und eine *Referenz*-Elektrode auf dem linken Mastoid. Beide wurden mit der Elektrodenpaste *Ten20 Conductive* der Firma Weaver and Company bestrichen. Nach dem Anbringen wurde die Impedanz aller vier Elektroden überprüft, sie sollte unter 5 kOhm liegen.

Vor Beginn der Messung wurden 6 Startle Stimuli (50ms eines 95dB weißen Rauschens mit einer *rising-time* von 10ms) mittels Kopfhörern präsentiert. Der Probedurchgang diente dazu, die Probanden mit dem Versuchsaufbau und -ablauf sowie den Startle-Klicks vertraut zu machen, die Datenaufzeichnung zu testen und erste akustische Startle-Reize vor der eigentlichen Untersuchung darzubieten. Da der Startle-Reflex eine relativ starke Habituation während der ersten Trials zeigt, sollte durch den Probedurchgang eine Verfälschung der nachfolgenden Ergebnisse vermieden werden (Schmitz et al., 2012). Im Anschluss begann das eigentliche Startle-Experiment, in dem

insgesamt 40 Bilder, je 10 Bilder pro Bilder-Kategorie, für jeweils 8 Sekunden mit einem Interstimulus-Intervall (ITI) zwischen 9,5 und 25,5 Sekunden präsentiert wurden und die akustischen Startle-Reize 2,5 bis 5,5 Sekunden nach Beginn eines Bildes dargeboten. Insgesamt wurden 8 akustische Startle-Reize je Bilder-Kategorie dargeboten.

Abgeleitet wurde die Aktivität des Musculus orbicularis oculi, den für den Lidschluss verantwortlichen Muskel, mittels Elektromyogramm. Die Messung des EMG gilt als gut untersuchte Variable für die Messung der Startle Reaktion (Blumenthal et al., 2005). Die EMG-Aktivität wurde in der vorliegenden Untersuchung durch den *Brain Vision Recorder Version 1.0.1* (Brain Products GmbH, München) aufgezeichnet. Zudem wurde zur Verstärkung der Signale ein 32-Kanal-Verstärker (*Brainvision Professional Brainamp* der Firma Brain Products GmbH München) verwendet. Die Stimuli wurden präsentiert mit dem *Software package Presentation* der Fa. Neurobehavioural Systems, Inc., Albany CA, USA. Ferner wurden die akustischen Signale mittels Einwegkopfhörern übermittelt und von einer externen Soundkarte (*DMX 6 Fire* der Firma Terratec Electronic GmbH, Nettetal/Deutschland) produziert. Für die Analysen wurde das Offline-Programm *Brain Vision professional Analyzer* der Firma Brain Products GmbH München verwendet. Zudem wurden die Signale bereinigt, gefiltert (unterer Cut-Off 28Hz, oberer Cut-Off 499Hz, Notch 50Hz) und mit einer Zeitkonstante von 50ms geglättet. Die Startle-Reaktion wurden definiert als die Differenz zwischen der Baselinemessung 50ms vor Startle-Beginn und dem höchsten Ausschlag 20 bis 200 ms nach der Präsentation des Startlereizes.

Artefakte, definiert als spontane Blinzelausschläge (*Eyeblinks*) 50 ms vor bis 20 ms nach der Startle Präsentation, wurden eliminiert. Nullresponses, definiert als kein detektierbarer Response oder Responses $<5\mu\text{V}$, wurden als Null gezählt. Probanden mit mehr als 2 Standardabweichungen über den mittleren Null-Responses ($(MW=11.4 + 2*10.95 (SD) = 33.3)$) oder Probanden mit weniger als 2 validen Startle-Responses wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (insgesamt 12 Probanden). Danach wurde eine Standardisierung (*T-Transformation*) für jeden Probanden separat auf alle Startle Amplituden durchgeführt, dies diente der besseren Vergleichbarkeit aller Probanden.

2.4 tDCS

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation werden meist zwei Elektroden auf der Kopfhaut angebracht, in unserer Studie wurden die Elektrodenposition F3 und F4 nach dem Internationalen 10-20 Elektrodensystem gewählt, um eine Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex zu erreichen. Das Elektrodenpaar bestand aus 2 leitenden Gummielektroden, einer Kathode und einer Anode, mit den Abmessungen 50 x 70 mm (35 cm²), die mit einem Elektrodengel (*Elefix Paste for EEG* der Firma Nihon Kohden) bestrichen auf der Kopfhaut angebracht und mit zwei Gummibändern befestigt wurden. Die Kopfhaut an den Stellen unter den Elektroden wurde hierfür vorher entfettet und etwas aufgeraut, um den Hautwiderstand zu vermindern. Über diese Elektroden wurde ein schwacher Gleichstrom (1mV) appliziert. Diese Stimulation dauerte 20 Minuten an und erfolgte mit dem programmierbaren *DC-Stimulator Plus* der Firma Neuro Conn GmbH, Ilmenau in der Software Version 2.4 im Betriebsmodus *STUDY*. Unser Paradigma wurde im Setting C (mit den Einstellungen Single mode, Current 1000µA, Stromdichte 0.0286 mA/ cm², Duration 1800sec, 10sec fade in and fade out, Widerstand Max 20KOhm) gespeichert. Von dem Leiter der Studie wurden die Codes für die Verum-Stimulationsgruppe und die Pseudo-Stimulationsgruppe im Rahmen einer Code-Liste zusammengestellt, dem Versuchsleiter wurde zwecks doppelter Verblindung nur die Liste mit allen Codes zur Verfügung gestellt, sodass unbekannt war, welcher Patient zu welcher Gruppe zugeteilt war. Patient und Untersucher waren doppelblind. Bei der Verum-Stimulation wurde über 20 Minuten mit einem kontinuierlichen Gleichstrom von 1mA stimuliert, für die Sham-Gruppe wurde eine Einstellung verwendet, die sich zu Beginn und am Ende für jeweils 10 Sekunden einschaltete und so die Intensität hoch- und herunterregulierte. Diese „fade-in-fade-out“-Einstellung sollte bei den Probanden ähnliche Gefühlswahrnehmungen wie eine echte Stimulation ohne Langzeiteffekte erzeugen und dafür sorgen, dass diese nicht zwischen Sham-Stimulation und Verum-Stimulation unterscheiden können. Der Versuchsaufbau und insbesondere die Position der Elektroden waren für beide Gruppen gleich. Die Studie nutzte einen sogenannten „online-approach“, in dem tDCS und psychophysiologisches Recording in überlappender Zeit genutzt werden können und somit eine unverzögerte Beobachtung der Veränderung der Aktivität in Hirnarealen durch kortikale Stimulation ermöglicht

wird (Asthana et al., 2013; Bellaiche et al., 2013). Diese Einstellungen für die tDCS basieren auf vergleichbaren Studien, die ähnliche Einstellungen verwendet haben (Boggio, Sultani, et al., 2008; Nitsche et al., 2008).

Nebenwirkungen wurden in der Literatur bei der tDC-Stimulation ab und zu beschrieben, vereinzelt wurden leichte Müdigkeit und Kribbeln der Kopfhaut unter der Elektrode, in seltenen Fällen auch vorübergehende leichte Kopfschmerzen angegeben (Poreisz et al., 2007). In einer Studie von Gandiga et al. (2006) verspürten 1-2 von 10 Patienten minimale Symptome.

Alle Patienten unserer Studie wurden nach der Stimulation zu möglichen Nebenwirkungen befragt und diese wurden im Studienbuch dokumentiert. Bei 3 Personen trat eine vorübergehende, maximal 30 Minuten anhaltende Rötung an der Elektrodenstelle der tDCS-Elektrode auf, eine weitere Person klagte über Juckreiz und eine Person über Müdigkeit nach der Stimulation. Es wurden keine Kopfschmerzen oder länger anhaltende Symptome beobachtet. Zudem beendete keiner der Probanden seine Versuchsteilnahme aufgrund der Nebenwirkungen vorzeitig.

2.5 Arousal-Rating

Im Anschluss an das Bilderbetrachtungsparadigma wurde ein Rating der betrachteten Bilder vorgenommen.

Durch das Rating wird die emotionale Erregbarkeit (*Arousal*) der Probanden eingeschätzt und die Bewertung der Bilder hinsichtlich ihrer Valenz erfasst. Die Probanden bekamen hierfür noch einmal jedes Bild separat präsentiert und sollten dann jeweils angeben, wie stark emotional erregend sie diese empfunden haben. Mit den Zahlen 1 bis 9 auf der Computertastatur wurde diese Einschätzung durch den Probanden selbst vorgenommen. Die Zahl 1 entsprach hierbei einer beim Betrachten des Bildes sehr geringen emotionalen Erregung: (sehr ruhig), die Zahl 9 einer sehr starken Erregung: (sehr aufregend). Dies wurde mit Hilfe eines *Self-Assessment Manikin (SAM)* (Bradley et al., 1994) veranschaulicht, bei dem Comic-Männchen ein Kontinuum von einer sehr schwachen bis zu einer sehr starken Erregung darstellen.

2.6 Fragebögen

Zur Erfassung verschiedener Aspekte, die im Folgenden genauer erläutert werden, sollten an bis zu drei Zeitpunkten Fragebögen ausgefüllt werden. Einige Fragebögen

wurden vor Beginn der Messung (t0), direkt vor Beginn der Stimulation (t1) (um aktuelle Situation nach Aufkleben der Elektroden etc. zu erfassen) und direkt nach der Bilderpräsentation (t2) ausgefüllt, andere nur zu Beginn oder zu t1 und t2.

2.6.1 Fragebogen Angaben zur Person

Zur Beschreibung der untersuchten Stichprobe wurden von jedem Patienten Angaben zur Person ermittelt. Erfasst wurden hierbei Geschlecht, Alter, Kopfumfang, Körpergröße und -gewicht, Familienstand, der höchste erreichte Schulabschluss, eine abgeschlossene oder nicht abgeschlossene Berufsausbildung, die derzeitige Tätigkeit und Position, gegebenenfalls das Studienfach und die Händigkeit.

2.6.2 Fragebogen zur Suchtmittelanamnese

Die Suchtmittelanamnese wurde im Interview durch die Versuchsleiterin erfragt. Dabei wurden die Kategorien Nikotinkonsum (angegeben in Anzahl Zigaretten pro Tag), Koffeinkonsum (in Tassen pro Tag) und Drogenkonsum (*ja* oder *nein*) erhoben. In der Kategorie Drogenkonsum wurden bei der Antwort *ja* die Art, Menge und Häufigkeit genauer definiert. In der Kategorie Alkoholkonsum wurde die Alkoholmenge in Standarddrinks pro Woche angegeben. Hierzu wurde die durchschnittliche Trinkmenge für einen durchschnittlichen Wochentag ermittelt und je nach Art des Getränkes die Menge in ml in Standarddrinks umgerechnet und auf eine Woche hochgerechnet. Dabei entsprach 1 Schnaps à 20ml (40% Alkohol)= 8g einem Standarddrink, 1 Bier à 333ml (4,9% Alkohol)= 16,3g zwei Standarddrinks, 1 Bier à 500ml (4,9% Alkohol)= 24,5g drei Standarddrinks, und 1 Glas Wein à 250 ml (12,5% Alkohol)= 31,25g vier Standarddrinks. Diese Werte wurden in eine Tabelle eingetragen und dienten zur Erfassung der durchschnittlichen wöchentlich konsumierten Alkoholmenge.

2.6.3 Allgemeine Depressionsskala (ADS-K)

Die Kurzfassung der *Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K)* in der deutschen Übersetzung des englischen Diagnoseinstruments *Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)* von Radloff (1977) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der Depressivität innerhalb der letzten Woche. Dabei werden emotionale, motivationale, kognitive, somatische und motorische Beschwerden anhand von 15 kurzen Aussagen erfragt. Diese 15 Items werden vom Probanden auf einer vierstufigen

Skala von 0= (selten oder überhaupt nicht), 1= (manchmal), 2= (öfters) bis zu 3= (meistens, die ganze Zeit) beurteilt. Die Erhebung mittels ADS-K diente in unserer Studie der Sicherstellung der Homogenität beider Gruppen bezüglich depressiver Symptome.

2.6.4 Edinburgh Inventory of Handedness

Der *Edinburgh Inventory of Handedness*, ein kurzer Selbstbeurteilungsbogen, im englischen Original von Oldfield (1971), dient der Feststellung, ob bei einem Probanden eine Dominanz der rechten oder linken Hand besteht. Die Probanden sollen hierbei für 10 Items angeben, welche Hand sie überwiegend oder ausschließlich für verschiedene Alltagsaufgaben wie Schreiben, Zähneputzen etc. verwenden. Mit einem Kreuz sind überwiegende Tätigkeiten mit der entsprechenden Hand zu bewerten, bei ausschließlicher Tätigkeit mit einer Hand wird dies mit zwei Kreuzen bewertet. In diese Studie wurden nur Probanden eingeschlossen, die angegeben hatten, überwiegend oder ausschließlich Rechtshänder zu sein.

2.6.5 State-Trait-Anxiety Inventory (STAI-G)

Der *State-Trait-Anxiety Inventory (STAI-G)* ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung von habitueller (Trait) und aktueller Angst (State). Die deutschsprachige Version von Laux; Glanzmann (1981) basiert auf der englischen Originalversion von Spielberger (1970). Das Instrument besteht aus zwei getrennt voneinander zu bearbeitenden Fragebögen mit je 20 Aussagen, die auf einer vierstufigen Skala (1= (fast nie), 2= (manchmal), 3= (oft), 4= (fast immer)) zu bewerten sind. Die Items bestehen aus kurzen Selbstaussagen wie beispielsweise: „Ich neige dazu alles schwer zu nehmen.“ oder „Ich bin glücklich“.

Der *State-Fragebogen (STAI-Q X1 State)* besteht aus zehn positiv und zehn negativ formulierten Items, die den aktuellen Zustand beschreiben. Der *Trait-Fragebogen (STAI-Q X2 Trait)* erfasst das situationsunabhängige Allgemeinbefinden mithilfe 13 negativ formulierter und sieben positiv formulierter Aussagen. Die Werte beider Skalen werden nach Umpolung der Aussagen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, aufaddiert und es ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 20 und 80, wobei ein Score von 20 Angstfreiheit bedeutet und ein Score von 80 eine maximale Angst darstellt.

2.6.6 Craving-Fragebogen

Dieser selbst entwickelte Craving-Fragebogen erfasst die aktuelle Funktion von Alkohol für den Betroffenen. Insbesondere das *reward craving* (Belohnungsverlangen) und das *relief craving* (Erleichterungsverlangen) sollen erfasst werden. Mittels vier Fragen wird die Absichtsplanung zum Alkoholkonsum, die Erwartung einer positiven Wirkung durch den Konsum (*reward craving*), das Erleichtern von Entzugerscheinungen durch Alkohol (*relief craving*) sowie das aktuelle Verlangen nach Alkohol abgefragt. Die Patienten sollten dies jeweils auf einer visuellen Analogskala mit einer Länge von 100 mm mit den Abstufungen „gar nicht“ (0 mm) bis „sehr stark“ (100 mm) beurteilen.

2.6.7 SESA-Fragebogen

Die *Skala zur Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit (SESA)* von Ulrich John et al. (2001) ist ein zuverlässiger und valider Fragebogen (U. John et al., 2003) zur Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit. Dieser Fragebogen orientiert sich an der Definition des Alkoholabhängigkeitssyndroms von G. Edwards et al. (1976), das auch die Grundlage für die Diagnose des Alkoholabhängigkeitssyndrom nach ICD-10 und DSM-V bildet. Mithilfe des Fragebogens kann die quantitative Ausprägung einer Abhängigkeit, das heißt der Schweregrad des Alkoholabhängigkeitssyndroms, anhand von Selbstaussagen ermittelt werden. Die zu bewertenden Items sind in folgende Subskalen eingeteilt: Einengung des Trinkverhaltens, Körperliche Entzugssymptome, Alkoholkonsum zur Vermeidung von Entzugssymptomen, psychische Entzugssymptome (Verlangen nach Alkohol), Toleranzsteigerung, extreme Toleranzsteigerung und Toleranzumkehr. Bewertet werden die Items auf einer fünfstufigen Skala von 0 = (nie), 1 = (seltener als einmal im Monat), 2 = (einmal pro Monat oder öfter), 3 = (einmal pro Woche oder öfter) bis 4 = (täglich). Zudem konnte die Frage nach einem Zeitraum, in dem Abstinenz bestand und ob ein Entzugsmedikament eingenommen wurde, mit (Ja) oder (Nein) bewertet werden. Die Frage nach dem Zeitraum der Abstinenz konnte mit einer freien Angabe in Wochen, Monaten oder Jahren beantwortet werden.

2.6.8 Positive and Negative Affective Schedule (PANAS)

Der *Positive and Negative Affective Schedule (PANAS)* in der deutschen Version von Krohne (1996) (Originalversion von Watson et al. (1988)) ist ein wissenschaftlich viel

verwendetes Instrument zur Erfassung affektiver Zustände. Es handelt sich um einen Fragebogen zur Selbstbeschreibung. Der Fragebogen besteht aus zwei Stimmungsskalen, wobei eine den positiven, die andere den negativen Affekt misst. Dabei werden auf einer fünfstufigen Skala 20 Adjektive, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben, nach ihrer Intensität beurteilt, beispielsweise der Affekt „begeistert“ kann als (ganz wenig/gar nicht) bis zu (äußerst) beurteilt werden. Von den insgesamt 20 Adjektiven sind zehn dem positiven und zehn dem negativen Affekt zugeordnet. Je nach Instruktion kann die Einschätzung sich auf unterschiedlich große Zeiträume beziehen, beispielsweise im letzten Monat, in der letzten Woche oder aktuell. In der vorliegenden Studie sollten die Probanden ihre Stimmung im aktuellen Moment beurteilen. Sie wurden gebeten, den Fragebogen zweimal auszufüllen, einmal vor der Stimulation (t1) und einmal nach der Stimulation (t2), um Stimmungsänderungen durch die Stimulation zu erfassen.

2.7 Neurotargeting Software

In der vorliegenden Untersuchung wurde als Zielregion der linke DLPFC kathodal stimuliert. Da die vorliegende Untersuchung keine Bildgebung zur genauen Lokalisation der Zielregion beinhaltet, wurde zur Lokalisation der Stimulationspunkte das Internationale 10-20-Elektrodensystem zur Hilfe genommen (Jasper, 1958; Klem et al., 1999). Hierbei wurden die Elektrodenpunkte F3 und F4 ausgewählt. Für diese Punkte wurde in vorangegangenen Studien bestätigt, dass sie das Areal des DLPFC abbilden (Herwig et al., 2003; Rossi et al., 2001). Zur Überprüfung, ob mit den genutzten Stimulationspunkten auch effektiv das Areal des DLPFC erreicht wird und die Stromstärke dort ausreichend ist, wurde mit dem Programm *Explore Program Soterix medical Inc.*, New York/USA eine Darstellung erzeugt (vgl. Abbildung 2). Hiermit kann man den Stromfluss bei tDC-Stimulation über verschiedenen Hirnarealen überprüfen. Übereinstimmend mit den in einer Studie von Hayashi et al. (2013) genutzten und darin mittels fMRT-Bildgebung überprüften MNI-Punkte konnten wir überprüfen, dass unsere Stimulationspunkte weitgehend den schon in der Bildgebung bezeugten Koordinaten entsprechen. Somit konnte sichergestellt werden, dass das mit der Stimulation intendierte Hirnareal des DLPFC auch erreicht wurde.

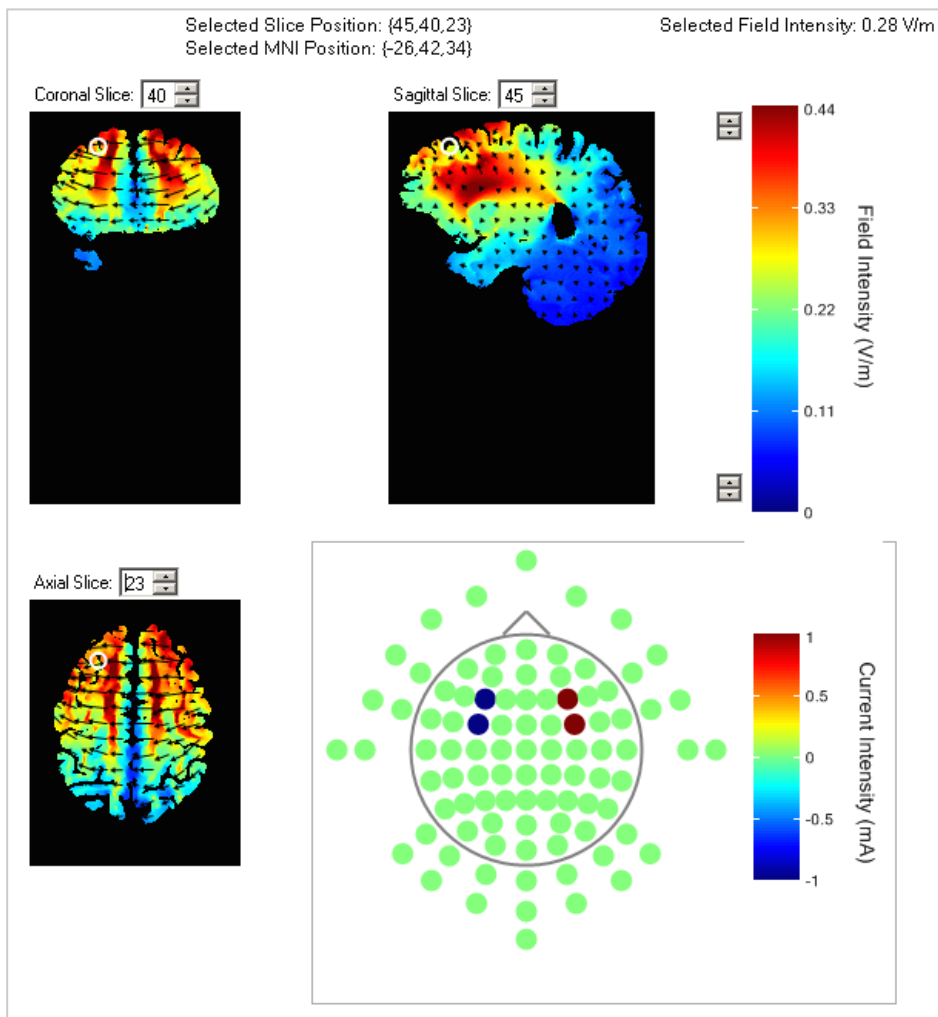


Abbildung 2: Überprüfung des Stimulationsortes mittels Neurotargeting Software

Darstellung der stimulierten Hirnareale anhand der MNI-Position mit dem Programm *Explore Program Soterix medical Inc.*, New York/USA. Zu sehen ist der maximale Stromfluss bei Stimulation über dem DLPFC an den Elektrodenpunkten F3 und F4 (nach dem Internationalen 10-20-Elektrodensystem). Die MNI-Position entspricht weitestgehend der in der Studie von Hayashi et al. (2013) verwendeten Koordinaten. MNI-System= dreidimensionales System eines Standard-Gehirns anhand von MRT, entwickelt vom Montreal Neurological Institute. Eigene Darstellung mithilfe des o.g. Programms.

2.8 Studienpopulation

In diesem Abschnitt erfolgt die Klärung der Ein-und Ausschlusskriterien der Studie und eine Beschreibung der Stichprobe.

2.8.1 Ein-und Ausschlusskriterien der Studie

Insgesamt wurde eine Stichprobe von 42 Probanden in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie untersucht, in die Studie eingeschlossen wurden 30

Material und Methoden

Probanden, 19 Männer (Alter $M = 46.05$, $SD = 9.25$ Jahre) und 11 Frauen (Alter $M = 44.82$, $SD = 9.3$ Jahre). Die Durchführung der Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und steht im Einklang mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki (World-Medical-Association, 2013). Alle Probanden waren stationäre Patienten der Suchtstation dieser Klinik und erfüllten die Kriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag von allen Probanden vor. Die Rekrutierung erfolgte durch die Versuchsleiterin während des stationären Aufenthalts anhand der in Tabelle 1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Besonders wichtig bei der Rekrutierung war, dass die Patienten die körperliche Entgiftung abgeschlossen hatten und insbesondere keine Entzugsmedikamente wie beispielsweise Distranerin oder Benzodiazepine erhielten, da diese die Messung beeinträchtigen könnten. Die Messung erfolgte binnen sieben Tagen nach Abschluss der körperlichen Entgiftung.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien laut Studienprotokoll

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Männliche und weibliche Patienten	1. Schwangere oder Patientinnen in der Stillzeit
2. 18-60 Jahre	2. Tinnitus
3. Alkoholabhängigkeit (ICD 10: F10.2)	3. Schlaganfall
4. Abgeschlossene körperliche Entgiftung (aktuell kein Distranerin oder andere Entzugsmedikamente)	4. Herzinfarkt (in den letzten 3 Monaten)
5. Rechtshändigkeit	5. Schädelhirnverletzungen
6. Schriftliche informierte Einverständniserklärung	6. Kopfoperationen
	7. Patienten mit Epilepsie
	8. Patienten mit starker Platzangst
	9. Patienten mit einem Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat, Aneurysma-Clips oder -Coils oder anderen Metallteilen im Kopf (außer im Mund)

Zusätzlich wurden noch Umstände, die nach Meinung des Stationsarztes oder des Versuchsleiters gegen eine Teilnahme an der Studie sprachen, berücksichtigt. Zudem wurden Patienten mit schwerer Enzephalopathie oder schweren kognitiven Defiziten ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten, die Benzodiazepine einnahmen oder an einer Benzodiazepin-Abhängigkeit erkrankt waren, sowie psychisch instabile

Patienten exkludiert. Auch Patienten mit Migräne, starker Schwerhörigkeit, nach größeren Operationen im HNO-Bereich, mit dermatologischen Erkrankungen im Kopfbereich und Patienten mit schlechten Deutschkenntnissen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.8.2 Stichprobe

Zwölf der initial 42 rekrutierten Probanden zeigten entweder unvollständige Messergebnisse, weniger als zwei valide Startle Responses oder zu viele Nullresponses und wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. So konnten 30 Probanden in die Auswertung aufgenommen werden, davon 19 Männer ($M = 46.05$, $SD = 9.25$ Jahre) und 11 Frauen ($M = 44.82$, $SD = 9.3$ Jahre).

Es erfolgte eine randomisierte, doppelverblindete Einteilung in 2 Gruppen, eine Stimulationsgruppe (Verum) und eine nicht stimulierte Gruppe (Sham). Eine Übersicht zeigt Tabelle 2. Die Auswertung ergab eine Verteilung von 15 Personen (11 männlich ($M=49.09$, $SD=9.3$ Jahre), 4 weiblich ($M=46.5$, $SD=10.88$ Jahre)) in der Sham-Gruppe und 15 (8 männlich ($M=41.88$, $SD=6.94$ Jahre), 7 weiblich ($M=43.86$, $SD = 9.06$ Jahre)) in der Verum-Gruppe. Die Stichprobe war gleichverteilt bezüglich Alter ($t(28) = 1.74$; $p = .09$) und Geschlecht ($\chi^2 = 1.29$; $p = .26$) zwischen den Interventionsgruppen.

Bei jeder Versuchsperson in der Sham-Gruppe (100%) und bei 86.7% (13 Personen) der Verum-Gruppe waren mindestens eine oder mehrere Nebendiagnosen bekannt. Eine Nebendiagnose bestand bei 93.3% in der Sham-Gruppe und bei 80% in der Verum-Gruppe, 2 Nebendiagnosen bei 0% in der Sham und 6.7% in der Verum-Gruppe, 3 Nebendiagnosen bei 6.7% in der Sham-Gruppe und 0% in der Verum-Gruppe. Als Nebendiagnosen zählten affektive Erkrankungen (unipolare Depressionen, Bipolare Erkrankungen), schizophrene und schizoaffektive Erkrankungen, ADHS, Substanzmissbrauch (neben Alkohol), Essstörungen und Persönlichkeitsstörungen.

Zudem wurden regelmäßig eingenommene Psychopharmaka erfasst, diese wurden grob in drei Substanzklassen unterteilt: Antidepressiva, Antipsychotika und Antikonvulsiva. Es wurden in beiden Gruppen je 60% der Patienten mit Medikamenten behandelt, dabei bekam jeder Patient, der überhaupt behandelt wurde auch ein Antidepressivum. Mit Antipsychotika wurden nur 13.3% (Sham) bzw. 33.3% (Verum)

Material und Methoden

behandelt, nur eine Person (6.7%) in der Sham-Gruppe und keine in der Verum-Gruppe wurden mit einem Antikonvulsivum behandelt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Basisdaten

		Sham (n=15)	Verum (n=15)		
		M±SD bzw. n(%)	M±SD bzw. n(%)	t (df=28)	p
Geschlecht	männlich	11	8	$\chi^2=1.29$.26
	weiblich	4	7		
Alter (Jahre)		48.40±9.77	42.80±7.77	1.74	.09
Alkohol (in g pro Woche)		188.87±100.28	217.73±133.69	0.67	.51
Nikotin	Raucher	10 (66.7)	14 (93.3)	1.89	.70
	Zigaretten pro Tag	15.1±5.85	18.43±11.15		
Medikation	Medikamente	9 (60)	9 (60)		
	Antidepressiva	9 (60)	9 (60)		
	Antipsychotika	2 (13.3)	5 (33.3)		
	Antikonvulsiva	1 (6.7)	0 (0)		
Nebendiagnosen, n(%)	0	0 (0)	2 (13.3)		
	1	14 (93.3)	12 (80.0)		
	2	0 (0)	1 (6.7)		
	3	1 (6.7)	0 (0)		
SESA		47.51±19.97	54.32±20.17	0.911	.37
ADSK		19.27±7.33	17.00±10.78	0.673	.506
Rating positive Bilder		3.12±1.99	4.11±1.68	1.46	.157
Rating neutrale Bilder		1.55±0.67	2.04±0.69	1.93	.064
Rating negative Bilder		5.03±2.12	6.55±1.89	2.05	.05
Rating Alkohol-Bilder		2.94±2.05	3.49±2.67	0.63	.54
positiver Affekt		2.36±4.29	3.69±5.09	0.74	.47
negativer Affekt		3.00±4.43	1.69±4.50	2.68	.013
VAS 1		0.13±4.24	13.6±34.62	1.495	.146
VAS 2		5.33±17.00	10.2±25.20	0.62	.54
VAS 3		10.25±23.60	10.18±31.14	0.006	.995
VAS 4		1.00±5.81	8.47±25.68	1.39	.183

Anmerkung: Dargestellt sind die erhobenen Basisdaten, unterteilt in Sham-Gruppe und Verum-Gruppe. Mittelwert (*M*), Standardabweichung (*SD*), Freiheitsgrade (*df*), *t*- und *p*-Wert. Für das Geschlecht wurde ein *Chi*²-Test gerechnet. SESA= Skala zur Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit; ADSK= Allgemeine Depressionsskala; VAS= Visuelle Analogskala (zur Erfassung des subjektiven Cravings).

Weitere erhobene Daten bezüglich Familienstand, Schulbildung und Berufsausbildung sind in Tabelle 10 im Anhang genauer dargestellt. Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Aufgrund der Randomisierung kann nicht von systematischen Verzerrungen ausgegangen werden.

2.9 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm *SPSS Statistics* (Version 22) der Firma IBM (BM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Zur Analyse der Stimulationseffekte wurden Sham- und Verum-Gruppen hinsichtlich der erhobenen Baseline-Daten, der alkohol-relevanten Geschichte, der Medikation und Nebendiagnosen verglichen. Für diesen Vergleich wurden *t*-Tests durchgeführt.

T-Tests für unabhängige Stichproben wurden angewendet für Analysen des subjektiven Affekts, der Ängstlichkeit, des subjektiven Cravings, des Arousal-Ratings und der emotionalen Startle Modulation. Für die emotionale Startle Modulation und für das subjektive Bilder-Rating wurden *t*-Tests durchgeführt. Sowohl für die Reduktion im subjektiven Cravings als auch für die Gruppen-Differenzen des Startle für Alkohol-Reize wurden einseitige *t*-Tests verwendet, für alle anderen Analysen wurden zweiseitige *t*-Tests verwendet.

Um Veränderungen des subjektiven Cravings mit anderen Studien vergleichen zu können, wurden für die vier Subkategorien des subjektiven Cravings Effektgrößen (Cohen's *d*) berechnet.

Für die Auswertung des subjektiven Bilder-Ratings und des subjektiven Affekts wurden Varianzanalysen (*ANOVA*) und *Post hoc*-Tests durchgeführt. Fehlende Werte der Fragebögen wurden ersetzt durch den Mittelwert der Skala der jeweiligen Person. Es wurden Gruppenvergleiche für die Stimulationsgruppe gerechnet. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde jedoch keine weitere Unterteilung in Männer und Frauen vorgenommen. In der vorliegenden Untersuchung wurden Ergebnisse mit $p < .05$ (*) als signifikant angesehen, als hoch signifikant galten Ergebnisse mit $p < .01$ (**).

3 ERGEBNISSE

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse dieser Studie dargestellt. Zunächst wurde die Modulation der Startle Amplitude bei Alkoholbildern analysiert, dann der Effekt der tDCS-Intervention betrachtet. Nachfolgend wurden subjektive Craving-Fragebögen und das Arousal-Bilder-Rating analysiert. Zudem erfolgte begleitend die Erfassung des Affekts und der Ängstlichkeit.

Ein Vergleich der Ergebnisse mit den Arbeitshypothesen erfolgt dann im Kapitel Diskussion.

3.1 Emotionale Startle Modulation

In einer Population von alkoholabhängigen Patienten wurde die emotionale Antwort („Cue-Reaktivität“) auf positive, neutrale, negative und alkoholische Reize untersucht und anhand der t-Wert-normierten Startle-Amplitude gemessen.

Betrachtet wurde hier zunächst, wie sich allgemein die Verarbeitung emotionaler Bilder in einer Population von alkoholabhängigen Patienten verhält und insbesondere wie die Verarbeitung von Alkohol-Bildern in diesem Kontext zu sehen ist. Bei Betrachtung der nicht-stimulierten Sham-Gruppe zeigte sich eine Zunahme der mittleren Startle-Amplituden von positiven über neutrale zu Alkohol-Bildern und negativen Bildern (vergleiche Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittlere Startle-Amplituden nach Gruppen und

Bilderkategorie		<i>M</i>	<i>SD</i>
positiv	Sham	46.91	4.17
	Verum	47.52	4.58
neutral	Sham	48.70	3.02
	Verum	47.81	3.77
negativ	Sham	52.36	4.52
	Verum	51.27	4.78
Alkohol	Sham	49.67	4.52
	Verum	52.40	4.16

Anmerkung: Dargestellt sind die mittleren Amplituden des Startle-Tests je für die Bilderkategorien, aufgeteilt nach Sham- und Verum-Gruppe. *M*=Mittelwert; *SD*=Standardabweichung.

Ergebnisse

Bei Vergleich der Startle Modulation zwischen den emotionalen Kategorien (positiv, neutral und negativ) für die gesamten Probanden zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Emotion ($F[2.56]= 9.4, p < .001$), aber kein Interaktionseffekt mit der tDC-Stimulation ($F[2.56]= 0.4, p = .71$). Post hoc-Test zeigten, dass die Amplituden von negativen Reizen ($M = 51.8 \pm 4.6$) signifikant höher waren im Vergleich zu neutralen ($t(29) = 3.2, p < .01; M = 48.3 \pm 3.4$) und positiven Stimuli ($t(29) = 4.22, p < .001; M = 47.2 \pm 4.3$).

Bezüglich der emotionalen Startle Modulation von Alkohol-Reizen ergaben Post hoc-Tests einen signifikanten Unterschied zu positiven ($t(29) = 2.85, p < .01$) und neutralen ($t(29) = 2.56, p < .05$) Reizen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen negativen Bildern und Alkohol-Bildern ($t(29) = .58, p = .57$). Dies zeigt eine ähnliche emotionale Startle Modulation von Alkohol-Reizen und negativen Reizen.

Tabelle 4: Vergleich der Startle-Amplituden der Bilderkategorien Emotionen

	Bilderkategorien	$M \pm SD$	$t (df=29)$	p (2-seitig)
Paar 1	positiv- neutral	1.04±6.03	0.94	.354
Paar 2	positiv- negativ	4.60±5.97	4.22	<.001***
Paar 3	positiv- Alkohol	3.82±7.34	2.85	.008**
Paar 4	negativ- Alkohol	0.78±7.40	0.58	.567
Paar 5	negativ- neutral	3.56±6.10	3.2	.003**
Paar 6	neutral- Alkohol	2.78±5.94	2.56	.016*

Anmerkung: Dargestellt sind die Ergebnisse der post-hoc t -Tests, es wurden jeweils Emotionen (positiv, neutral, negativ und Alkohol) paarweise verglichen. Es sind die Differenzen der Mittelwerte (M) der verglichenen Bilderkategorien mit Standardabweichung (SD), sowohl als auch die Freiheitsgrade (df) und die p -Werte aufgeführt. Das Signifikanzniveau ist jeweils mit Sternchen (*) dargestellt, $p < .05^*$, $p < .01^{**}$, $p < .001^{***}$.

Ergebnisse

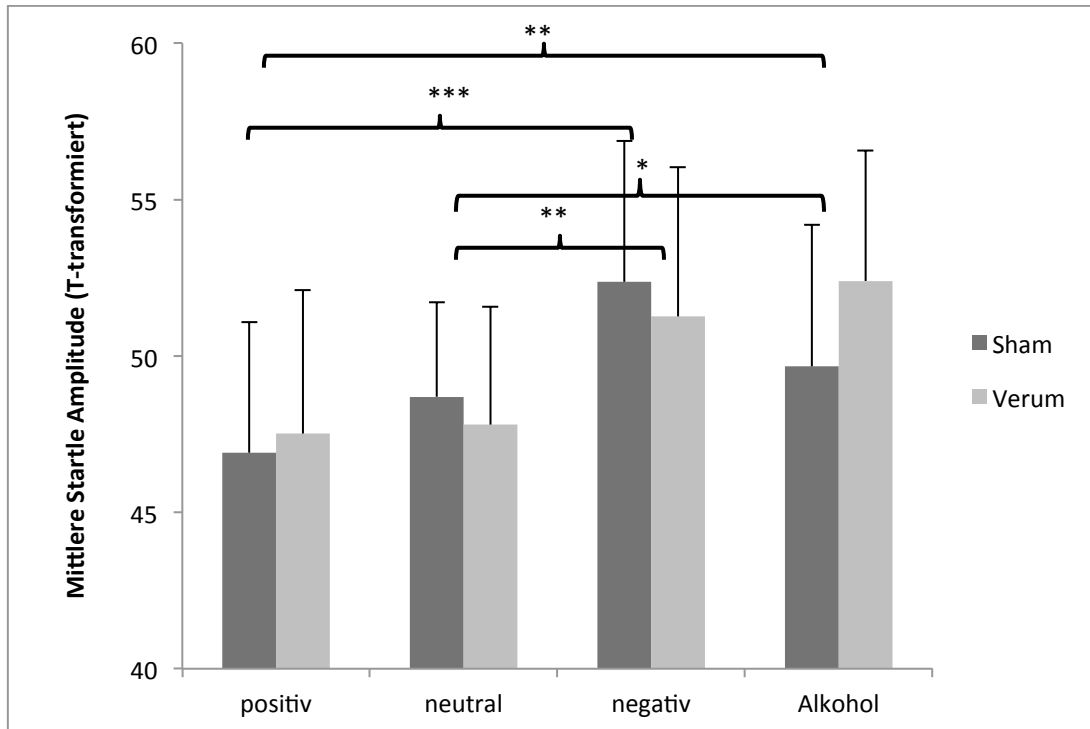


Abbildung 3: emotionale Startle Modulation

Dargestellt sind die mittleren Startle-Amplituden (nach T-Transformierung) für die vier Bilderkategorien positiv, neutral, negativ und Alkohol, aufgeteilt in Sham-Gruppe (dunkelgrau) und Verum-Gruppe (hellgrau). Mit den Fehlerbalken ist die jeweilige Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau ist jeweils mit Sternchen (*) dargestellt, $p < .05^*$, $p < .01^{**}$, $p < .001^{***}$.

3.2 Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Modulation

Zur Untersuchung des Effekts der transkraniellen Gleichstromstimulation auf den Startle Response wurden die zwei Gruppen Sham und Verum verglichen.

Die mittlere Startle-Amplitude in der Bilderkategorie Alkohol war in der Verum-Gruppe ($M = 52.4 \pm 4.2$) höher als in der Sham-Gruppe ($M = 49.67 \pm 4.5$) (vgl. Tabelle 3). Im t -Test zeigte sich ein signifikanter Effekt der tDCS-Intervention auf die mittlere Startle-Amplitude bezüglich Alkohol-Bildern ($t(29) = 1.72, p < .05$) zwischen den Gruppen in Richtung einer Erhöhung der Startle-Amplitude durch die Intervention.

Für die anderen Bilder-Kategorien positiv, neutral und negativ zeigte sich kein signifikanter Effekt der Intervention auf die mittlere Startle Amplitude ($p > .1$) (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Modulation

	<i>t</i> (df=27)	<i>p</i>
positive Bilder	0.38	.353
neutrale Bilder	0.71	.241
negative Bilder	0.64	.262
Alkohol-Bilder	1.72	.048 *

Anmerkung: Dargestellt sind die Ergebnisse eines *t*-Tests (*t*- und *p*-Wert) mit Vergleich der beiden Gruppen Sham und Verum bezüglich der Bilderkategorien. *Df*= Freiheitsgrade. Signifikante Werte sind mit einem Sternchen (*) versehen.

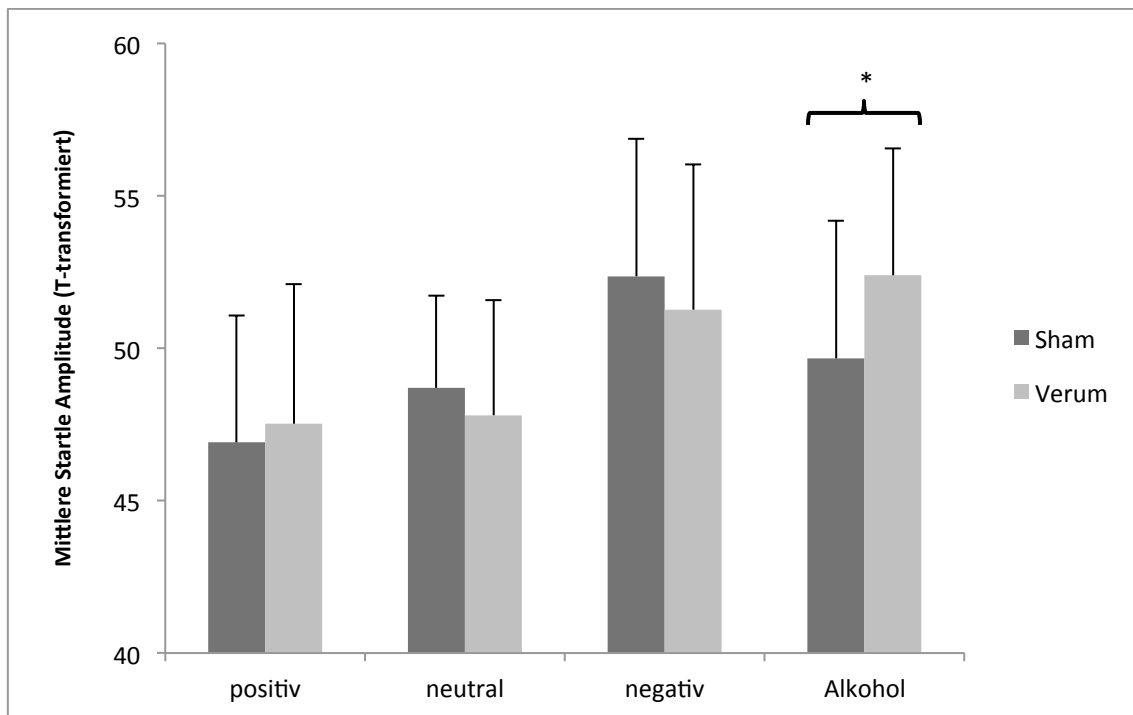


Abbildung 4: Effekt der Intervention (tDCS) auf die emotionale Startle Modulation

Dargestellt sind die mittleren Startle-Amplituden (nach *T*-Transformierung) für die vier Bilderkategorien positiv, neutral, negativ und Alkohol, aufgeteilt in Sham-Gruppe (dunkelgrau) und Verum-Gruppe (hellgrau). Mit den Fehlerbalken ist die jeweilige Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau ist mit Sternchen (*) dargestellt, $p < .05^*$.

3.3 Effekt der Intervention (tDCS) auf das subjektive Craving

Das subjektive Craving wurde vor und nach der Stimulation mittels eines Craving-Fragebogens mit einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Untersucht wurde der Effekt der Intervention auf das subjektive Craving. Wir betrachteten hier die Unterschiede in der VAS vor und nach der Stimulation in den vier Kategorien „Absicht zu trinken“, „Erwartung einer positiven Wirkung“, „Erleichterung von

Ergebnisse

Entzugserscheinungen“ und „Verlangen nach Alkohol“. Verglichen wurden hier die beiden Gruppen Sham und Verum, es wurde mit der Differenz der Messzeitpunkte (t2-t1) gerechnet.

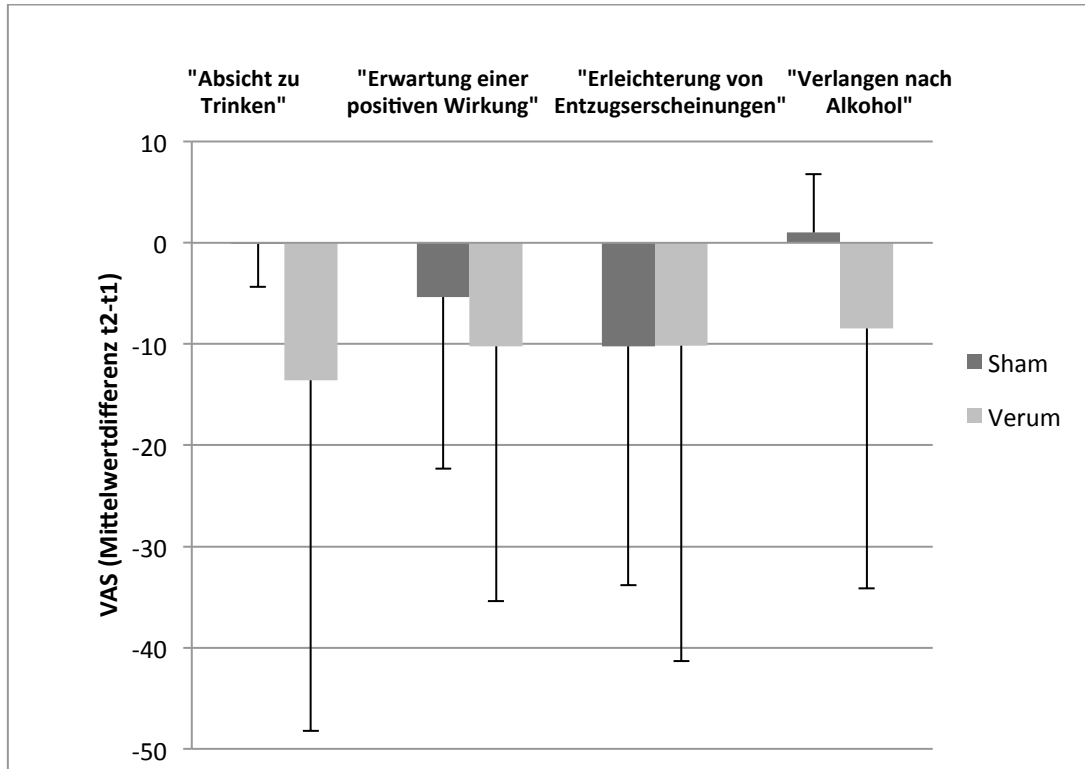


Abbildung 5: Vergleich beider Gruppen bezüglich der Unterschiede im subjektiven Craving vor/nach Intervention

Dargestellt sind die Differenzen der Mittelwerte des subjektiven Cravings von Zeitpunkt t2 und Zeitpunkt t1 (t1 vor und t2 nach der Intervention). VAS = visuelle Analogskala, 0-100mm. Unterteilt in die Gruppen Sham und Verum. Dargestellt sind die 4 Kategorien „Absicht zu trinken“, „Erwartung einer positiven Wirkung“, „Erleichterung von Entzugserscheinungen“ und „Verlangen nach Alkohol“. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

Im *t*-Test zeigten sich nach Verum-Stimulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, aber eine Tendenz für reduziertes Craving in den Subskalen „Absicht zu trinken“ ($t(14) = 1.50, p = .078$) und „Verlangen nach Alkohol“ ($t(28) = 1.39, p = .09$) nach Stimulation. Analysen für die Kategorien „Erwartung einer positiven Wirkung“ und „Erleichterung von Entzugserscheinungen“ zeigten weder einen signifikanten Effekt noch eine Tendenz einer Veränderung des subjektiven Cravings nach Stimulation.

Zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden post hoc Effektgrößen (Cohen's *d*) berechnet. Hierbei fand sich für die Kategorie „Absicht zu trinken“ eine Effektgröße von $d = 0.55$, in der Subskala „Verlangen nach Alkohol“ eine Effektgröße

Ergebnisse

von $d = 0.51$, was jeweils einem mittleren Effekt entspricht (Cohen, 1977). Für die Kategorien „Erwartung einer positiven Wirkung“ betrug die Effektgröße $d = 0.23$, entsprechend eines niedrigen Effektes und für die Kategorie „Erleichterung von Entzugserscheinungen“ $d = 0.003$, dies entspricht quasi einem Nulleffekt.

Tabelle 6: Veränderungen im subjektiven Craving

VAS (t2-t1)		$M \pm SD$	$t (df)$	p	d
VAS 1 „Absicht zu trinken“	Sham	-0.13 ± 4.24	1.50 (df=14)	.078	0.55
	Verum	-13.60 ± 34.62			
VAS 2 „Erwartung einer positiven Wirkung“	Sham	-5.33 ± 17.00	0.62 (df=28)	.27	0.23
	Verum	-10.20 ± 25.20			
VAS 3 „Erleichterung von Entzugserscheinungen“	Sham	-10.25 ± 23.60	0.006 (df=21)	.496	0.003
	Verum	-10.18 ± 31.14			
VAS 4 „Verlangen nach Alkohol“	Sham	1.00 ± 5.81	1.39 (df=15)	.09	0.51
	Verum	-8.47 ± 25.68			

Anmerkung: Dargestellt sind die Differenzen des Mittelwerts (M), die Standardabweichung (SD) und die Ergebnisse des einseitigen t -Tests für die vier Subskalen des subjektiven Cravings. Zudem sind noch die Effektgrößen (Cohen's d) dargestellt. Teilweise zeigte der Levene-Test keine Varianzhomogenität, in diesem Fall erfolgte eine Korrektur der Freiheitsgrade. Die jeweiligen Freiheitsgrade (df) sind in Klammern hinter dem t -Wert dargestellt.

3.4 Arousal-Rating

Im Anschluss an die Bilderpräsentation wurden die Probanden gebeten, die gezeigten Bilder nach ihrer emotionalen Erregung auf einer Skala von 1 = „sehr ruhig“ bis 9 = „sehr aufregend“ zu bewerten. Es wurden beide Gruppen hinsichtlich ihres Arousal im Bezug auf positive, neutrale, negative und Alkohol-Bilder verglichen.

Für das subjektive Arousal-Rating der Bilder fand sich ein signifikanter Haupteffekt für Emotionen ($F[3,84] = 28.0$, $p < .001$) und ein signifikanter Haupteffekt für die Stimulationsgruppe ($F[1,28] = 4.3$, $p < .05$), aber kein Interaktionseffekt ($F[3,84] = 1.0$, $p = .38$). Der Haupteffekt für die Stimulationsgruppe kann durch höhere Ratings in der Verum-Gruppe ($M = 4.05$) verglichen mit der Sham-Gruppe ($M = 3.2$) erklärt werden.

Post hoc-Tests für Emotionen zeigten signifikante Unterschiede für die Kategorien Alkohol und neutrale Bilder ($t[29] = 3.8$, $p = .001$), für Alkohol- und negative Bilder ($t[29] = 4.8$, $p < .001$), für positive und neutrale Bilder ($t[29] = 5.21$, $p < .001$) und für negative und neutrale Bilder ($t[29] = 9.84$, $p < .001$). Keine signifikanten Unterschiede

Ergebnisse

wurden für Alkohol-Bilder und positive Bilder gefunden ($t[29] = .93, p = .36$). Dies zeigt auf, dass Alkohol-Bilder von den Probanden im subjektiven Bilder-Rating wie positive Bilder wahrgenommen wurden.

Tabelle 7: Arousal-Rating nach Bilderpaaren

	Bilderkategorien	$M \pm SD$	$t (df=29)$	p
Paar 1	positiv-neutral	1.90±2.00	5.21	< .001***
Paar 2	negativ-neutral	3.87±2.16	9.84	< .001***
Paar 3	positiv-Alkohol	0.44±2.58	0.93	.362
Paar 4	negativ-Alkohol	2.41±2.75	4.8	< .001***
Paar 5	neutral-Alkohol	1.46±2.11	3.8	.001**

Anmerkung: Dargestellt sind die Ergebnisse der Post-hoc-Tests für Emotionen, jeweils t-Tests für paarweise Emotionen (p - und t -Werte). Die Mittelwerte (M) sind jeweils die Differenzen der Mittelwerte der Emotionen-Kategorien. SD = Standardabweichung. Das Signifikanzniveau ist mit Sternchen (*) dargestellt, $p < .05^*$, $p < .01^{**}$, $p < .001^{***}$.

Bezüglich des Effekts der tDCS-Intervention ergaben sich keine Signifikanzen für das subjektive Bilderrating für Alkoholbilder ($t(27) = 0.63, p = .54$), positive ($t(27) = 1.46, p = .16$), neutrale ($t(27) = 1.93, p = .06$) und negative ($t(27) = 2.05, p = .05$) Bilder. Dies ist in Tabelle 8 genauer dargestellt.

Tabelle 8: Effekt der Intervention im Arousal-Rating

	$t (df=27)$	p
Rating positive Bilder	1.456	.157
Rating neutrale Bilder	1.929	.064
Rating negative Bilder	2.048	.05
Rating Alkohol Bilder	0.627	.536

Anmerkung: Dargestellt ist das Ergebnis eines t-Test (t - und p -Werte) des Bilderratings mit Vergleich der zwei Gruppen Sham und Verum. Df = Freiheitsgrade.

Ergebnisse

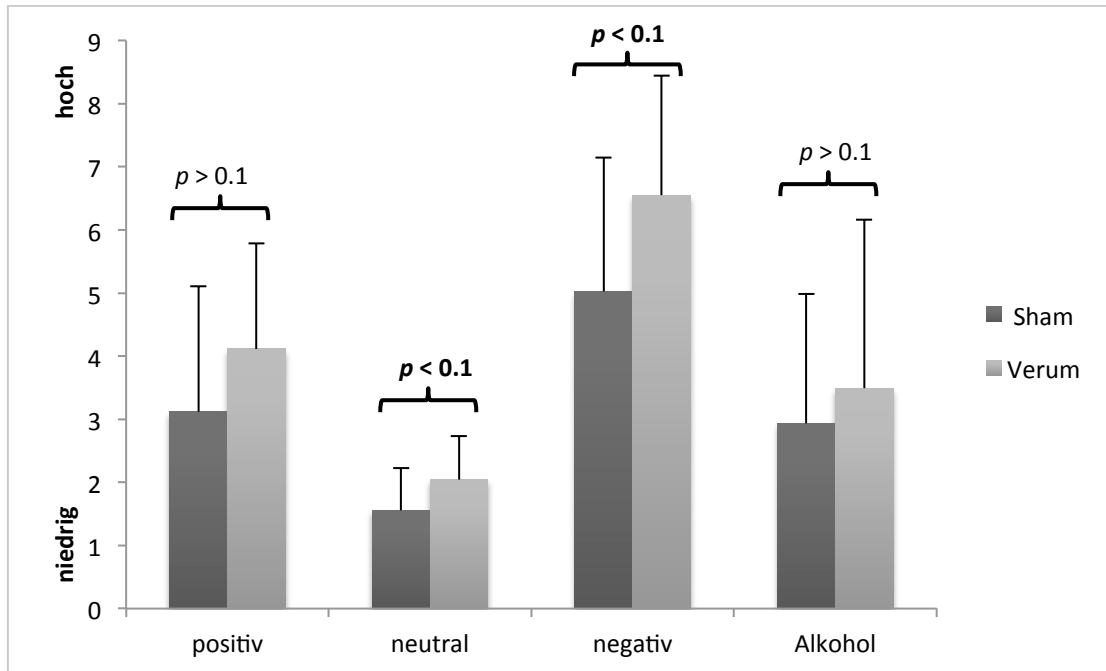


Abbildung 6: Vergleich der Stimulationsgruppen im Arousal-Rating

Dargestellt sind die Mittelwerte des Arousal-Ratings (auf einer Skala von 1 (niedrig) - 9 (hoch)) für die vier Bilder-Kategorien positiv, neutral, negativ und Alkohol, aufgeteilt nach Sham- und Verum-Gruppe. Über der geschweiften Klammer sind die p -Werte des t -Tests dargestellt.

3.5 Veränderungen des subjektiven Affekts (PANAS)

Begleitend zur Messung des Startle wurden Veränderungen im positiven und negativen Affekt mit dem PANAS-Fragebogen erfasst. Für die Skala positiver Affekt fanden wir einen Haupteffekt Zeitpunkt ($F[1,28] = 9.6, p < .01$), aber keinen Interaktionseffekt Zeitpunkt*Stimulationsgruppe ($F[1,28] = 0.24, p = .63$). Für die Skala negativer Affekt zeigte sich keine Signifikanz für den Haupteffekt Zeitpunkt ($F[1,28] = 0.91, p = .35$), aber eine Tendenz für einen signifikanten Interaktionseffekt Zeitpunkt*Stimulationsgruppe ($F[1,28] = 3.33, p = .08$). Post hoc-Tests ergaben, dass die Sham-Gruppe einen signifikanten Rückgang im negativen Affekt ($t(14) = 2.2, p < .05$) zeigte, während die Verum-Gruppe keine signifikanten Veränderungen vor und nach dem Experiment aufwies ($t(14) = 0.6, p = .58$). Die Mittelwertunterschiede sowohl für die Kategorien positiver als auch negativer Affekt sind in Abbildung 8 graphisch veranschaulicht.

Ergebnisse

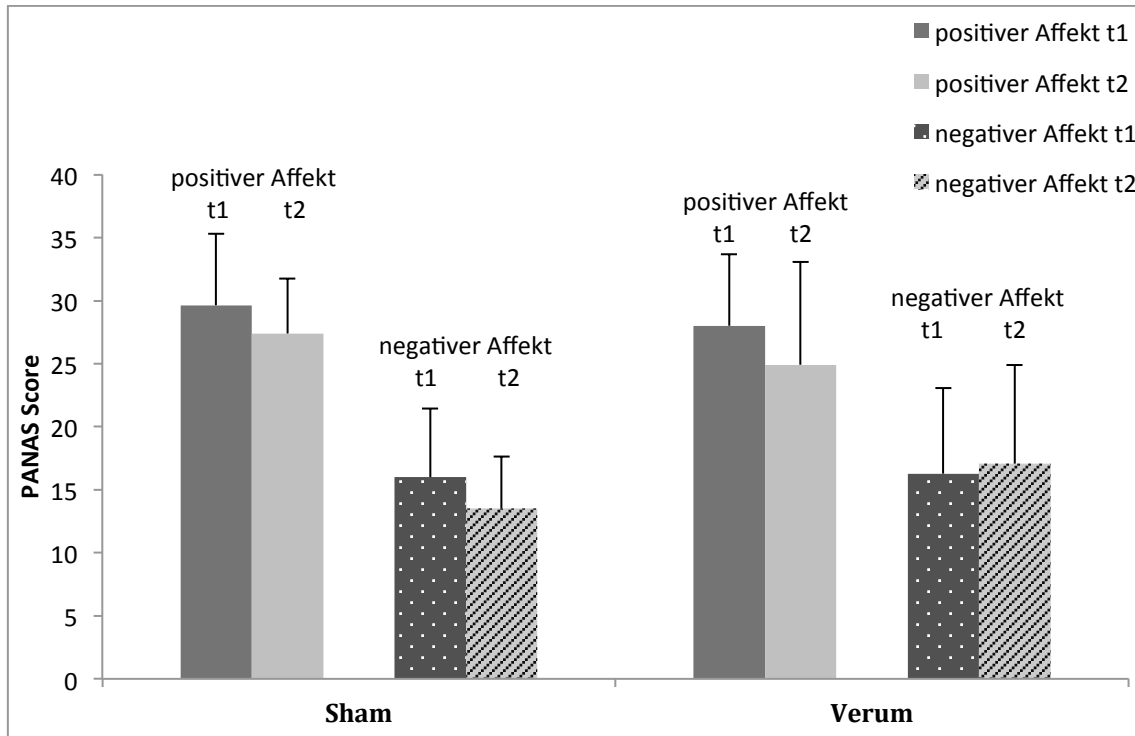


Abbildung 7: Subjektiver Affekt (PANAS Score)

Dargestellt ist der subjektive Affekt gemessen mit dem PANAS-Score. Unterteilt wurde in die Gruppen Sham und Verum. Es wurde der mittlere Score für den positiven und negativen Affekt jeweils zu den Zeitpunkten t1 und t2 graphisch dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung.

3.6 Situationsabhängige Angst (STAI)

Zudem wurden auch Veränderungen der situationsabhängigen Angst (State) mittels des Fragebogens STAI X1 (State) erfasst. Die Mittelwertsunterschiede sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Es wurde untersucht, ob Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, die durch die Stimulation bedingt sind. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Sham und Verum ($t(25) = 0.96; p = .345$). In der ANOVA mit Messwiederholung ergab sich kein signifikanter Effekt für die Zeit in der Sham-Gruppe ($(F[1,14] = 0.002, p = .962)$) und ebenso in der Verum-Gruppe ($(F[1,11] = 0.98, p = .344)$).

Ergebnisse

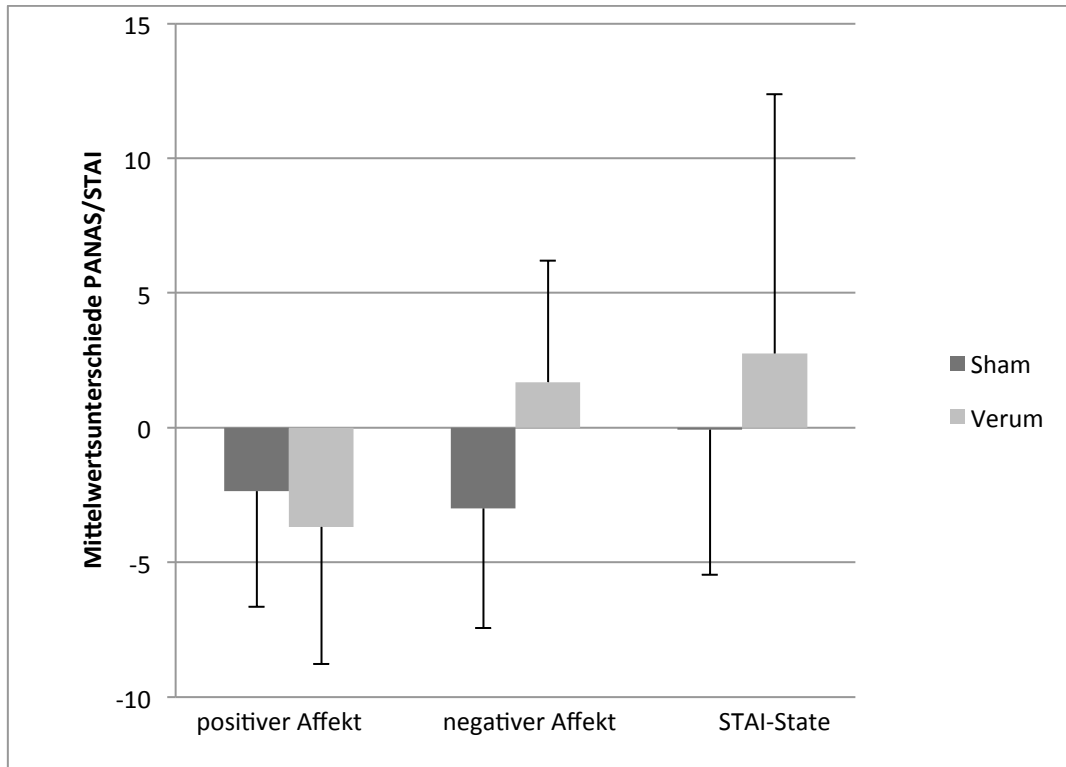


Abbildung 8: Veränderung des subjektiven Affekts (PANAS) und der Angst (STAI)

Dargestellt sind die Mittelwertsunterschiede im PANAS-Score der Zeitpunkte t2-t1 aufgeteilt in positiven und negativen Affekt und der Angst (STAI). Verglichen wurden die Gruppen Sham und Verum. Die Fehlerbalken veranschaulichen die Standardabweichung.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die emotionale Startle-Modulation zeigten sich signifikante Effekte der Bilderkategorie auf die Startle-Modulation. In der Sham-Gruppe war die Startle Amplitude von Alkohol-Bildern höher im Vergleich zu positiven und neutralen Bildern aber geringer als die Amplitude negativer Bilder. Die emotionale Verarbeitung von Alkohol-Reizen zeigte keinen signifikanten Unterschied zu negativen Reizen im Startle Test, sodass die Modulation von Alkohol-Cues ähnlich wie die negativer Reize zu sehen ist. Für den Effekt der Intervention (tDCS) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Sham- und Verum-Gruppe, die Verum-Gruppe zeigte signifikant erhöhte Startle-Amplituden, was hinweisend für eine negativere Verarbeitung alkoholischer Reize durch die Intervention ist. Bezüglich des subjektiven Cravings fanden sich Tendenzen in zwei Subskalen für eine stärkere Reduktion des subjektiven Cravings nach tDC-Stimulation.

Ergebnisse

Im subjektiven Bilder-Rating wurden die Kategorien Emotionen signifikant unterschiedlich bewertet. Für die Kategorie Alkohol-Bilder fand sich im subjektiven Arousal-Rating eine ähnliche Bewertung wie die positiver Bilder.

4 DISKUSSION

In diesem Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse anhand der aufgestellten Hypothesen diskutiert und nachfolgend die Methode mit Stärken und Limitationen erläutert und ein Ausblick gegeben.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Emotionale Startle Modulation

H1: In einer Population von alkoholabhängigen Patienten wirken Alkoholbilder appetitiv. Die Verarbeitung von Alkoholbildern ist ähnlich wie die positiver Bilder und unterschiedlich zu negativen Bildern.

Zur Testung der ersten Hypothese wurde die emotionale Antwort („Cue-Reaktivität“) auf positive, neutrale, negative und Alkohol-Bilder anhand der Startle-Amplitude gemessen. Die allgemeine Verarbeitung emotionaler Bilder zeigte bei der nicht-stimulierten Gruppe eine Zunahme der Startle-Amplitude von positiven über neutrale zu negativen Bildern. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, die den linearen Valenzeffekt mit einem Anstieg der Startle-Amplitude von positiven zu neutralen hin zu negativen Bildern bei Erwachsenen belegten (P. J. Lang et al., 1990). Die Startle Amplitude für emotionale Stimuli war, wie in der Literatur erwartet (Mucha et al., 2000), erhöht für negative Stimuli im Vergleich zu positiven und neutralen Stimuli. Eine Abschwächung der Startle-Amplitude von positiven Stimuli im Vergleich zu neutralen Stimuli konnte nicht gezeigt werden. Es könnte sein, dass die Valenz unserer positiven Stimuli nicht angenehm/positiv und erregend genug war um eine emotionale Startle Modulation in Form einer Abschwächung der Startle-Amplitude zu sehen. Auf der anderen Seite könnte dies auch durch unsere Stichprobe alkoholabhängiger Patienten verursacht sein. Jedoch können wir bei Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe hierüber nur spekulieren.

Auf der Basis vorheriger Studien (Geier et al., 2000; Grusser et al., 2002; Mucha et al., 2000; Rubio et al., 2013), die einen appetitiven Effekt von Drogenreizen auf den Startle Response bei Rauchern und alkoholabhängigen Patienten beschreiben, nahmen wir an, dass Alkohol-Cues in einer Population alkoholabhängiger Patienten appetitiv

wirken. Somit wurde angenommen, dass die Verarbeitung alkohol-relevanter Reize ähnlich wie die positiver Reize im Startle Test sein wird. Negative Reize hingegen sollten sich von Alkoholreizen unterscheiden. Diese Hypothese konnte jedoch in unserer Studie nicht bestätigt werden. Wir fanden im Gegenteil, dass die Startle Modulation alkohol-relevanter Reize wie die negativer Reize erfolgt und die Startle-Amplituden alkoholischer Reize signifikant unterschiedlich zu positiven Reizen sind. Dies legt eine eher aversive Verarbeitung von Alkohol-Bildern im Startle-Test nahe.

In der Literatur gibt es bislang keine eindeutige Meinung, ob die Verarbeitung von Alkohol-Bildern appetitiv oder aversiv erfolgt. Die meisten Studien berichten, dass Alkoholabhängige einen geringeren Startle-Reflex bei Betrachten alkohol-relevanter Bilder haben und Alkohol-Cues somit appetitiv wirken (Grusser et al., 2002; Heinz et al., 2003; Mucha et al., 2000). In einer Studie von Lemenager et al. (2014) waren die mittleren Startle Amplituden am geringsten für Alkohol-Cues. Saladin et al. (2002) untersuchten den Startle-Reflex bei alkoholabhängigen Patienten (frühe und späte Abstinenz) mit Exposition zu Alkohol- und Wasser-Cues. Im Kontrast zu den anderen oben genannten Studien ergab diese Studie jedoch höhere Startle-Amplituden auf Alkohol-Cues in früher Abstinenz. In der Gruppe der Spät-Abstinenten war der Startle Response jedoch relativ abgeschwächt. Die Daten deuten darauf hin, dass die Verarbeitung von Alkohol-Cues in der Phase des akuten Entzugs und der frühen Abstinenz aversiv erfolgt, dieser Effekt jedoch über die Zeit der Abstinenz abnimmt und Alkohol Cues im Verlauf der Abstinenz appetitive Antworten erzeugen (Saladin et al., 2002). Die Zeit der Abstinenz mag eventuell erklären, warum in Studien, wie beispielsweise der von Grusser et al. (2002), welche die Patienten nach 6 bis 8-wöchiger Abstinenz untersucht hat, ein appetitiver Effekt gefunden wurde. Durch diese Beobachtung von Saladin et al. (2002) lassen sich gegebenenfalls auch unsere Resultate, die eine aversive Verarbeitung von Alkohol-Cues zeigen, erklären. In unserer Untersuchung schlossen wir nur stationäre Patienten ein, die sich in der ersten Woche nach einem akuten Entzug und somit in einer sehr frühen Phase der Abstinenz befanden. Daher könnte es sein, dass diese Stichprobe durch den kurzen zeitlichen Abstand zum akuten Entzug Alkohol-Cues aversiv verarbeitet. Jedoch diskutieren Saladin et al. (2002) auch, dass die Startle-Potenzierung (negative Verarbeitung) auf Alkohol Cues in der frühen Abstinenzphase auch ein Prädiktor für den Therapie-

Misserfolg und die geringe Potenzierung in später Abstinenz auch ein „Überleben“ derer Probanden sein könnte, die weniger zu Rückfall neigen. Somit sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und müssen in weiteren Studien abgeklärt werden. Es ist daher nicht überraschend, dass die Mehrheit unserer Stichprobe Alkohol-Cues als aversiv erlebt hat, da die Stichprobe nur aus stationären Patienten direkt nach einem akuten Entzug bestand. Es ist denkbar, dass Probanden, die nicht beabsichtigen, sich in Behandlung zu begeben, mehr appetitive Antworten auf Alkohol-Reize berichten und dies auch korrespondierende Effekte auf die Cue-Reaktivität hat (Saladin et al., 2002). So könnte es sein, dass die Patienten direkt nach der Entgiftung einen starken Willen zur Abstinenz haben und sich dieses auch in der Messung des Startle widerspiegelt. Zudem fanden die Messungen im stationären Setting statt, in dem es auch eher wahrscheinlich ist, dass Alkohol, als Erfahrung im Rahmen des negativ erlebten akuten Entzugs, als negativ gesehen wird. Zudem könnte das Fehlen einer Möglichkeit Alkohol zu konsumieren auch dazu geführt haben, dass sich die Muster der Cue-Reaktivität verändert haben (Sayette et al., 2001). Man könnte also vermuten, dass es im Verlauf der Abstinenz zur Umkehrung kommt und Alkohol-Cues als appetitiv angenommen werden. Zudem könnte auch die gewohnte häusliche Umgebung, im Rahmen derer Alkohol eher eine positive Funktion für den Patienten hat, zur appetitiven Wirkung beitragen.

4.1.2 Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Modulation

H2: TDCS moduliert die „Cue-Reaktivität“ durch Inaktivierung des DLPFC (gemessen mit Startle). Die Modulation der „Cue-Reaktivität“ von Alkoholbildern im Startle Test durch tDCS erfolgt in Richtung der negativen Reize.

Es zeigte sich ein signifikanter Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Amplitude zwischen den Gruppen bezüglich der Alkohol-Bilder. Der Effekt der tDC-Stimulation auf den Startle war spezifisch für alkoholische Cues in unserer Studie. Das bedeutet, dass sich die tDCS-Gruppen in der Startle-Modulation bei der generellen Verarbeitung emotionaler Bilder nicht unterschieden haben. Dies steht nicht im Kontrast zu der Literatur, da die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation auf Emotionen sehr spezifisch sind. Eine neue Studie zeigt beispielsweise, dass nur bei männlichen Probanden die explizite Erkennung ängstlicher Gesichtsausdrücke signifikant schneller

war nach anodal rechter/kathodal linker tDCS im Vergleich zu anodal linker/kathodal rechter Stimulation (Conson et al., 2015). Eine andere Studie beschreibt die positiven Effekte der tDCS über dem rechten DLPFC während der Regulierung von Emotionen. In dieser Untersuchung unterstützte die tDCS sowohl die Runterregulierung als auch die Hochregulierung von Emotionen (Feeser et al., 2014). Dies zeigt, dass tDCS die kognitive Kontrolle der Verarbeitung von Emotionen beeinflusst. In unserer Studie jedoch wurden die Patienten nur zur passiven Beobachtung instruiert, sie sollten ihre Emotionen oder Reaktionen auf Alkohol-Bilder nicht kontrollieren.

Die tDC-Stimulation führte in unserer Untersuchung zu einer Erhöhung der Startle-Amplitude bei Präsentation von Alkohol-Bildern im Vergleich zur Kontrollgruppe und führte somit zu einer Modulation der Startle-Amplitude in Richtung negativer Bilder. Dies zeigt, dass die transkranielle Gleichstromstimulation im Bezug auf die im Startle-Test gemessene Cue-Reaktivität von Alkohol-Bildern die Wirkung einer aversiven Modulation hat. Folglich besitzt die tDC-Stimulation eine signifikante Wirkung und führt durch eine Inaktivierung des DLPFC zu einer Negativierung und aversiveren Verarbeitung von Alkohol-Reizen. Somit kann die Hypothese H2 bestätigt werden.

Allerdings sind diese Befunde schwer in den Zusammenhang vorhergegangener Studien zu setzen, da bisher, nach unserem Wissenstand, keine Studie den Effekt von tDCS auf die Alkohol-Cue-Reaktivität mit Startle auf diese Weise gemessen hat. Jedoch gibt es Studien, die den Effekt von tDCS auf subjektives Craving untersuchen. Beispielsweise zeigten Boggio, Sultani, et al. (2008), dass tDCS eine im Vergleich zu Sham-Stimulation signifikante Abnahme des subjektiven Cravings bewirkt und tDCS des DLPFC eine wirksame Methode zur Reduktion des Cravings ist. Auch Jansen et al. (2013) bestätigte in einer Metaanalyse, dass tDCS eine effektive Methode zur Reduktion von Craving Levels ist. Somit ist unsere Studie eine Ergänzung zu bisherigen Studien und konnte den Effekt von tDCS mit einer objektiven Messmethode bestätigen.

4.1.3 Effekt der Intervention (tDCS) auf das subjektive Craving

H3: TDCS reduziert das subjektive Craving (gemessen anhand von subjektiven Fragenbögen) im Vergleich vor/nach Stimulation.

Es wurde in Hypothese 3 angenommen, dass die transkranielle Gleichstromstimulation einen Einfluss auf das subjektive Craving hat und dieses reduziert. Hierzu wurde das

subjektive Craving vor und nach der Stimulation mittels eines Craving-Fragebogens gemessen. Es zeigten sich jedoch nach Verum-Stimulation keine signifikanten Unterschiede in den Craving-Levels zwischen den Gruppen. Damit kann unsere Hypothese nicht eindeutig bestätigt werden. Allerdings zeigte sich eine Tendenz für reduziertes Craving in den zwei Subskalen „Absicht zu trinken“ und „Verlangen nach Alkohol“ nach Verum-Stimulation. Somit kann zumindest teilweise von einer Bestätigung unserer Hypothese ausgegangen werden. Dies ist übereinstimmend mit anderen Studien, die bei alkoholabhängigen Patienten und sozialen Trinkern zeigen, dass tDCS zu einer Reduktion des subjektiven Cravings führen kann (Boggio, Sultani, et al., 2008; den Uyl et al., 2015; Fregni, Liguori, et al., 2008). Limitierend ist jedoch anzumerken, dass Fragebögen subjektive Messinstrumente darstellen, die ein gutes Mittel zur Erfassung subjektiver Empfindungen sind, die Ergebnisse allerdings auch beeinflusst werden können durch beispielsweise Effekte sozialer Erwünschtheit oder dem Untersuchungssetting.

Zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden Effektgrößen (Cohen's d) berechnet. Hierbei fand sich für die Kategorien „Absicht zu trinken“ und „Verlangen nach Alkohol“ Effektgrößen von $d=0.5$, was einem mittleren Effekt entspricht.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Jansen et al. (2013), die Effektgrößen von 0.38 bis 0.71 für noninvasive Neurostimulation erbrachte. Somit liegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im mittleren Range vorangegangener Studien. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der gegebenenfalls zu kleinen Power könnte es sein, dass sich deshalb keine signifikanten Effekte in unserer Studie ergaben. Für die weitere Forschung wäre daher eine größere Stichprobe wünschenswert.

4.1.4 Arousal-Rating

H4: Alkohol-Bilder zeigen im Arousal-Rating einen appetitiven Effekt.

H5: TDCS zeigt einen Effekt im subjektiven Bilderrating hin zu einer negativeren Bewertung von Alkoholbildern. In der Sham-Gruppe zeigen sich keine Unterschiede.

Ausgehend von der Annahme, dass in anderen Studien Alkoholbilder bei Alkoholabhängigen ähnlich wie positive Bilder und damit appetitiv wirken (Mucha et al., 2000), wurde auch in unserer Studie im subjektiven Arousal-Rating emotionaler Bilder ein appetitiver Effekt bei Alkoholbildern erwartet (H4). Es zeigte sich kein

signifikanter Unterschied im Arousal bei Betrachtung der Bilderkategorien positiv und Alkohol, was nahelegt, dass Alkoholbilder ähnlich erregend empfunden wurden wie positive Bilder. Demnach kann ein appetitiver Aspekt der Alkohol-Bilder auf das Arousal angenommen werden. Die Hypothese H4 lässt sich also bestätigen. Die anderen Kategorien der Emotionen positiv, neutral und negativ wurden signifikant unterschiedlich bewertet, sodass man davon ausgehen kann, dass Bilder bezüglich ihres Arousals unterschiedlichen emotionalen Kategorien angehören und unterschiedliche emotionale Reaktionen hervorrufen.

Darüber hinaus wurde in H5 angenommen, dass es durch die tDC-Stimulation zu einer Veränderung der Bewertung von Alkohol-Bildern in Richtung einer negativeren Bewertung kommt. Jedoch konnten wir diese Hypothese nicht bestätigen, da wir keinen signifikanten Unterschied im subjektiven Arousal-Rating für die Kategorie der Alkohol-Bilder zwischen den Gruppen finden konnten. Einige Studien zeigen, dass abstinente Alkoholiker, wenn sie nach ihrer subjektiven Bewertung alkohol-relevanter Bilder gefragt werden, diese signifikant aversiver als gesunde Kontrollen bewerten (Grusser et al., 2000; Grusser et al., 2002). Diese Bewertung steht im Kontrast zu der in Studien beobachteten appetitiven Wirkung auf die Verarbeitung von Alkohol-Cues im Startle Test (Grusser et al., 2002) und auf subjektive Effekte (Reid et al., 2006). Die Startle-Amplitude korreliert jedoch während der Präsentation von Alkohol-Stimuli nicht mit subjektiven Craving-Ratings und der Bewertung der Stimuli (Grusser et al., 2002; Lemenager et al., 2014). Auch andere Cue-Reaktivitäts-Paradigmen (inklusive fMRT) haben keine Assoziation zwischen Cue-induzierten Reaktionen und subjektivem Craving gefunden (Hermann et al., 2006; Tapert et al., 2004; Vollstadt-Klein et al., 2011).

Auch in unserer Studie wurden diskrepante Ergebnisse der Alkohol-Cues im Startle-Test und auf das subjektive Bilderrating gesehen. Im Startle-Test wurde beobachtet, dass Alkohol-Cues wie negative Reize verarbeitet werden und damit aversiv wirken. Im subjektiven Bilder-Rating sahen wir jedoch einen appetitiven Effekt. Wie zuvor dargestellt, decken sich diese Ergebnisse mit den Beobachtungen vorhergegangener Studien, die keine Assoziation zwischen physiologischen und subjektiven Methoden gesehen haben. Dies könnte mit der kognitiven Dissonanz zusammenhängen, in der sich Alkoholabhängige besonders auch während der Phase des

Entzugs befinden. Alkoholabhängigkeit geht mit einer höheren kognitiven Dissonanz, einem Gefühlszustand mehrerer nicht miteinander vereinbarer Kognitionen, einher (Demelbauer, 1999). Alkohol und seine Folgen können somit kurzfristig als positiv bewertet werden, die langfristig dominierenden negativen Folgen werden jedoch oft nicht aktiv wahrgenommen, könnten aber gegebenenfalls im Startle Response zum Ausdruck kommen. Es kann spekuliert werden, dass eine inhibitorische kortikale Modulation, induziert durch eine kathodale tDCS über dem linken DLPFC, den Belohnungskreislauf vom Einfluss des Alkohols löst und so eine Reduktion der Rückfallwahrscheinlichkeit begünstigt (Klauss et al., 2014). Dies könnte sich durch eine Unterbrechung kognitiver Funktionen, wie der kognitiven Dissonanz, die eine kausale Rolle in der Präferenz-Änderung nach einer schwierigen Entscheidung spielt, ergeben (Klauss et al., 2014; Mengarelli et al., 2015). Mengarelli et al. (2015) sprechen dem linken DLPFC eine entscheidende Rolle im Prozesses der kognitiven Dissonanz zu. Demnach könnten die diskrepanten Ergebnisse unserer Studie eventuell auch Ausdruck dieser Dissonanz sein.

4.1.5 Nebenbeobachtungen

4.1.5.1 Veränderungen des subjektiven Affekts (PANAS)

Begleitend zur Messung des Cravings mittels Startle Response und subjektiven Methoden wurden Veränderungen im positiven und negativen Affekt mithilfe des PANAS-Fragebogens (Watson et al., 1988) erfasst. Insbesondere der negative Effekt wurde erfasst, da es Studien gibt, die zeigen, dass negative Emotionen das Craving und das Rückfallrisiko steigern können (Cooney et al., 1997; Litt et al., 1990) und Stimulus-induziertes Craving häufig mit einer negativen Stimmung assoziiert ist (Drobes et al., 1997). Zudem sollte untersucht werden, ob die tDC-Stimulation eine Veränderung des Affekts auslöst. Eine neuere Untersuchung hierzu von da Silva et al. (2013) zeigte an Alkoholikern eine Verringerung depressiver Symptome durch tDCS-Behandlung.

Für die Skala positiver Affekt fand sich ein Haupteffekt Zeitpunkt in Richtung eines niedrigeren Scores nach Stimulation, aber kein Interaktionseffekt. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Probanden durch die lange Dauer der Messung, das lange Sitzen vor dem Bildschirm und die Anstrengung nach der Messung einen geringeren positiven Score angeben. Auch die Elektroden können bei einer langen Messdauer als

unangenehm empfunden werden und einen leichten Juckreiz verursachen. Dies würde eine Erklärung für die unterschiedliche Einschätzung des positiven Affekts zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten liefern. Da die Sham- und Verum-Stimulation ähnliche Sensationen während der Stimulation auslösen, sollte sich die Intervention selbst nicht auf den Affekt auswirken. Auch in unserer Untersuchung scheint sich die Intervention nicht auf den positiven Affekt auszuwirken. Die Abnahme im positiven Affekt kann somit vermutlich durch die Messung an sich erklärt werden.

Für den negativen Affekt ergab sich kein Haupteffekt Zeitpunkt aber ein signifikanter Interaktionseffekt. Im Post-hoc Test zeigte sich, dass dies durch einen signifikanten Rückgang im negativen Affekt in der Sham-Gruppe zu erklären ist, bei der Verum-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung. Den Rückgang im negativen Affekt bei der Sham-Gruppe könnte man dadurch erklären, dass die Probanden nach der Untersuchung vermutlich ihre Angst vor der Messung und der Länge der Messung verloren hatten und die empfundene Erleichterung sich im Rückgang des negativen Affekts widerspiegelte. Dies war jedoch nicht für die Verum-Gruppe beobachtbar, in dieser zeigte sich sogar eine leichte Zunahme des negativen Affekts, jedoch keine Signifikanz. Somit scheint die tDCS keinen Effekt auf den negativen Affekt zu haben. Dies deckt sich nicht mit Untersuchungen anderer Autoren, die verringerte Level im negativen Affekt und eine Verbesserung der Stimmung nach tDCS berichten (da Silva et al., 2013; Morgan et al., 2014; Xu et al., 2013). Andere Autoren jedoch konnten keine ähnlichen Effekte zeigen. Beispielsweise auch Fregni, Liguori, et al. (2008) konnten keine signifikante Veränderung der Stimmung nach tDCS Behandlung, wie auch in unserer Studie, feststellen. Somit steht unsere Untersuchungen im Einklang mit einigen vorhergehenden Studien und zeigen, dass tDCS keinen wesentlichen Einfluss auf den Affekt hat. Jedoch ist die Studienlage schwierig zu vergleichen, da in Studien unterschiedliche Probanden (z.B. Gesunde, Raucher, depressive Patienten, alkoholranke Patienten) untersucht und unterschiedliche Hirnareale stimuliert wurden, sodass hierzu keine vergleichbare verlässliche Aussage gemacht werden kann. Letztlich bleiben weitere Untersuchungen hierzu abzuwarten.

4.1.5.2 Veränderungen der situationsabhängigen Angst (STAI)

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Untersuchung Veränderungen der situationsabhängigen Angst (State) mittels des STAI-Fragebogens erfasst. Erwartet

wurde kein Effekt der Stimulation auf die State-Angst. Diese Annahme lies sich bestätigen, es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Zusammenhang wurde untersucht, da manche Studien eine Assoziation zwischen Cue-induziertem Alkohol-Craving und Ängstlichkeit zeigen (Fox et al., 2007), dies konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden.

4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen

Im folgenden Abschnitt werden einzelne Aspekte des Studiendesigns und der Methoden mit ihren Stärken und Limitationen diskutiert.

4.2.1 Studiendesign

Eine Stärke der Studie besteht aus dem doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studiendesign. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die einen direkten Vergleich der Intervention ermöglichen. Zudem erfolgte die Einteilung randomisiert und doppelverblindet. Somit wurden Versuchsleitereffekte vermieden und die Gruppen möglichst gleichverteilt bezüglich der Basisdaten.

Eine Limitation der Studie im Bezug auf die Stichprobe ist jedoch die fehlende Vergleichbarkeit mit einer gesunden Kontrollgruppe. Zwar wurde unterteilt in zwei Gruppen, eine stimulierte Gruppe und eine nicht-stimulierte Kontrollgruppe, jedoch waren alle Probanden alkoholabhängige Patienten. Somit kann nicht beurteilt werden, wie sich die Startle-Modulation in der Sham-Gruppe bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Population verhält und welchen Effekt die Intervention auf die Cue-Reaktivität bei gesunden Probanden hat. Die Fragestellung, welcher Patientengruppe zu welchem Zeitpunkt die Stimulation einen Nutzen bringt, lässt sich durch diese Studie nicht beantworten, da diese Studie nur zu einem Zeitpunkt stimuliert hat und der Vergleich zweier Gruppen bezüglich des Effekts der Intervention im Vordergrund stand. Um den Nutzen für einzelne Patientengruppen besser rausstellen zu können, müsste man jede Versuchsperson zu verschiedenen Zeitpunkten mit Sham- und Verum-Stimulation untersuchen, da es interindividuelle Unterschiede geben könnte. Die Unterteilung in weitere Untergruppen, beispielsweise eine Einteilung nach der konsumierten Alkoholmenge in Viel- und Wenig-Trinker, war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da die kleine Stichprobenanzahl dies nicht zuließ. Auch geschlechterspezifische Unterschiede konnten aufgrund der Stichprobengröße nicht

Diskussion

untersucht werden. Unsere Stichprobengröße (30 Probanden) ist zwar größer als die einiger vorheriger Untersuchungen (13 Probanden) (Boggio, Sultani, et al., 2008), allerdings gibt es in der Literatur auch durchaus größere Untersuchungen mit über 100 Probanden (Rubio et al., 2013). Für weitere Untersuchungen wäre daher eine größere Stichprobenzahl wünschenswert.

Unsere Studie schloss stationäre Patienten unmittelbar nach der körperlichen Entgiftung (Messung binnen sieben Tagen nach Entgiftung) ein. Damit war ein vergleichbarer Ausgangszustand und Messzeitpunkt gegeben, wodurch eine relativ homogene Stichprobenzusammensetzung ermöglicht wurde. Allerdings wird angenommen, dass Craving und die Rückfallrate im stationären Setting direkt nach der Entgiftung wahrscheinlich nicht so hoch sind, sondern zunächst im ersten Jahr nach Entgiftung zunehmen. So sind Rückfallraten in Studien meist im ersten Jahr nach Entgiftung angegeben und liegen bei 50-85% (Boothby et al., 2005; Heinz et al., 2010). Außerdem wird davon ausgegangen, dass auch der Wechsel in die bekannte Umgebung mit zu einem Rückfall beiträgt. Da der Konsum von Alkohol unter anderem auch von externen Faktoren und somit stark von den Lebensumständen abhängt, ist die Gefahr einen Rückfall zu erleiden vermutlich im häuslichen Rahmen höher als im stationären Setting. Nach dem Modell von Marlatt (1985) entsteht ein Rückfall aus sogenannten Hochrisiko-Situationen, in denen eine spezielle Gefährdung zum Trinken besteht. Hierbei ist die Interaktion der Person mit den Risikofaktoren der Umwelt relevant, wie beispielsweise der Zugang zu Alkohol, Einflüsse des sozialen Umfelds und die Konfrontation mit anderen Stimuli. Somit ist es vorstellbar, dass das Craving und die Rückfallgefahr im häuslichen Umfeld eher höher sind als im stationären Rahmen. Es wäre daher sinnvoll, zu evaluieren, ob und inwiefern sich eine Population stationärer und ambulanter Patienten im subjektiven Craving und im Bezug auf die Startle Modulation unterscheiden und wie das Craving und die Rückfallrate vom Zeitpunkt nach Entgiftung abhängt.

Ferner ist noch eine weitere eventuelle Einschränkung bezüglich des Messzeitpunktes zu nennen. Alle unsere Probanden wurden nach Entgiftung noch im Rahmen des stationären Aufenthalts rekrutiert, jedoch gab es eine Variation der Zeit zwischen vollständiger Entgiftung und Messung von wenigen Tagen (maximal eine Woche). Dies könnte zu einer variablen Cue-Reaktivität geführt haben. Allerdings

zeigte eine Studie, die Alkohol-Cue-Reaktivität als Funktion der Länge der Abstinenz untersucht hat, dass es keine Veränderungen im Craving und der Reaktivität als Funktion der Zeit nach dem letzten Schluck Alkohol zwischen der ersten und vierten Woche gab (Monti et al., 1993). Somit scheint die Variation des Messzeitpunkts um einige Tage, bis maximal sieben Tage, in unserer Studie keinen Unterschied zu machen, weshalb von einer Vergleichbarkeit der Probanden bezüglich der Cue-Reaktivität auszugehen ist.

Ein weiterer Aspekt, der zu bedenken ist, ist der Effekt von Rauchen auf die Messung der Cue-Reaktivität. In unserer Studie war ein Großteil der Patienten Raucher, einige Patienten gaben auch den Konsum anderer Drogen in der Vergangenheit an. Da dies auch Suchtmittel sind und diese folglich auch Craving auslösen können, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei diesen Probanden die Cue-Reaktivität verändert sein könnte. Bei der Auswahl der Bilder wurde jedoch darauf geachtet, keine expliziten *Cues* für andere Drogen in das Bildersample aufzunehmen. Zudem scheinen substanzspezifische visuelle Stimuli signifikant mehr Craving auszulösen als andere nicht substanzspezifische Cues (Grusser et al., 2000). Somit wird angenommen, dass es sich bei dem Cue-induzierten Craving vorrangig um Alkohol-Craving handelt und der Konsum von Zigaretten und anderen Drogen nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Auch psychiatrische Nebendiagnosen wie beispielsweise affektive Erkrankungen, waren in dieser Studie keine Gründe für einen Ausschluss. Bei unserer Patientenauswahl blieb der Einfluss von psychiatrischen Begleiterkrankungen ohne Berücksichtigung. Die Komorbiditäten wurden zwar erfasst, dienten allerdings zur Beschreibung der Stichprobe und nicht als Ausschlusskriterium. Hierdurch können Einflüsse der Komorbiditäten, vor allem auf Kognition und Emotion, nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Depressionen wurde beispielsweise gezeigt, dass diese Patienten teilweise auf positive Stimuli so reagieren als wenn diese aversiv wären (Allen et al., 1999). Mehrfach wurde jedoch gezeigt, dass 40-65% aller Patienten mit einem schädlichen oder abhängigen Substanzgebrauch eine oder mehrere psychiatrische Auffälligkeiten zeigen (Kessler et al., 1994; Singer, 2010). Ein Ausschluss aller Probanden mit Komorbiditäten hätte die Probandenauswahl bedeutend erschwert und würde keine reale Stichprobe schwer alkoholkranker Patienten abbilden. Das zusammengestellte Patientenkollektiv entsprach daher weitgehend einer

durchschnittlichen Stichprobe alkoholabhängiger stationärer Patienten unserer Klinik und deshalb erreichen unsere Ergebnisse dennoch weitgehende Gültigkeit. Zudem waren die Patienten aufgrund ihrer Abhängigkeit in Behandlung und nicht aufgrund einer im Vordergrund stehenden anderen psychiatrischen Erkrankung. Somit können starke Einflüsse auf Kognition und Emotion zwar nicht ausgeschlossen werden, jedoch als untergeordnet angesehen werden. Für zukünftige Forschungsarbeiten wäre es dennoch wünschenswert, noch eine gezieltere und umfassendere Untersuchung bezüglich der Komorbiditäten vorzunehmen. So könnten eventuelle Fehlerquellen durch beispielsweise vorhandene Aufmerksamkeitsdefizite und kognitive Defizite eliminiert werden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass das Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten zudem oft eine Therapie mit Psychopharmaka bedingt. Auch dies war kein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. In einigen Arbeiten wurde gezeigt, dass beispielsweise anxiolytische Medikamente den angstbezogenen Startle-Reflex bei Menschen und Tieren blockieren (Berg et al., 1984; Patrick et al., 1996). Auch der Effekt von Antidepressiva auf den Startle Response ist nicht genau geklärt. Im Tierversuch wurde gezeigt, dass der angstbezogene Startle Response nicht durch ein antidepressiv wirksames Medikament (Imipramin) beeinflusst wird (Cassella et al., 1985). Jedoch zeigte eine andere Studie, dass der akustische Startle Reflex durch einige Antidepressiva inhibiert werden konnte, andere antidepressiv wirksame Medikamente diesen jedoch erhöhen (Kokkinidis et al., 1990). Dies könnte eventuell eine Erklärung für eine generelle Inhibition von Reizen unter antidepressiver Medikation sein. Wir entschieden uns jedoch für keinen Ausschluss von Probanden unter antidepressiver Medikation, da wir eine reale Population alkoholabhängiger Patienten abbilden wollten. Auch andere Studien, wie die von Klauss et al. (2014) und Rubio et al. (2013), schlossen Patienten unter Medikation in ihre Studien ein, lediglich die Einnahme von Entzugsmedikamenten wurde ausgeschlossen. Aufgrund eines möglichen inhibierenden Effekts von Anxiolytika auf den Startle (Berg et al., 1984; Patrick et al., 1996), wie zuvor beschrieben, schlossen wir jedoch Patienten, die mit Benzodiazepinen therapiert wurden oder die an einer Benzodiazepin-Abhängigkeit erkrankt waren, von der Studienteilnahme aus.

4.2.2 Methodendiskussion

In diesem Kapitel werden die Methoden, vornehmlich tDCS und Startle Response, diskutiert.

Es stellt sich die Frage, ob die Messung der Cue-Reaktivität im Startle Test eine geeignete Messmethode für das Craving ist. In der Literatur gibt es keinen Konsens, wie Craving am besten definiert und gemessen werden sollte (Drummond, 2001). Häufig verwendete Messinstrumente zur Selbstbewertung des Cravings sind anfällig für Fehler und Beeinflussung durch den experimentellen Kontext (Sayette et al., 2000). Zudem gibt es verschiedene Fragebögen mit unterschiedlichen Skalen und auch individuelle Unterschiede im Antwortstil (Sayette et al., 2000). Die Messung des Startle Responses stellt hingegen ein relativ objektives und valides Messinstrument dar, das vielfach in Studien überprüft wurde (Grillon et al., 2003). Für den Zweck unserer Studie, der objektiven Messung der Cue-Reaktivität auf Alkohol-Reize und auf das Craving, bot sich der Startle Reflex somit als eine geeignete Messmethode an. Zudem wurden auch subjektive Messinstrumente (Fragebögen) verwendet, um eine Vergleichbarkeit beider Methoden zu ermöglichen.

Kritisch zu hinterfragen ist hingegen die Auswahl der Bilder. Die Bilder für die positiven, neutralen und negativen Emotionen stammen aus dem IAPS-Bilderset (P. J. Lang, Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N., 2008) und fanden auch in vielen Studien im Kontext von Craving Verwendung (Grusser et al., 2000; P. J. Lang, Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N., 2008; Rubio et al., 2013). Die Alkohol-Reize jedoch wurden in unserer Studie durch Bilder von alkoholischen Getränken präsentiert. In vorhergegangenen Studien wurden „natürliche“ Stimuli wie beispielsweise der Geruch alkoholischer Getränke, verwendet (Grusser et al., 2000). Der Geruch und das Testen von alkoholischen Getränken hatten in einigen Studien den größten Einfluss auf das Alkohol-Craving (Reid et al., 2006). Allerdings lösen manche Getränke starkes Craving aus, andere jedoch nicht, weshalb einige Autoren standardisierte Stimuli anregen (Grusser et al., 2000). Zudem ist die Verwendung realer Alkohol-Cues in Form von alkoholischen Getränken in der Klinik schwer durchführbar und bei Patienten direkt nach dem akuten Entzug ethisch kritisch zu sehen. Zwecks der einfachen Handhabbarkeit findet zunehmend der Einsatz der Präsentation von Alkohol-Bildern Verwendung in Studien (Grusser et al., 2000; Rubio et al., 2013). Vorteil daran ist, dass

diese Präsentation von Bildern einfach und standardisiert durchführbar ist und daher eine Vergleichbarkeit mit den anderen emotionalen Bildern bietet. Jedoch ist dabei zu beachten, dass es vermutlich interindividuelle Unterschiede in der Art des Alkohol-Cues gibt.

Die vorliegende Untersuchung hat eine Bildersammlung verschiedener Alkohol-Bilder verwendet, jedoch waren diese Bilder nicht standardisiert und nicht hinsichtlich Arousal und Valenz überprüft. Andere Studien hingegen führten zur Entwicklung einer *alcohol cue reactivity task* eine Bilderauswahl hinsichtlich Arousal und Valenz durch (Pulido et al., 2010; van Duijvenbode et al., 2012). Nach unserem Wissensstand gab es zu Studienbeginn jedoch kein einheitliches standardisiertes Alkoholbilder-Set, das eine valide und reliable Testung erlaubt, replizierbar ist und eine Vergleichbarkeit zwischen Studien ermöglicht. Weitere Untersuchungen hierzu bleiben abzuwarten.

Eine weitere Limitation ist, dass keine Messmethode verwendet wurde, die direkt bildgebend die Hirnaktivität misst, wie beispielsweise fMRT oder PET, und die einen Vergleich mit physiologischen und subjektiven Cue-Responses ermöglicht. Der Startle Response ist eine objektive Messmethode zur Messung der Cue-Reaktivität. Allerdings können hiermit nur Effekte gemessen werden aufgrund derer dann indirekt auf neuronale Veränderungen geschlossen werden kann. Daher wäre eine bildgebende Messmethode, wie fMRT, als Erweiterung zur Messung des Startle Reflexes wünschenswert. Hiermit könnten direkte Wirkungen der vorgenommenen Stimulation gesehen werden.

Zudem wäre es auch interessant, die Übereinstimmungen und Unterschiede des Cravings in der Bildgebung und mittels Startle Response in einer Studie zu untersuchen. Damit wären eine exakte Lokalisation der beteiligten Hirnareale und die Zuordnung neuronaler Korrelate bei einer gleichzeitigen Messung der Effekte möglich.

Vorteile und Limitationen der tDCS als Forschungsmethode

Die transkranielle Gleichstromstimulation stellt eine noninvasive, einfach anwendbare und kostengünstige Methode dar. Dies macht sie als leicht einsetzbare Methode in der Forschung und als attraktive Therapieoption für den klinischen Einsatz interessant. Bei Beachtung der empfohlenen Stimulationsparameter gilt sie als eine sehr sichere und

nebenwirkungsarme Methode (Nitsche et al., 2008; Nitsche et al., 2000), in der Literatur konnten keine persistierenden kognitiven oder motorischen Störungen nach der tDC-Stimulation nachgewiesen werden (Fregni, Boggio, Lima, et al., 2006; Iyer et al., 2005). Dennoch können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Rötung und Juckreiz an der Stimulationsstelle auftreten. Die elektrische Stimulation führt zu einer wenige Sekunden andauernden Reizung der Kopfhaut, die von den Probanden als Kribbeln oder Ziehen beschrieben wird. Dies gilt für Probanden mit Verum- und mit Sham-Stimulation. Laut einer Arbeit von Poreisz et al. (2007) waren die häufigsten Nebenwirkungen ein leichtes Kribbeln unter den Elektroden (70,6%), gefolgt von leichter Müdigkeit (35,5%) und leichtem Juckreiz (30,4%). Weniger häufig wurde über Kopfschmerzen (11,8%), Übelkeit (2,9%) und Schlaflosigkeit (0,98%) berichtet. Außerdem bemerkten 10,8% visuelle Sensationen in Form von Lichtblitzen, die eventuell durch eine begleitende retinale Stimulation zu erklären sind. Diese ist durch eine *Fade-in Fade-out*-Einstellung beinahe zu verhindern (Nitsche et al., 2008; Poreisz et al., 2007). Laut einer Studie von Gandiga et al. (2006) verspürten 1-2 von 10 Patienten minimale Symptome. In anderen Studien wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben, alle Patienten hätten die Behandlung gut vertragen (Fregni, Boggio, Lima, et al., 2006; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2006).

In unserer Studie waren nur in vier Fällen leichte Nebenwirkungen (Rötung an der Elektrodenstelle, Juckreiz, Müdigkeit) vorhanden, die aber nach spätestens 30 Minuten wieder sistierten. Bei keinem der Probanden unserer Studie musste die Stimulation abgebrochen werden und es musste keine medizinische Intervention durchgeführt werden. Somit konnte auch in unserer Untersuchung der komplikationslose Einsatz der tDCS im Rahmen von klinisch-experimentellen Studien bestätigt werden. In der Literatur finden sich verschiedene Untersuchungen zur Sicherheit von tDCS. So untersuchten Nitsche et al. (2003), ob durch die tDCS neuronale Schäden entstehen. Hierbei wurde die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) als sensitiver Marker für neuronale Schäden gemessen, es zeigten sich jedoch keine durch tDCS verursachten neuronalen Schäden. Auch pathologische EEG-Veränderungen durch tDCS (Iyer et al., 2005) und die Entwicklung von Hirnödemen, Beeinflussung der Blut-Hirn-Schranke oder des Hirngewebes (Nitsche et al., 2004) konnten in vorhergehenden Studien unter MRT-Kontrolle ausgeschlossen werden.

Insgesamt gilt die tDCS demnach als eine sehr sichere und nebenwirkungsarme Methode (Nitsche et al., 2008; Nitsche et al., 2000). Somit eignet sie sich gut als Methode in der Forschung und eventuell auch als mögliche Therapieoption. Ein Vorteil der Verwendung der tDCS in Studien ist eine gute Möglichkeit zur Placebo-Kontrollierung, da die Probanden in den meisten Fällen nicht zwischen Sham- und Verum-Stimulation unterscheiden können. In unserer Studie wurden durch die *Fade-in-Fade-out*-Einstellung bei Sham zu Beginn ähnliche Sensationen wie bei der Verum-Stimulation hervorgerufen ohne einen länger dauernden Effekt zu bedingen. So ruft eine Stimulation zu Beginn häufig leichte Kribbelempfindungen unter den Elektroden aus, auch bei einer längeren Verum-Stimulation verschwinden diese meist nach den ersten Minuten. Eine Unterscheidung zwischen einer Sham- und Verum-Stimulation ist somit für die Probanden nicht sicher möglich.

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer tDCS Intervention in einer realen Population alkoholabhängiger Patienten zu prüfen. Hierbei handelte es sich um eine einmalige 20-minütige Stimulation. In der Literatur wird beschrieben, dass eine einmalige Stimulation wahrscheinlich keinen Langzeiteffekt hat (Nitsche et al., 2008). Aus diesem Grund lassen sich in unserer Untersuchung keine Aussagen über einen länger andauernden Effekt und Veränderungen im zeitlichen Verlauf machen. Wie lange die Effekte anhalten scheint von der Länge der Stimulation abzuhängen (Nitsche et al., 2003). In mehreren Studien war eine Wirkung von bis zu einer Stunde bei Anwendung von tDCS für 9-13 Minuten nachzuweisen (Ardolino et al., 2005; Nitsche et al., 2004; Nitsche et al., 2003; Nitsche et al., 2000, 2001). In unserer Studie nutzten wir eine 20-minütige Stimulation, diese wird auch in ähnlichen Studien (Boggio, Sultani, et al., 2008), die das Alkohol Craving untersuchen, verwendet. Somit erwarteten wir einen Nacheffekt von etwa einer Stunde. Für die Stimulationsdauer gilt, dass sich durch eine Verlängerung der Stimulation keine beliebige Verlängerung der Nacheffekte erzielen lässt (Paulus, 2012). So wird beschrieben, dass sich das Optimum der Nacheffektdauer nach 10- bis 20-minütiger Stimulation erreichen lässt (Paulus, 2012). Bei einer 26-minütigen Stimulation kann es sogar vorkommen, dass sich eine anodal erzeugte Erregbarkeitssteigerung in eine Hemmung umkehren kann (Paulus, 2012). Daher empfehlen einige Autoren den Einsatz repetitiver Stimulationen um Nacheffekte zu erreichen und zu stabilisieren (Paulus, 2012). Zur Prüfung eines länger

anhaltenden Effekts würde sich beispielsweise ein Paradigma mit mehreren Stimulationen über einen längeren Zeitraum eignen. Jedoch ist bislang noch nicht ausreichend geklärt, wie lange das Intervall zwischen den Stimulationen sein muss um stabile Effekte zu erreichen (Nitsche et al., 2008). Nitsche et al. (2008) vermuten, dass sich mit täglich repetitiven Stimulationen ein suffizienter stabilisierender Langzeiteffekt erreichen lässt. Ein solches Paradigma wurde bei Patienten mit Depressionen schon mehrfach angewendet, beispielsweise tägliche Stimulationen über mehrere Wochen mit rTMS (O'Reardon et al., 2007) oder tDCS (Boggio, Rigonatti, et al., 2008). Auch in der Erforschung der Alkoholabhängigkeit wurde ein solches Paradigma bereits verwendet. Klauss et al. (2014) behandelten 35 Patienten mit bilateraler repetitiver tDCS des DLPFC oder Sham-Stimulation, und zeigten, dass eine repetitive tDC-Stimulation das Rückfallrisiko bei Alkoholabhängigen reduziert und die Lebensqualität verbessert. Die Frage nach Länge und Anzahl der tDC-Stimulationen muss aber noch in weiteren Studien untersucht werden, um sie ausreichend beantworten zu können.

Eine weitere Limitation der Methode ist die eingeschränkte Fokalität der Stimulation durch die relativ große Elektrodengröße. Vermutlich werden bei einer Elektrodengröße von 35 cm^2 nicht nur das Zielareal stimuliert, sondern auch andere Areale mitstimuliert. Zudem ist es denkbar, dass es durch die bipolare Anordnung der Elektroden auch zu funktionellen Änderungen der Erregbarkeit im Bereich der Referenzelektrode kommen kann. Im Vergleich zu den Änderungen im stimulierten Areal sind diese Effekte wahrscheinlich von untergeordnetem Interesse, allerdings können sie zu unerwünschten Interferenzeffekten führen und dadurch die Studienergebnisse eventuell verzerren. Ein Ansatz zur Verbesserung der Fokalität der Simulation besteht darin, die Größe der Elektroden zu verändern (Nitsche et al., 2008). Nitsche et al. (2007) zeigten für die kortikale Erregbarkeit des Motorkortex, dass diese durch eine Reduktion der Größe der Stimulationselektrode fokussiert werden kann. Dabei reiche eine Größe von $3,5 \text{ cm}^2$ aus, um die kortikale Erregbarkeit zu modulieren (Nitsche et al., 2008; Nitsche et al., 2007). Bei Verkleinerung der Stimulationselektrode ist jedoch auf eine konstante Stromdichte zu achten (Nitsche et al., 2008). Eine Vergrößerung der Referenzelektrode führt zu einer erwünschten Verminderung von Stromdichte und Fokalität, sodass die Referenzelektrode funktionell inert wird (Nitsche et al., 2008; Nitsche et al., 2007). Durch eine Verkleinerung der Stimulationselektrode

bei gleichzeitiger Vergrößerung der Referenzelektrode könnten in Zukunft die Effekte der tDCS selektiver erreicht werden. In unserer Untersuchung wurde die in vielen Studien (z.B. den Uyl et al. (2015); Klauss et al. (2014)) verwendete Standardelektrodengröße von 5x7 cm benutzt. Dies wäre jedoch noch verbesserungsfähig, um die Effekte der Stimulation zu maximieren und den Effekt einer funktionell inerten Referenzelektrode ausnutzen zu können.

Eine weitere Frage der Studie ist, ob das Hirnareal, das mit der Stimulation erreicht werden soll, auch erreicht wurde. Dabei ist zu beachten, dass neben der Position und Polarität der Elektroden auch spezifische Eigenschaften des Gewebes und technische Parameter eine Rolle spielen und den erwarteten Effekt beeinflussen können. In den meisten Studien wurde eine Stromdichte von 0.029 und 0.08 mA/cm² verwendet und mit Hilfe dieser eine Modulation der kortikalen Exzitabilität erzielt (Nitsche et al., 2008). In unserer Untersuchung verwendeten wir daher auch eine Stromdichte von 0.029 mA/cm². Somit entsprechen diese Parameter vorangegangenen tDCS-Studien, in denen ein relevanter Effekt der Stimulation nachgewiesen werden konnte, sodass wir auch für unsere Untersuchung einen Effekt mit den vorgegebenen Stimulationsparametern erwarten konnten.

Zudem stellt sich die Frage, ob die Zielregion des linken DLPFC mit der Stimulation suffizient erreicht wurde. Da die vorliegende Studie keine Bildgebung beinhaltete, wurden hierzu die Elektrodenpunkte F3 und F4 des 10-20-Elektrodensystems zur Hilfe genommen (Jasper, 1958; Klem et al., 1999). Für diese Punkte wurde in vorangegangenen Studien bestätigt, dass sie das Areal des DLPFC abbilden (Herwig et al., 2003; Rossi et al., 2001). Zudem konnte mithilfe eines *Neurotargeting* Programms (siehe auch Kapitel 2.7) gezeigt werden, dass die zu stimulierende Region mit dem Stromfluss erreicht wurde. Vergleichbare Programme werden in letzter Zeit häufiger in Studien verwendet, zum Beispiel bei E. Nakamura-Palacios (in Druck). Übereinstimmend mit den in einer Studie von Hayashi et al. (2013) genutzten und darin mittels fMRT-Bildgebung überprüften MNI-Punkten konnten wir überprüfen, dass unsere Stimulationspunkte weitgehend denen schon in der Bildgebung bezeugten Koordinaten entsprechen. Somit konnte sichergestellt werden, dass das mit der Stimulation intendierte Hirnareal des DLPFC auch erreicht wurde.

Ein weiterer relevanter Aspekt, der beachtet werden muss, ist, ob die Stromdichte an den intendierten Stimulationsstellen des DLPFC ausreichend hoch war, um die kortikale Exzitabilität zu modulieren. Auch hierbei sind Berechnungen der Stromdichteverteilung anhand sphärischer Kopfmodelle hilfreich, die Stromverteilung während einer tDC-Stimulation zu beurteilen (Miranda et al., 2006). In Zukunft könnten *Neurotargeting Softwares*, eine Methode, die dem Platzieren von Elektroden über Hirnarealen assistiert, genutzt werden um noch zielsicherer die zu untersuchenden Regionen stimulieren zu können. Nach Ansicht mancher Autoren werden computergestützte anatomische Rekonstruktionen in Zukunft Standardinstrumente zur Optimierung der Neuromodulation werden (Bai et al., 2012; D. Edwards et al., 2013). In unserer Untersuchung konnten wir diese Technik noch nicht anwenden, gehen aber aufgrund des vorher beschriebenen standardisierten Vorgehens und der in Abbildung 2 dargestellten Verteilung des Stromflusses, von einer ausreichenden Stromdichte für die gewünschte Stimulation aus.

Weiterhin ist limitierend anzumerken, dass sich die Aufmerksamkeit dieser Studie auf kortikale Regionen beschränkt. Weitere Hirnstrukturen, die bei der Abhängigkeit beteiligt sind, wie beispielsweise die Amygdala und das Striatum, wurden nicht weiter untersucht. Da der Prozess des Cravings und der kognitiven Verarbeitung von Suchtreizen sehr komplex ist und ein Zusammenspiel vieler Hirnregionen bedingt (Wilson et al., 2004), ist der DLPFC wahrscheinlich nur ein kleiner Teil des relevanten Systems. Es lässt sich bislang sicherlich noch nicht die ganze Komplexität der Hirnstrukturen, die in das Craving involviert sind, erfassen. Die Untersuchung des DLPFC stellt dabei einen kleinen, wenn auch wichtigen Teil dar. Allerdings bleibt unklar, inwiefern eine Stimulation des DLPFC in das gesamte System eingreift. Durch die Verwendung des fMRT könnte man die weiteren Hirnareale und die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen besser verstehen (C. E. Wiers et al., 2015). Zudem wäre es wünschenswert, noch andere Areale zu untersuchen, die man zum Vergleich mit dem DLPFC heranziehen könnte.

In unserer Studie wählten wir eine kathodal linke/anodal rechte Stimulation. Die Stimulation links kathodal wurde gewählt, da nach McBride et al. (2006) das Craving im linken DLPFC lokalisiert ist. Zudem ist nach Davidson (1992) das Rückzugssystem im rechten präfrontalen Kortex, das Annäherungssystem links präfrontal lokalisiert.

Durch eine kathodale Stimulation soll eine Reduktion der Aktivität im linken DLPFC und damit eine Reduktion des Cravings erreicht werden. Jedoch ist die Studienlage zur Seite der Stimulation nicht eindeutig (Jansen et al., 2013). Auch bildgebende Studien zeigten eine Beteiligung des DLPFC am Alkohol Craving sowohl rechts (Olbrich et al., 2006) als auch links (George et al., 2001). Jansen et al. (2013) fanden in einer Metaanalyse bessere Effektstärken für eine Stimulation des rechten DLPFC im Vergleich zu einer linksseitigen Stimulation, diese zeigten allerdings keine Signifikanz (Jansen et al., 2013). Hingegen fanden Hayashi et al. (2013) in einer bildgebenden Untersuchung den größten Affekt für Craving-assoziierte Hirnaktivität im linken DLPFC. Deshalb nutzten wir eine Stimulation des linken DLPFC. Zudem fand sich bei da Silva et al. (2013) eine mögliche Erhöhung des Rückfallrisikos nach anodaler linksseitiger Stimulation des DLPFC, für eine links kathodale Stimulation wurde dies nicht berichtet. Demnach bot sich eine links-kathodale Stimulation auch für unsere Studie besser an. Um die Frage der zu stimulierenden Seite zu klären, wären weitere systematische Studien, die jeweils rechts und links kathodale und anodale Stimulationen untersuchen und damit einen Vergleich beider Seiten erbringen, hilfreich.

Zudem untersuchte unsere Studie die Probanden nur zu einem Messzeitpunkt und kann deshalb keine Aussagen im Längsschnitt machen. Somit kann auch keine Aussage zum Rückfallrisiko und zur langfristigen Wirkung von tDCS auf das Craving und die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall gemacht werden. Andere Studien zeigen beispielsweise, dass der Startle Response Rückfälle vorhersagen kann und ein geringerer Wert im Baseline Startle eine höhere Rückfallwahrscheinlichkeit mit sich bringt (Jurado-Barba et al., 2015). Außerdem wurde in einer anderen Studie gezeigt, dass bilaterale links-kathodale tDCS über dem DLPFC die Rückfallwahrscheinlichkeit bei schweren kranken Alkoholikern reduziert und die Lebensqualität verbessern kann (Klauss et al., 2014). Diese Ergebnisse bieten einen interessanten Ansatz gerade auch für den klinischen Einsatz, weitere Untersuchungen hierzu bleiben abzuwarten.

4.3 Bedeutung der Studie und Ausblick

Die vorliegende Studie untersuchte stationäre alkoholabhängige Patienten direkt nach dem akuten Entzug. Design als doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studie, möchte sie den Effekt von tDCS auf die Alkohol-Cue-Reaktivität und das Craving mit objektiven Messmethoden, dem Startle Paradigma, messen. Es gibt viele Studien, die

den Effekt von tDCS mit subjektiven Messmethoden oder mittels funktioneller Bildgebung untersuchen, jedoch unserem Wissensstand nach keine Studien, die eine tDC-Stimulation mit der Methode des Startle bei Alkoholabhängigen kombinieren. Andere Studien untersuchten die Cue-Reaktivität bei alkoholabhängigen Patienten mittels Startle, jedoch ohne tDCS-Intervention. Diese Kombination aus Intervention und Messung mit objektiven Messmethoden könnte als Vorbild für weitere Studien dienen. Diese Studie ergänzt daher vorhergehende Studien, die Craving entweder mit subjektiven Messmethoden oder mit funktioneller Bildgebung untersucht haben. Die vorliegende Arbeit zeigte zudem, dass tDCS die Cue-Reaktivität auf Alkohol-Reize und das Craving senken kann und kann somit als effektive Methode zur Unterstützung bisheriger Therapieformen gelten. Allerdings müssen noch weitere Untersuchungen folgen, die dieses Paradigma weiter untersuchen und überprüfen, um eine standardisierte Vorgehensweise zu entwickeln. Zudem wäre es wünschenswert, eine größere Stichprobe zu untersuchen und eventuell auch ambulante Patienten und gesunde Probanden in eine Studie mit aufzunehmen.

Ausgehend von einer fMRT-Studie von Hayashi et al. (2013), die eine Assoziation der Inaktivierung des DLPFC und einer Reduktion des Cravings gezeigt haben, verwendeten wir dieselbe Region für die Stimulation. In zukünftigen Studien müsste der Zusammenhang zwischen der Aktivität des DLPFC und Craving noch weitergehend untersucht werden.

Stärken der Studie sind das doppelblinde randomisiert-kontrollierte Studiendesign und die Probandenauswahl, die eine reale Population schwer alkoholabhängiger Patienten repräsentiert. Die Probanden waren Patienten, die die Kriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 erfüllten. Zusätzlich wurden alle Altersklassen von 18 bis 60 Jahre und alle Bildungsniveaus erfasst, die Stichprobe bestand demnach keinesfalls aus nur jungen gesunden intelligenten Probanden, sondern umfasste eine repräsentative Heterogenität bezüglich dieser Faktoren. Außerdem erhielten die Studienteilnehmer keine Aufwandsentschädigung, was eine Selektion durch Geld ausschließt. Somit gehen wir davon aus, dass die Studie weitgehend die Population stationärer schwer alkoholkranker Patienten abbildet. Eine weitere Stärke der Studie stellt sicherlich, wie oben erläutert, die Verwendung des Startle Reflexes als valide

Diskussion

objektive Messmethode in Kombination mit der Verwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation als wirksame Methode zur Neurostimulation dar.

In Zukunft müssen sicherlich die dargestellten Methoden noch weiter überprüft und standardisierte Paradigmata entwickelt werden. Insbesondere sollte der Langzeiteffekt der tDCS auf das Craving und die Rückfallrate anhand repetitiver Stimulationen und eines längeren Beobachtungszeitraums überprüft werden. Auch Korrelationen zwischen dem Startle Response, den subjektiven Messmethoden und der Bildgebung stellen interessante Ansatzpunkte weiterer Untersuchungen dar.

Die noninvasive Neurostimulation stellt eine neue und vielversprechende Forschungsmethode und mögliche Therapieoption in der Suchttherapie dar, jedoch ist zu beachten, dass die Behandlung alkoholabhängiger Patienten komplex ist und sicherlich auf mehreren Säulen basiert. Die tDCS kann hierbei gegebenenfalls einen Beitrag durch Schwächung von konditioniertem und automatisiertem Suchtverhalten und Stärkung der inhibitorischen und exekutiven präfrontalen Kontrolle leisten. Eine Eingliederung der tDCS in multimodale Therapiestudien könnte ein weiterer bedeutender Schritt in der Suchttherapie sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Alkoholabhängigkeit ist weltweit ein prävalentes Problem und Alkohol-Craving stellt einen wichtigen Faktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Abhängigkeit und für einen Rückfall dar. Craving kann mithilfe subjektiver Messmethoden, bildgebenden Verfahren und mithilfe der Cue-Reaktivität gemessen werden. Ein Paradigma hierfür ist die Messung der Alkohol-Cue-Reaktivität mithilfe des akustisch induzierten Startle-Reflexes während der Präsentation alkoholrelevanter und anderer emotional erregender Bilder.

Bei alkoholabhängigen Patienten wurde eine erhöhte Aktivität des Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC) beobachtet, einem Hirnareal, das für exekutive Funktionen zuständig ist und dem eine große Rolle im Prozess des Cravings zugeschrieben wird. In der Literatur wurde gezeigt, dass eine veränderte Aktivität im DLPFC mit einem erhöhten Craving einhergeht. Zur Modulation der Aktivität des DLPFC kann die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), eine Form der nichtinvasiven Neurostimulation, eingesetzt werden. Hierbei führt eine kathodale tDC-Stimulation zu einer Verringerung der neuronalen Exzitabilität, während anodale Stimulation diese steigert. In unserer Studie sollte überprüft werden, ob durch die Modulation der Aktivität in Richtung einer Inaktivierung des DLPFC die Cue-Reaktivität auf Alkoholreize im Startle Test verändert werden kann und das Craving hierdurch reduziert werden kann. Hierfür wurde eine kathodale Stimulation gewählt.

In einer doppelblinden randomisiert-kontrollierten Studie untersuchten wir den Effekt von tDCS an 30 alkoholabhängigen stationären Patienten, die sich direkt nach dem akuten Entzug befanden. Die Probanden wurden zwei Gruppen randomisiert zugeteilt, eine Gruppe mit links kathodaler Verum-Stimulation und eine Gruppe mit Sham-Stimulation. Während einer 20-minütigen tDCS-Stimulation über dem DLPFC wurden emotional positive, neutrale und negative Bilder sowie Alkohol-Bilder präsentiert und parallel der akustische Startle-Response gemessen.

In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Alkohol-Bilder im Startle-Test aversiv verarbeitet werden. Zudem konnte ein signifikanter Effekt der

Zusammenfassung

tDCS-Intervention gezeigt werden. TDCS führte zu einer noch negativeren Modulation des Startle Responses. Auch für das subjektive Craving konnte ein mittlerer Effekt in Richtung einer Reduktion des Cravings durch tDCS gezeigt werden. Im subjektiven Bilder-Rating nach Arousal zeigte sich ein appetitiver Effekt von Alkoholreizen, jedoch kein Effekt durch die Intervention.

Zusammenfassend konnte diese Studie einen signifikanten Effekt durch transkranielle Stimulation mit tDCS auf die Cue-Reaktivität alkoholrelevanter Reize und das subjektive Craving zeigen und unterstreicht damit die Wirksamkeit der tDC-Stimulation als neuromodulatorische Methode. Dies eröffnet neue Perspektiven für die zukünftige Modulation des Cravings durch eine Veränderung der neuronalen Exzitabilität. Trotzdem werden weitere Studien notwendig sein, die den Effekt der tDCS auf die Cue-Reaktivität und das Craving prüfen. Zudem wäre es wichtig, standardisierte Stimulations- und Messprotokolle zu entwickeln, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen. Das Ziel weiterer Untersuchungen könnte sein, die tDCS als mögliche Therapieoption zur Unterstützung der Therapie bei Alkoholabhängigkeit in den klinischen Einsatz zu etablieren. Hierzu werden multimodale klinische Therapiestudien nötig sein, die den praktischen Einsatz in der Klinik und zudem Langzeiteffekte prüfen.

Diese Studie möchte dazu beitragen, das Phänomen des Alkohol-Cravings und der Cue-Reaktivität besser zu verstehen, die tDCS als neue Herangehensweise zur Reduktion des Cravings zu überprüfen und langfristig die Therapie der Alkoholabhängigkeit zu verbessern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol Psychiatry*, *46*(4), 542-550.
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, *568*(Pt 2), 653-663.
doi:10.1113/jphysiol.2005.088310
- Asthana, M., Nueckel, K., Muhlberger, A., Neueder, D., Polak, T., Domschke, K., . . . Herrmann, M. J. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory. *Front Psychiatry*, *4*, 107.
doi:10.3389/fpsy.2013.00107
- Bai, S., Loo, C., & Dokos, S. (2012). Effects of electroconvulsive therapy stimulus pulsewidth and amplitude computed with an anatomically-realistic head model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2012*, 2559-2562.
doi:10.1109/EMBC.2012.6346486
- Bandeira, I. D., Guimaraes, R. S., Jagersbacher, J. G., Barretto, T. L., de Jesus-Silva, J. R., Santos, S. N., . . . Lucena, R. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Pilot Study. *J Child Neurol*.
doi:10.1177/0883073816630083
- Bellaiche, L., Asthana, M., Ehlis, A. C., Polak, T., & Herrmann, M. J. (2013). The Modulation of Error Processing in the Medial Frontal Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation. *Neurosci J*, *2013*, 187692.
doi:10.1155/2013/187692
- Berg, W. K., & Davis, M. (1984). Diazepam blocks fear-enhanced startle elicited electrically from the brainstem. *Physiol Behav*, *32*(2), 333-336.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, *172*, 369-382.
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*(1), 1-15.
doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x

- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, *11*(2), 249-254. doi:10.1017/S1461145707007833
- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., . . . Fregni, F. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*, *92*(1-3), 55-60. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.06.011
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Villani, A. B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*, *112*(3), 220-225. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.019
- Boothby, L. A., & Doering, P. L. (2005). Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther*, *27*(6), 695-714. doi:10.1016/j.clinthera.2005.06.015
- 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.
- Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999a). Cue-reactivity and the future of addiction research. *Addiction*, *94*(3), 349-351.
- Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999b). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, *94*(3), 327-340.
- Cassella, J. V., & Davis, M. (1985). Fear-enhanced acoustic startle is not attenuated by acute or chronic imipramine treatment in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *87*(3), 278-282.
- Chaieb, L., Antal, A., & Paulus, W. (2008). Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Vis Neurosci*, *25*(1), 77-81. doi:10.1017/S0952523808080097
- Chick, J., Howlett, H., Morgan, M. Y., & Ritson, B. (2000). United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*, *35*(2), 176-187.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences (rev. ed.)*. Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

- Conson, M., Errico, D., Mazzarella, E., Giordano, M., Grossi, D., & Trojano, L. (2015). Transcranial Electrical Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Processing of Social Cognitive and Affective Information. *PLoS One*, *10*(5), e0126448. doi:10.1371/journal.pone.0126448
- Cooney, N. L., Gillespie, R. A., Baker, L. H., & Kaplan, R. F. (1987). Cognitive changes after alcohol cue exposure. *J Consult Clin Psychol*, *55*(2), 150-155.
- Cooney, N. L., Litt, M. D., Morse, P. A., Bauer, L. O., & Gaupp, L. (1997). Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol*, *106*(2), 243-250.
- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, *5*, 436-452.
- da Silva, M. C., Conti, C. L., Klauss, J., Alves, L. G., do Nascimento Cavalcante, H. M., Fregni, F., . . . Nakamura-Palacios, E. M. (2013). Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol Paris*, *107*(6), 493-502. doi:10.1016/j.jphysparis.2013.07.003
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain Cogn*, *20*(1), 125-151.
- Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*, *51*(1), 68-80.
- Demelbauer, S. H., W.; Marx, R. (1999). Kognitive Dissonanz, Reaktanzbereitschaft und dispositionale Selbstaufmerksamkeit bei Gruppen mit unterschiedlichem Alkohol- und Nikotingebrauch. *Wiener Zeitschrift für Suchtforschung*, *22*(2), 17-33.
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., & Wiers, R. W. (2015). Transcranial direct current stimulation, implicit alcohol associations and craving. *Biol Psychol*, *105*, 37-42. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.12.004
- Deutsche-Hauptstelle-für-Suchtfragen. (2003). Alhoholabhängigkeit. *Suchtmedizinische Reihe, Band 1*.
- Die-Drogenbeauftragte-der-Bundesregierung. (2015). *Drogen-und Suchtbericht*.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. . (2014). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber Verlag.

- Drobes, D. J., & Tiffany, S. T. (1997). Induction of smoking urge through imaginal and in vivo procedures: physiological and self-report manifestations. *J Abnorm Psychol*, *106*(1), 15-25.
- Drummond, D. C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, *96*(1), 33-46. doi:10.1080/09652140020016941
- Drummond, D. C., Litten, R. Z., Lowman, C., & Hunt, W. A. (2000). Craving research: future directions. *Addiction*, *95 Suppl 2*, S247-255.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M., & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage*, *74*, 266-275. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.01.042
- Edwards, G., & Gross, M. M. (1976). Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J*, *1*(6017), 1058-1061.
- Ernst, M., & Fudge, J. L. (2009). A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neurosci Biobehav Rev*, *33*(3), 367-382. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.10.009
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, *36*(3), 299-312. doi:10.1017/S0033291705005891
- Everitt, B. (1997). Craving cocaine cues: cognitive neuroscience meets drug addiction research. *Trends Cogn Sci*, *1*(1), 1-2. doi:10.1016/S1364-6613(97)01009-7
- Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, A., Vander Hoorn, S., Murray, C. J., & Comparative Risk Assessment Collaborating, G. (2002). Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, *360*(9343), 1347-1360. doi:10.1016/S0140-6736(02)11403-6
- Feeser, M., Prehn, K., Kazzner, P., Mungee, A., & Bajbouj, M. (2014). Transcranial direct current stimulation enhances cognitive control during emotion regulation. *Brain Stimul*, *7*(1), 105-112. doi:10.1016/j.brs.2013.08.006
- Field, M., Kiernan, A., Eastwood, B., & Child, R. (2008). Rapid approach responses to alcohol cues in heavy drinkers. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *39*(3), 209-218. doi:10.1016/j.jbtep.2007.06.001
- Fox, H. C., Bergquist, K. L., Hong, K. I., & Sinha, R. (2007). Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals.

Alcohol Clin Exp Res, 31(3), 395-403. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00320.x

Franken, I. H. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(4), 563-579. doi:10.1016/S0278-5846(03)00081-2

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., . . . Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2), 197-209. doi:10.1016/j.pain.2006.02.023

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord*, 8(2), 203-204. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x

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

Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A., Nitsche, M. A., . . . Boggio, P. S. (2008). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, 51(1), 34-41. doi:10.1016/j.appet.2007.09.016

Fröhlich, W. (2010). Schreckreaktion *Wörterbuch Psychologie* (pp. 430f). München: Deutscher Taschenbuchverlag.

Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, 39(2), 147-165.

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003

Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., . . . Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry*, 157(11), 1789-1798.

Geier, A., Mucha, R. F., & Pauli, P. (2000). Appetitive nature of drug cues confirmed with physiological measures in a model using pictures of smoking. *Psychopharmacology (Berl)*, 150(3), 283-291.

- George, M. S., Anton, R. F., Bloomer, C., Teneback, C., Drobles, D. J., Lorberbaum, J. P., . . . Vincent, D. J. (2001). Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(4), 345-352.
- Goebel, S. (2007). Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten. *Dissertation*.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*, *12*(11), 652-669. doi:10.1038/nrn3119
- Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol*, *114*(9), 1557-1579.
- Grusser, S. M., Heinz, A., & Flor, H. (2000). Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts. *J Neural Transm*, *107*(6), 715-720.
- Grusser, S. M., Heinz, A., Raabe, A., Wessa, M., Podschus, J., & Flor, H. (2002). Stimulus-induced craving and startle potentiation in abstinent alcoholics and controls. *Eur Psychiatry*, *17*(4), 188-193.
- Grusser, S. M., Wrase, J., Klein, S., Hermann, D., Smolka, M. N., Ruf, M., . . . Heinz, A. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*, *175*(3), 296-302. doi:10.1007/s00213-004-1828-4
- Hayashi, T., Ko, J. H., Strafella, A. P., & Dagher, A. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(11), 4422-4427. doi:10.1073/pnas.1212185110
- Heinz, A. (1999). Psychopathologische Korrelate dopaminerger Dysfunktion bei alkoholabhängigen und schizophrenen Patienten. *Nervenarzt*, *70*(5), 399-407. doi:10.1007/s001150050455
- Heinz, A., Beck, A., Mir, J., Grusser, S. M., Grace, A. A., & Wrase, J. (2010). Alcohol Craving and Relapse Prediction: Imaging Studies. In C. M. Kuhn & G. F. Koob (Eds.), *Advances in the Neuroscience of Addiction* (2nd ed.). Boca Raton (FL).
- Heinz, A., Lober, S., Georgi, A., Wrase, J., Hermann, D., Rey, E. R., . . . Mann, K. (2003). Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol*, *38*(1), 35-39.

- Hermann, D., Smolka, M. N., Wrase, J., Klein, S., Nikitopoulos, J., Georgi, A., . . . Heinz, A. (2006). Blockade of cue-induced brain activation of abstinent alcoholics by a single administration of amisulpride as measured with fMRI. *Alcohol Clin Exp Res*, *30*(8), 1349-1354. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00174.x
- Herremans, S. C., & Baeken, C. (2012). The current perspective of neuromodulation techniques in the treatment of alcohol addiction: a systematic review. *Psychiatr Danub*, *24 Suppl 1*, S14-20.
- Herwig, U., Satrapi, P., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, *16*(2), 95-99.
- Hoyer, J. H. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*(5), 872-875. doi:10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(10 Pt 2), 2472-2480. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.009
- Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, *38*, 1-16. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.013
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, *10*, 367-380.
- John, U., Hapke, U., & Rumpf, H.-J. (2001). *SESA Skala zur Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- John, U., Hapke, U., & Rumpf, H. J. (2003). A new measure of the alcohol dependence syndrome: the severity scale of alcohol dependence. *Eur Addict Res*, *9*(2), 87-93. doi:68806
- Jurado-Barba, R., Rubio Valladolid, G., Martinez-Gras, I., Alvarez-Alonso, M. J., Ponce Alfaro, G., Fernandez, A., . . . Jimenez-Arriero, M. A. (2015). Changes on the Modulation of the Startle Reflex in Alcohol-Dependent Patients after 12 Weeks of a Cognitive-Behavioral Intervention. *Eur Addict Res*, *21*(4), 195-203. doi:10.1159/000371723

- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., . . . Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(1), 8-19.
- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., de Almeida Correia Santos, G., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Miyuki Nakamura-Palacios, E. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*, *17*(11), 1793-1803. doi:10.1017/S1461145714000984
- Klem, G. H., Luders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *52*, 3-6.
- Kokkinidis, L., & McCarter, B. D. (1990). Behavioral evidence implicating dopamine in sensorimotor arousal and norepinephrine in the sedative effects of antidepressant drugs. *Psychopharmacology (Berl)*, *100*(4), 542-547.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.W., & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)". *Diagnostica*, *42*, 139-156.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*, *97*(3), 377-395.
- Lang, P. J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
- Laux; Glanzmann, P. S., P.; Spielberger, CD. (1981). *State-Trait-Angst Inventar STAI*. Weinheim: Beltz.
- Lemenager, T., Hill, H., Reinhard, I., Hoffmann, S., Zimmermann, U. S., Hermann, D., . . . Mann, K. (2014). Association between alcohol-cue modulated startle reactions and drinking behaviour in alcohol dependent patients - results of the PREDICT study. *Int J Psychophysiol*, *94*(3), 263-271. doi:10.1016/j.ijpsycho.2014.09.009
- Levesque, J., Eugene, F., Joannette, Y., Paquette, V., Mensour, B., Beaudoin, G., . . . Beaugard, M. (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry*, *53*(6), 502-510.
- Litt, M. D., Cooney, N. L., Kadden, R. M., & Gaupp, L. (1990). Reactivity to alcohol cues and induced moods in alcoholics. *Addict Behav*, *15*(2), 137-146.

- Loeber, S., Croissant, B., Nakovics, H., Zimmer, A., Georgi, A., Klein, S., . . . Flor, H. (2007). The startle reflex in alcohol-dependent patients: changes after cognitive-behavioral therapy and predictive validity for drinking behavior. A pilot study. *Psychother Psychosom*, 76(6), 385-390. doi:10.1159/000107567
- Marlatt, G. A. (1985). Relapse Prevention: Theoretical rationale and overview of the model. In G. A. G. Marlatt, J. R. (Ed.), *Relapse Prevention: Maintenance Strategies In The Treatment of Addictive Behaviors* (pp. 3-70). New York: Guilford.
- 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
- Mengarelli, F., Spoglianti, S., Avenanti, A., & di Pellegrino, G. (2015). Cathodal tDCS over the left prefrontal cortex diminishes choice-induced preference change. *Cereb Cortex*, 25(5), 1219-1227. doi:10.1093/cercor/bht314
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(7), 1623-1629. doi:10.1016/j.clinph.2006.04.009
- Möller, H.-J. L., Gerd ; Deister, Arno. (2013). *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme.
- Monti, P. M., Rohsenow, D. J., Rubonis, A. V., Niaura, R. S., Sirota, A. D., Colby, S. M., & Abrams, D. B. (1993). Alcohol cue reactivity: effects of detoxification and extended exposure. *J Stud Alcohol*, 54(2), 235-245.
- Morgan, H. M., Davis, N. J., & Bracewell, R. M. (2014). Does transcranial direct current stimulation to prefrontal cortex affect mood and emotional memory retrieval in healthy individuals? *PLoS One*, 9(3), e92162. doi:10.1371/journal.pone.0092162
- Mucha, R. F., Geier, A., Stuhlinger, M., & Mundle, G. (2000). Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*, 151(4), 428-432.

- Nakamura-Palacios, E. (in Druck). Ventral Medial Prefrontal Cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in drug addiction. *J Neural Transm.*
- Nakamura-Palacios, E. M., de Almeida Benevides, M. C., da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, R. W., de Vasconcellos, V. F., de Castro, L. N., . . . Fregni, F. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *Int J Neuropsychopharmacol*, *15*(5), 601-616. doi:10.1017/S1461145711001040
- Nishimura, Y., Tanii, H., Fukuda, M., Kajiki, N., Inoue, K., Kaiya, H., . . . Okazaki, Y. (2007). Frontal dysfunction during a cognitive task in drug-naive patients with panic disorder as investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging. *Neurosci Res*, *59*(1), 107-112. doi:10.1016/j.neures.2007.05.016
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, *1*(3), 206-223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, *97*(4), 3109-3117. doi:10.1152/jn.01312.2006
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B. U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, *115*(10), 2419-2423. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.001
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, *114*(4), 600-604.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, *527 Pt 3*, 633-639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
- Noel, X., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Alcohol cues increase cognitive impulsivity in individuals with alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)*, *192*(2), 291-298. doi:10.1007/s00213-006-0695-6

- O'Brien, C. P., Childress, A. R., McLellan, A. T., & Ehrman, R. (1992). A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, *70*, 157-177.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., . . . Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, *62*(11), 1208-1216. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.018
- Olbrich, H. M., Valerius, G., Paris, C., Hagenbuch, F., Ebert, D., & Juengling, F. D. (2006). Brain activation during craving for alcohol measured by positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry*, *40*(2), 171-178. doi:10.1111/j.1440-1614.2006.01765.x
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Patrick, C. J., Berthot, B. D., & Moore, J. D. (1996). Diazepam blocks fear-potentiated startle in humans. *J Abnorm Psychol*, *105*(1), 89-96.
- Paulus, W. (2012). Transkranielle Stimulationsverfahren 2011. *Klinische Neurophysiologie*, *43*, 11-15.
- Pfister H.-R., B. G. (2008). The multiplicity of emotions: a framework of emotional functions in decision making. *Judgm. Decis.*, *3*, 5-17.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, *72*(4-6), 208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Pulido, C., Brown, S. A., Cummins, K., Paulus, M. P., & Tapert, S. F. (2010). Alcohol cue reactivity task development. *Addict Behav*, *35*(2), 84-90. doi:10.1016/j.addbeh.2009.09.006
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol*, *28*, 166-185.
- Radloff, L. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. doi:10.1177/014662167700100306
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, *264*(19), 2511-2518.

- Reid, M. S., Flammino, F., Starosta, A., Palamar, J., & Franck, J. (2006). Physiological and subjective responding to alcohol cue exposure in alcoholics and control subjects: evidence for appetitive responding. *J Neural Transm*, *113*(10), 1519-1535. doi:10.1007/s00702-005-0439-5
- Robert-Koch-Institut. (2008). Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen. *Gesundheitsberichterstattungen des Bundes, Heft 40*.
- Robert-Koch-Institut. (2012). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.
- Rossi, S., Cappa, S. F., Babiloni, C., Pascualetti, P., Miniussi, C., Carducci, F., . . . Rossini, P. M. (2001). Prefrontal [correction of Prefontal] cortex in long-term memory: an "interference" approach using magnetic stimulation. *Nat Neurosci*, *4*(9), 948-952. doi:10.1038/nn0901-948
- Rubio, G., Borrell, J., Jimenez, M., Jurado, R., Grusser, S. M., & Heinz, A. (2013). Variables involved in the cue modulation of the startle reflex in alcohol-dependent patients. *Addict Biol*, *18*(1), 170-180. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00371.x
- Rypma, B., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (2002). The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci*, *14*(5), 721-731. doi:10.1162/08989290260138627
- Saladin, M. E., Drobles, D. J., Coffey, S. F., & Libet, J. M. (2002). The human startle reflex and alcohol cue reactivity: effects of early versus late abstinence. *Psychol Addict Behav*, *16*(2), 98-105.
- Sayette, M. A., Martin, C. S., Wertz, J. M., Shiffman, S., & Perrott, M. A. (2001). A multi-dimensional analysis of cue-elicited craving in heavy smokers and tobacco chippers. *Addiction*, *96*(10), 1419-1432. doi:10.1080/09652140120075152
- Sayette, M. A., Shiffman, S., Tiffany, S. T., Niaura, R. S., Martin, C. S., & Shadel, W. G. (2000). The measurement of drug craving. *Addiction*, *95 Suppl 2*, S189-210.
- Schmitz, A., & Grillon, C. (2012). Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nat Protoc*, *7*(3), 527-532. doi:10.1038/nprot.2012.001
- Sell, L. A., Morris, J. S., Bearn, J., Frackowiak, R. S., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend*, *60*(2), 207-216.

- Singer, M. B., A.; Mann, K. (Hrsg.). (2010). *Alkohol und Tabak- Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Stuttgart: Thieme.
- Soyka, M. (2008). *Alkoholismus - Missbrauch und Abhängigkeit*. Stuttgart: Thieme.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. . (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, Ca.: Consulting Psychologists Press.
- Sutton, S. K., & Davidson, R. J. (2000). Prefrontal brain electrical asymmetry predicts the evaluation of affective stimuli. *Neuropsychologia*, 38(13), 1723-1733.
- Tapert, S. F., Brown, G. G., Baratta, M. V., & Brown, S. A. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addict Behav*, 29(1), 33-50.
- Tapert, S. F., Cheung, E. H., Brown, G. G., Frank, L. R., Paulus, M. P., Schweinsburg, A. D., . . . Brown, S. A. (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 727-735.
doi:10.1001/archpsyc.60.7.727
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie- Struktur und Funktion*. München: Elsevier.
- van Duijvenbode, N., Didden, R., Bloemsaat, G., & Engels, R. C. (2012). Problematic alcohol use and mild intellectual disability: standardization of pictorial stimuli for an alcohol cue reactivity task. *Res Dev Disabil*, 33(4), 1095-1102.
doi:10.1016/j.ridd.2012.01.019
- Vollstadt-Klein, S., Loeber, S., Kirsch, M., Bach, P., Richter, A., Buhler, M., . . . Kiefer, F. (2011). Effects of cue-exposure treatment on neural cue reactivity in alcohol dependence: a randomized trial. *Biol Psychiatry*, 69(11), 1060-1066.
doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.016
- Vrana, S. R., Spence, E. L., & Lang, P. J. (1988). The startle probe response: a new measure of emotion? *J Abnorm Psychol*, 97(4), 487-491.
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-1070.
- WHO. (1969). *Expert Committee on Drug Dependence. Sixteenth report*. (Vol. (Technical Report Series No. 407)). Geneva: Wolrd Health Organziation.
- WHO. (2015). *Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization*.

Literaturverzeichnis

- Wiers, C. E., Stelzel, C., Gladwin, T. E., Park, S. Q., Pawelczack, S., Gawron, C. K., . . . Bermpohl, F. (2015). Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. *Am J Psychiatry*, *172*(4), 335-343. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111495
- Wiers, R. W., Rinck, M., Kordts, R., Houben, K., & Strack, F. (2010). Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction*, *105*(2), 279-287. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02775.x
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., & Fiez, J. A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci*, *7*(3), 211-214. doi:10.1038/nn1200
- Wise, R. A. (1988). The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol*, *97*(2), 118-132.
- World-Medical-Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Xu, J., Fregni, F., Brody, A. L., & Rahman, A. S. (2013). Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Front Psychiatry*, *4*, 112. doi:10.3389/fpsy.2013.00112

7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien laut Studienprotokoll.....	35
Tabelle 2: Basisdaten.....	37
Tabelle 3: Mittlere Startle-Amplituden nach Gruppen und.....	39
Tabelle 4: Vergleich der Startle-Amplituden der Bilderkategorien Emotionen.....	40
Tabelle 5: Effekt der Intervention (tDCS) auf die Startle Modulation.....	42
Tabelle 6: Veränderungen im subjektiven Craving.....	44
Tabelle 7: Arousal-Rating nach Bilderpaaren	45
Tabelle 8: Effekt der Intervention im Arousal-Rating.....	45
Tabelle 9: Basisdaten.....	1
Tabelle 10: Soziodemographische Daten	2

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf, Bilderbetrachtungsparadigma	25
Abbildung 2: Überprüfung des Stimulationsortes mittels Neurotargeting Software	34
Abbildung 3: emotionale Startle Modulation	41
Abbildung 4: Effekt der Intervention (tDCS) auf die emotionale Startle Modulation... ..	42
Abbildung 5: Vergleich beider Gruppen bezüglich der Unterschiede im subjektiven Craving vor/ nach Intervention.....	43
Abbildung 7: Vergleich der Stimulationsgruppen im Arousal-Rating.....	46
Abbildung 8: Subjektiver Affekt (PANAS Score)	47
Abbildung 9: Veränderung des subjektiven Affekts (PANAS) und der Angst (STAI) .	48

ANHANG

Tabelle 9: Basisdaten

		Sham (n=15)	Verum (n=15)		
		<i>M</i> ± <i>SD</i> bzw. <i>n</i> (%)	<i>M</i> ± <i>SD</i> bzw. <i>n</i> (%)	<i>t</i> (<i>df</i> =28)	<i>p</i>
Geschlecht	männlich	11	8	$\chi^2=1.29$.26
	weiblich	4	7		
Alter (Jahre)		48,40± 9,77	42,80± 7,77	1,74	.09
Alkohol (in g pro Woche)		188,87±100,28	217,73±133,69	0,67	.51
Nikotin	Raucher	10 (66,7)	14 (93,3)	1,89	.07
	Zigaretten pro Tag	15,1 ±5,85	18,43 ±11,15		
Medikation	Medikamente	9 (60)	9 (60)		
	Antidepressiva	9 (60)	9 (60)		
	Antipsychotika	2 (13,3)	5 (33,3)		
	Antikonvulsiva	1 (6,7)	0 (0)		
Nebendiagnosen, <i>n</i> (%)	0	0 (0)	2 (13,3)		
	1	14 (93,3)	12(80,0)		
	2	0 (0)	1 (6,7)		
	3	1 (6,7)	0 (0)		
SESA		47,51±19,97	54,32±20,17	0,911	.37
ADSK		19,27±7,33	17,00±10,78	0,673	.506
Rating positive Bilder		3,12±1,99	4,11±1,68	1,46	.157
Rating neutrale Bilder		1,55±0,67	2,04±0,69	1,93	.064
Rating negative Bilder		5,03±2,12	6,55±1,89	2,05	.05
Rating Alkohol-Bilder		2,94±2,05	3,49±2,67	0,63	.54
positiver Affekt		2,36±4,29	3,69±5,09	0,74	.47
negativer Affekt		3,00±4,43	1,69±4,50	2,68	.013
VAS 1		0,13±4,24	13,6±34,62	1,495	.146
VAS 2		5,33±17,00	10,2±25,20	0,62	.54
VAS 3		10,25±23,60	10,18±31,14	0,006	.995
VAS 4		1,00±5,81	8,47±25,68	1,39	.183

Anmerkung: Dargestellt sind die erhobenen Basisdaten, unterteilt in Sham-Gruppe und Verum-Gruppe. Mittelwert (*M*), Standardabweichung (*SD*), Freiheitsgrade (*df*), *t*- und *p*-Wert. Für das Geschlecht wurde ein *Chi*²-Test gerechnet. SESA= Skala zur Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit; ADSK= Allgemeine Depressionsskala; VAS= Visuelle Analogskala (zur Erfassung des subjektiven Cravings).

Tabelle 10: Soziodemographische Daten

		Sham (n=15)	Verum (n=15)
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Familienstand	Single	4 (26,7)	3 (20)
	feste Beziehung	1 (6,7)	2 (13,3)
	verheiratet	6 (40)	6 (40)
	geschieden, getrennt lebend	4 (26,7)	3 (20)
	geschieden, mit Partner lebend	0 (0)	1 (6,7)
Schulausbildung	Volks-/Hauptschule	8 (53,3)	5 (33,3)
	Realschule	3 (20)	6 (40)
	Fachhochschule	2 (13,3)	3 (20)
	Hochschule	2 (13,3)	1 (6,7)
Berufsausbildung	abgeschlossen	13 (86,7)	15 (100)
	nicht abgeschlossen	2 (13,3)	0 (0)
	voll berufstätig	6 (40)	6 (40)
	Teilzeit	2 (13,3)	1 (6,7)
	Hausfrau	1 (6,7)	1 (6,7)
	berentet	2 (13,3)	3 (20)
	ohne Arbeit	3 (20)	3 (20)
	Student	1 (6,7)	1 (6,7)
Derzeitige Tätigkeit	angestellt in leitender Position	1 (6,7)	2 (13,3)
	angestellt, nicht leitende Position	7 (46,7)	4 (26,7)
	selbstständig	0 (0)	0 (0)

Anmerkung: Dargestellt sind die erhobenen soziodemographische Daten, unterteilt in Sham-Gruppe und Verum-Gruppe. *n*= Anzahl.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Herrmann für die Überlassung des Dissertationsthemas und die gute Zusammenarbeit in den letzten Jahren. Danke für die gute Betreuung, die schnelle Beantwortung fachlicher Fragen und für die Ermutigung zum wissenschaftlichen Arbeiten und Publizieren.

Ich danke Inge Gröbner für die freundliche Einweisung und Unterstützung im Labor, ihr offenes Ohr und die vielen praktischen Tipps.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Team der Suchtstation 4 West, den Stationsärzten und Oberärzten und dem Pflorgeteam, die mir immer mit Rat und Tat bei der Patientenrekrutierung zur Seite standen und ein offenes Ohr für mich hatten.

Vielen Dank auch Herrn Dr. Polak für die fachliche Beratung und Zusammenarbeit.

Danke auch an alle anderen Doktoranden aus dem Labor für die Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung. Allen Freunden, die mit mir gemeinsam in der Bibliothek waren, mich zum Schreiben ermutigt haben und mich immer wieder auf andere Gedanken gebracht haben, möchte ich danken.

Mein großer Dank gilt allen Patienten, die sich freiwillig und unentgeltlich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung und meinen Schwestern Sophia und Alexandra für das Korrekturlesen meiner Arbeit und die seelische und fachliche Unterstützung.

Besonders danken möchte ich auch Andreas Diekhöfer, der mir immer zur Seite stand, mich motiviert und unterstützt hat und mich wieder auf andere Gedanken gebracht hat.

Meinem Korreferenten möchte ich für die freundliche Übernahme des Korreferats und für die damit verbundene Zeit und Mühe herzlich danken.