

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

Die Verwendung von intermittierender Theta Burst Stimulation (iTBS)  
als unterstützende Behandlungsoption bei einer  
kognitiv-behavioralen Raucherentwöhnung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Franziska Werfl

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2013

**Referent:** Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter

**Korreferent:** Prof. Dr. med. M. Romanos

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 05.09.2013

**Die Promovendin ist Ärztin.**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VII
1. Einleitung .....	1
1.1. Nikotinkonsum .....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen .....	3
1.2. Nikotinabhängigkeit .....	6
1.2.1. Definition der Abhängigkeit nach ICD-10 .....	6
1.2.2. Der Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) .....	6
1.3. Nikotinwirkung auf den Organismus .....	7
1.3.1. Das mesokortikolimbische dopaminerge System .....	7
1.3.2. Akute Nikotinwirkung .....	8
1.3.3. Chronische Nikotinwirkung .....	9
1.3.4. Nikotinentzug und Craving .....	10
1.3.5. Cue-induced Craving .....	11
1.4. Behandlungsansätze zur Nikotinentwöhnung .....	12
1.4.1. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen .....	12
1.4.2. Medikamentöse Unterstützung .....	12
1.5. Transkranielle Magnetstimulation .....	13
1.5.1. Transkranielle Magnetstimulation zur Verringerung des Craving .....	14
1.5.2. Theta Burst Stimulation .....	15
1.6. Funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) .....	16
1.7. Fragestellungen und Hypothesen .....	16
2. Material und Methoden .....	20
2.1. Stichprobe .....	20
2.2. Ablauf der Nikotinentwöhnung .....	21
2.3. Material .....	23
2.3.1. Stimulusmaterial .....	23
2.3.2. Fragebögen .....	24
2.4. Intermittierende Theta Burst Stimulation (iTBS) .....	27

2.5. Funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) .....	28
2.6. Versuchsablauf .....	31
2.7. Datenanalyse.....	32
2.7.1. Fragebogen-Daten und Rating-Daten .....	32
2.7.2. fNIRS-Daten .....	33
3. Ergebnisse.....	34
3.1. Fragebogen-Daten .....	34
3.1.1. FÄR-Daten .....	34
3.1.2. DBR-G-, SER-G- und QSU-G-Daten .....	35
3.2. Rating-Daten.....	38
3.2.1. Innersubjekteffekte bei der Einschätzung emotionaler Bilder .....	38
3.3. Haupt- und Interaktionseffekte der fNIRS-Daten .....	40
3.3.1. Haupteffekte .....	40
3.3.2. Interaktionseffekte unter Berücksichtigung aller emotionalen Bilder .....	40
3.3.3. Interaktionseffekte unter Berücksichtigung der neutralen und raucherassoziierten Bilder .....	41
4. Diskussion .....	44
4.1. Unterschiede in den Fragebogen-Daten .....	44
4.2. Unterschiede der Rating-Daten .....	46
4.2.1. Valenz .....	46
4.2.2. Arousal .....	47
4.3. Unterschiede der fNIRS-Daten.....	48
4.3.1. Unterschiede während der Präsentation der positiven Cues .....	48
4.3.2. Unterschiede während der Präsentation der raucherassoziierten Cues .....	49
4.3.3. Schwierigkeiten bei der Interpretation der fNIRS-Daten.....	50
4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	52
5. Zusammenfassung .....	54
6. Literaturverzeichnis .....	55
7. Anhang .....	63
I Aufklärung und Einverständniserklärung .....	63
II Verwendete emotionale Bilder .....	66

# Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Analysis of Variance
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CBF	Cerebral Blood Flow
DBR-G	Deutsche Version des Fragebogens zur Decisional Balance für Raucher
dIPFC	dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalogramm
FÄR	Fragebogen zur Änderungsbereitschaft bei Rauchern
fMRT	funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
fNIRS	funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie
FTND-G	Deutsche Version des Fagerström Test for Nicotine Dependence
IAPS	International Affective Picture System
IBZM	[ <sup>123</sup> I] - Iodobenzamid
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KBN	kognitiv-behaviorales Nichtrauchertraining
NAcc	Nucleus Accumbens
nACh	nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren
neg	negativ
neu	neutral
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
pos	positiv
QSU-G	Deutsche Version des Questionnaire on Smoking Urges
ROI	Region of Interest
SAM	Self Assessment Manikin
SER-G	Deutsche Version des Fragebogens zur Self-Efficacy von Rauchern
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
smo	smoking

SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
cTBS	kontinuierliche Theta Burst Stimulation
iTBS	intermittierende Theta Bust Stimulation
TBS	Theta Burst Stimulation
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VTA	Ventrales Tegmentales Areal (Ventrales Tegmentum)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> .....	<b>2</b>
Prävalenz des Rauchens unter Erwachsenen in Deutschland in % der erwachsenen Gesamtbevölkerung.	
<b>Abbildung 2.</b> .....	<b>2</b>
Prävalenz des Rauchens unter Jugendlichen in Deutschland in % der jugendlichen Gesamtbevölkerung.	
<b>Abbildung 3.</b> .....	<b>3</b>
Absolute Anzahl der durch Rauchen verursachten Todesfälle in Deutschland.	
<b>Abbildung 4.</b> .....	<b>4</b>
Überlebenskurven von Rauchern und Nichtrauchern unter britischen männlichen Ärzten ab 35 Jahren.	
<b>Abbildung 5.</b> .....	<b>5</b>
Auswirkungen des Rauchstops auf das Überleben.	
<b>Abbildung 6.</b> .....	<b>7</b>
Schematische Abbildung der Anteile des mesokortikolimbischen dopaminergen Systems	
<b>Abbildung 7.</b> .....	<b>9</b>
Dopamin, ein Neurotransmitter mit zentraler Bedeutung für die Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen.	
<b>Abbildung 8.</b> .....	<b>11</b>
Gesteigerte Aktivität des dIPFC während der Präsentation raucherassoziierter Reize.	
<b>Abbildung 9.</b> .....	<b>14</b>
TMS-Schmetterlingsspule Typ MC-B70 der Firma Tonica Elektronik A/S.	
<b>Abbildung 10.</b> .....	<b>15</b>
Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls der cTBS sowie der iTBS.	
<b>Abbildung 11.</b> .....	<b>23</b>
Übersicht über den Verlauf der Studie sowie der Nikotinentwöhnung.	
<b>Abbildung 12.</b> .....	<b>24</b>
Beispiele für präsentierte emotionale Bilder.	
<b>Abbildung 13.</b> .....	<b>25</b>
Skala des SAM für die Bewertung der Valenz der emotionalen Bilder.	
<b>Abbildung 14.</b> .....	<b>25</b>
Skala des SAM für die Bewertung des Arousal der emotionalen Bilder.	

<b>Abbildung 15.</b> .....	<b>28</b>
a. Bestimmung der Motorschwelle über dem linksseitigen Gyrus praecentralis. b. sham-Stimulation auf den Punkt F4 mit um 45° abgewinkelter Spule.	
<b>Abbildung 16.</b> .....	<b>29</b>
Schematische Darstellung des aktivierenden Protokolls nach Huang et al. (2005).	
<b>Abbildung 17.</b> .....	<b>30</b>
Schematische Darstellung der Funktion der Nah-Infrarot-Spektroskopie am menschlichen Gehirn.	
<b>Abbildung 18.</b> .....	<b>31</b>
Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen von oxygeniertem (O <sub>2</sub> Hb) und deoxygeniertem (HHb) Hämoglobin bei der neurovaskulären Kopplung.	
<b>Abbildung 19.</b> .....	<b>32</b>
Schematische Darstellung des internationalen 10/20 Systems (Jasper, 1958).	
<b>Abbildung 20.</b> .....	<b>32</b>
Frontopolare fNIRS-Haube mit 1 x 52 Kanälen.	
<b>Abbildung 21.</b> .....	<b>39</b>
Grafische Darstellung der Valenz der präsentierten emotionalen Bilder bei der Einschätzung durch die Versuchspersonen.	
<b>Abbildung 22.</b> .....	<b>40</b>
Grafische Darstellung des Arousals der präsentierten emotionalen Bilder bei der Einschätzung durch die Versuchspersonen.	
<b>Abbildung 23.</b> .....	<b>41</b>
Grafische Darstellung der mit fNIRS gemessenen mittleren Aktivitäten des dlPFC der Verum- und der Placebogruppe während der Betrachtung aller emotionalen Bilder.	
<b>Abbildung 24.</b> .....	<b>42</b>
Grafische Darstellung der mit fNIRS gemessenen mittleren Aktivitäten des dlPFC der Verum- und der Placebogruppe während der Betrachtung der raucherassoziierten und neutralen Bilder.	
<b>Abbildung 25.</b> .....	<b>43</b>
Grafische Darstellung der mit fNIRS gemessenen mittleren Aktivitäten des rechten und linken dlPFC beider Gruppen während der Betrachtung der raucherassoziierten und neutralen Bilder.	

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> ....	<b>21</b>
Deskriptive Daten der Stichprobe.	
<b>Tabelle 2.</b> ....	<b>35</b>
FÄR-Werte der Stichprobe.	
<b>Tabelle 3.</b> ....	<b>36</b>
Zuordnung der Probanden zu den jeweiligen Stufen der Verhaltensänderung.	
<b>Tabelle 4.</b> ....	<b>37</b>
DBR-G-, SER-G- und QSU-G-Werte der Stichprobe.	
<b>Tabelle 5.</b> ....	<b>38</b>
Haupt- und Interaktionseffekte der Fragebogen-Daten.	
<b>Tabelle 6.</b> ....	<b>64</b>
IAPS-Bezeichnungen der emotionalen Bilder.	
<b>Tabelle 7.</b> ....	<b>64</b>
Deskriptive Statistik der emotionalen Bilder.	

# **1. Einleitung**

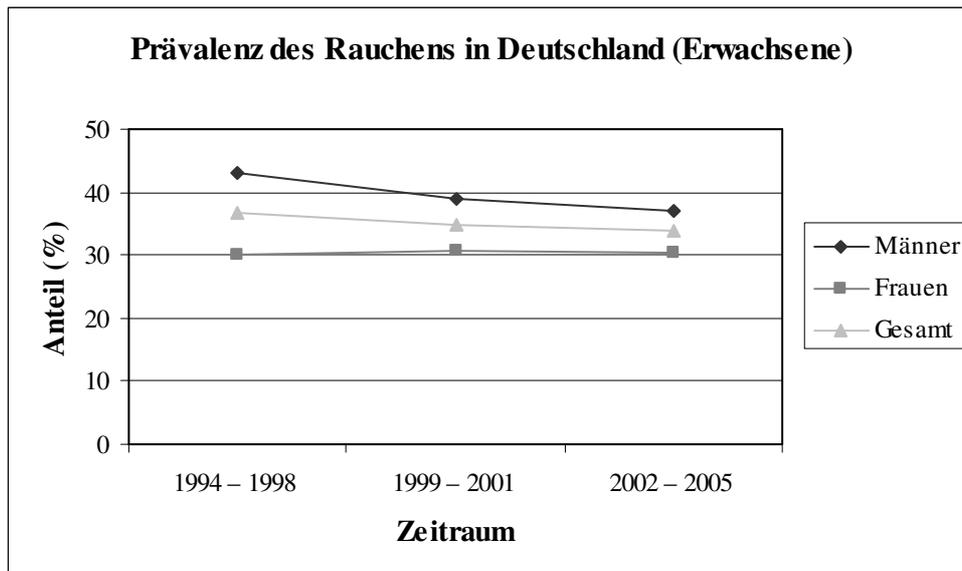
Zu Beginn dieser Arbeit werden epidemiologische Daten zum Nikotinkonsum sowie Definitionskriterien der Nikotinabhängigkeit dargelegt. Anschließend wird auf die akute und die chronische Nikotinwirkung auf den Organismus sowie auf Behandlungsmöglichkeiten für die Tabakentwöhnung eingegangen. Zum Schluss werden die Methoden der Transkraniellen Magnetstimulation und der funktionellen Nah-Infrarot-Spektroskopie erläutert und die in dieser Arbeit zu untersuchenden Hypothesen formuliert.

## **1.1. Nikotinkonsum**

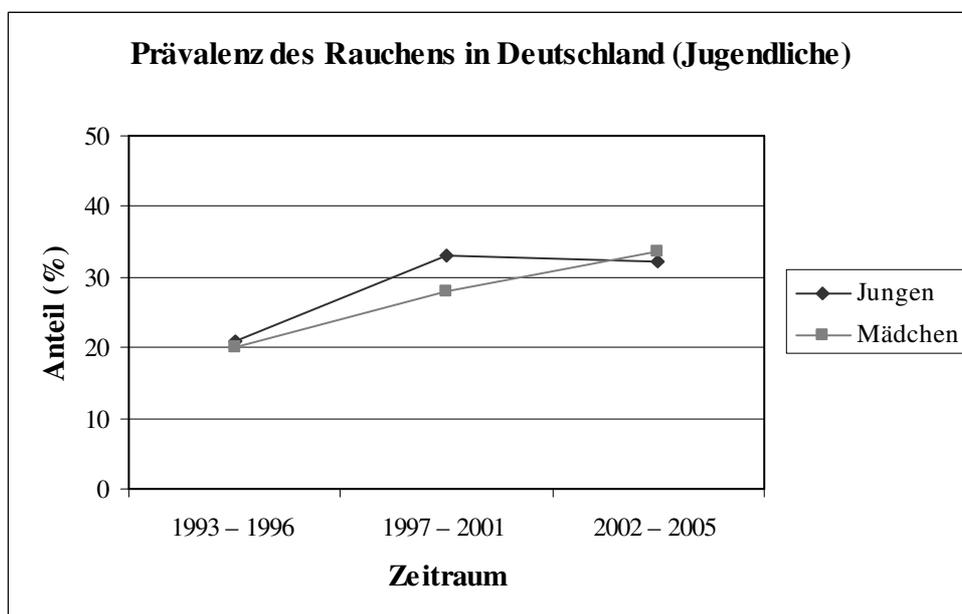
### **1.1.1. Epidemiologie**

Aktuell raucht ca. ein Drittel der erwachsenen Weltbevölkerung, wobei wesentlich mehr Männer als Frauen Tabak konsumieren (Slama, 2008). Allerdings unterscheiden sich die Anteile in den Industrieländern, in denen 37 % der Männer und 21 % der Frauen rauchen, deutlich weniger als in den Entwicklungsländern, in denen der Anteil bei 49 % bzw. 8 % liegt (Slama, 2008). Die Anzahl der jugendlichen Raucher ist im Anstieg begriffen (Curry et al., 2009). Europaweit rauchen derzeit ca. 19 % der Jugendlichen, wobei es bei ihnen kaum Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen gibt (Warren et al., 2008).

In Deutschland ist der Anteil der erwachsenen Raucher an der Gesamtbevölkerung in den vergangenen Jahren zurückgegangen (siehe Abbildung 1). Dagegen nimmt auch hier der Anteil der jugendlichen Raucher deutlich zu, besonders unter den Mädchen (WHO, 2011; siehe Abbildung 2).



**Abbildung 1. Prävalenz des Rauchens unter Erwachsenen in Deutschland in % der erwachsenen Gesamtbevölkerung, aufgeteilt in Männer, Frauen und Gesamtanteil (WHO, 2011).**

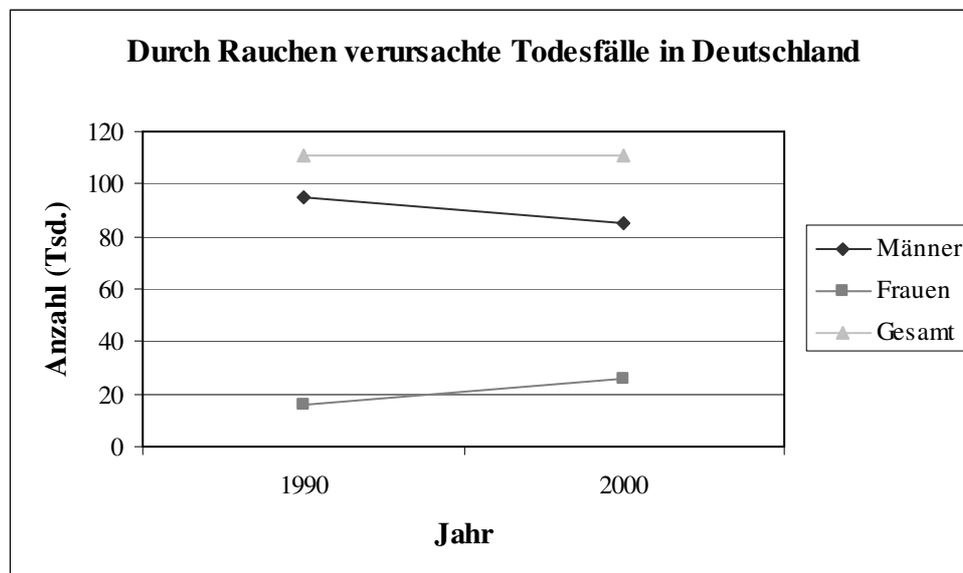


**Abbildung 2. Prävalenz des Rauchens unter Jugendlichen in Deutschland in % der jugendlichen Gesamtbevölkerung, aufgeteilt in Mädchen und Jungen (WHO, 2011).**

### 1.1.2. Gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen

Nikotinkonsum gilt als ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie z.B. Herzinfarkt (Teo et al., 2006) und für die Entwicklung von Krebserkrankungen und Erkrankungen der Lunge, z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Doll et al., 2004). Der WHO zufolge sind jährlich annähernd fünf Millionen Todesfälle weltweit auf das Rauchen zurückzuführen, wobei diese Zahl im Steigen begriffen ist und um das Jahr 2025 bei zehn Millionen liegen könnte (Proctor, 2004). Auf Grund des hohen und steigenden Anteils jugendlicher Raucher könnte sie noch weitaus höher ausfallen (Warren et al., 2008). In Deutschland sterben jährlich ca. 110.000 Menschen in Folge von Nikotinkonsum an den oben genannten Erkrankungen (WHO, 2011; siehe Abbildung 3). Tendenziell steigt die Anzahl an Frauen, die an raucherassoziierten Erkrankungen sterben, wohingegen unter den Männern ein entgegengesetzter Trend zu beobachten ist (WHO, 2011; siehe Abbildung 3).

Die wirtschaftliche Belastung auf Grund dieser Erkrankungen und Todesfälle liegt europaweit bei bis zu 130 Milliarden Euro (WHO, 2007). Die Kosten des deutschen Gesundheitswesens betragen ca. 17 Milliarden Euro jährlich (Thamm und Lampert, 2005).



**Abbildung 3. Absolute Anzahl der durch Rauchen verursachten Todesfälle in Deutschland, aufgeteilt in Männer, Frauen und Gesamtzahl (WHO, 2011).**

Einer Studie zufolge ist die Lebenserwartung von Rauchern gegenüber der von gleichaltrigen Nichtraucherern um bis zu zehn Jahre reduziert (Doll et al., 2004; siehe Abbildung 4). Das Risiko, eine durch Rauchen verursachte Erkrankung zu entwickeln oder daran zu sterben, hängt sowohl mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten als auch mit dem Alter, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde, zusammen; d.h. je mehr eine Person raucht und je früher sie damit anfängt, um so höher liegt ihr Risiko (Doll et al., 2004). Umgekehrt steigt die Lebenserwartung im Vergleich zu Personen, die weiterhin rauchen, umso stärker wieder bis zur ursprünglichen Lebenserwartung an, je früher mit dem Rauchen aufgehört wird (Doll et al., 2004; siehe Abbildung 5).

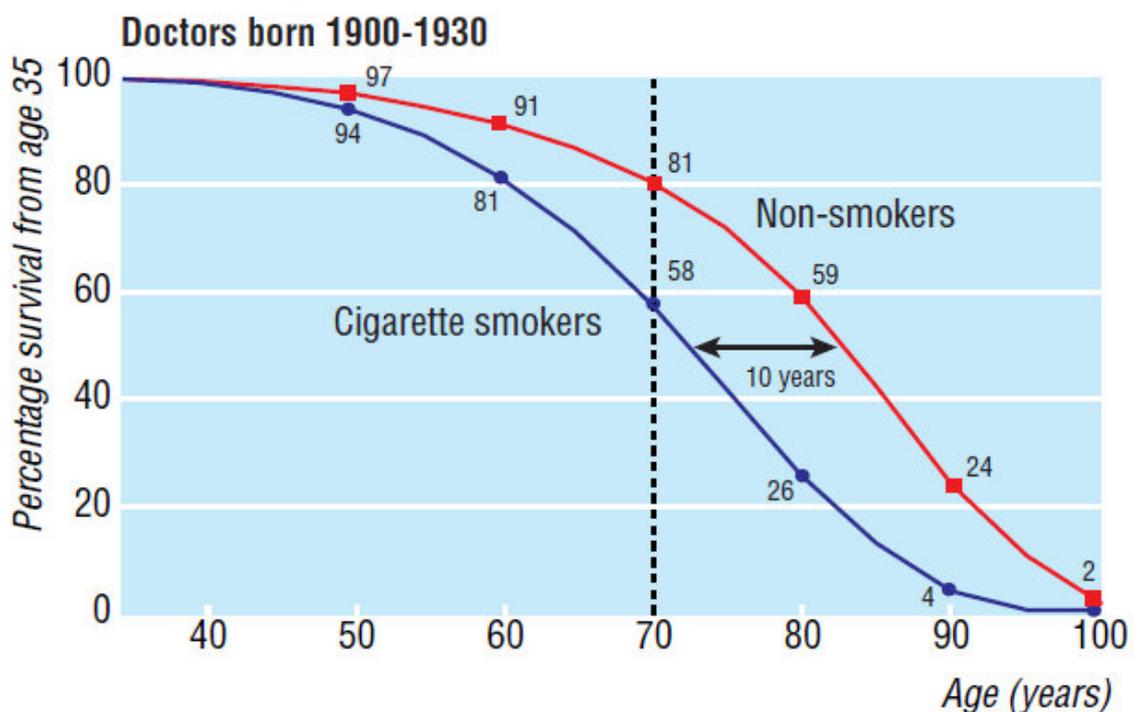


Abbildung 4. Überlebenskurven von Rauchern und Nichtrauchern unter britischen männlichen Ärzten ab 35 Jahren, die zwischen 1900 und 1930 geboren wurden, mit Angabe des Anteils der Überlebenden in jeder Dekade (Doll et al., 2004, Seite 6).

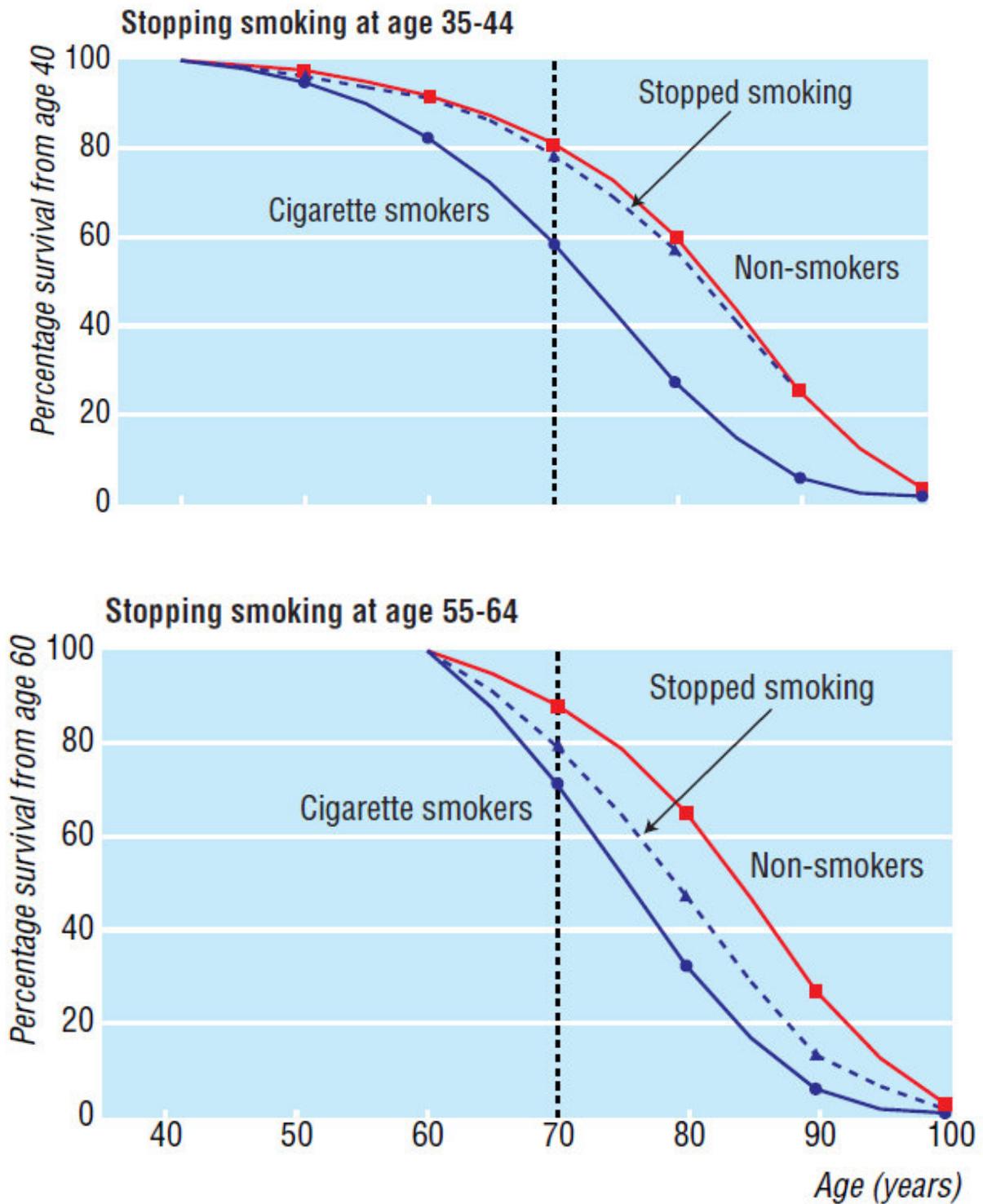


Abbildung 5. Auswirkungen des Rauchstops zwischen 35 und 44 Jahren und zwischen 55 und 64 Jahren auf das Überleben (Doll et al., 2004, Seite 7).

## 1.2. Nikotinabhängigkeit

### 1.2.1. Definition der Abhängigkeit nach ICD-10

Die ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) grenzt Abhängigkeit zunächst gegen den schädlichen Gebrauch ab. Dieser liegt vor, wenn der Konsum einer Substanz zu körperlicher oder psychischer Gesundheitsschädigung führt. Um eine Abhängigkeit klinisch diagnostizieren zu können, müssen mindestens drei der folgenden Kriterien innerhalb eines Jahres erfüllt sein (ICD-10, 2008):

1. Craving, d.h. ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, die entsprechende Substanz zu konsumieren,
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Menge und Beendigung des Konsums,
3. Körperliche Entzugssymptomatik bei Beendigung oder Reduktion des Konsums,
4. Entwicklung von Toleranz, d.h. um die gewünschte Wirkung zu erreichen, sind zunehmend höhere Dosen notwendig,
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zu Gunsten des Substanzkonsums, der Beschaffung der Substanz oder der Erholung von den Folgen des Konsums,
6. Anhaltender Substanzkonsum trotz nachgewiesener schädlicher körperlicher, psychischer oder sozialer Folgen (Dilling et al., 2008).

### 1.2.2. Der Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)

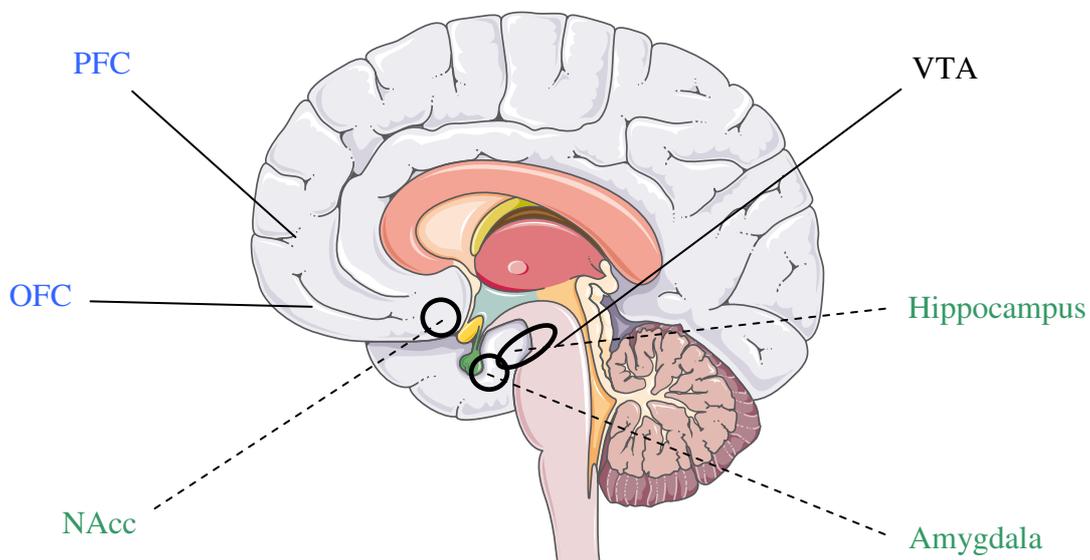
Der Fagerström Test for Nicotine Dependence (Heatherton et al., 1991) ist ein Fragebogen zur Erfassung des Schweregrades besonders der körperlichen Nikotinabhängigkeit. Er umfasst sechs Fragen zu Rauchgewohnheiten, beispielsweise die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und den Zeitpunkt der ersten gerauchten Zigarette des Tages. Die Auswertung erfolgt durch Addition der Items zu einem Summenwert, der mindestens 0 und maximal 10 Punkte beträgt. Ein Wert von 0 bis 2 Punkten bedeutet eine sehr geringe oder keine Nikotinabhängigkeit. Wird ein Wert von 3 bis 4 Punkten erreicht, liegt eine geringe Abhängigkeit vor, Werte von 5 bis 10 Punkten weisen auf eine mittlere bis hohe Abhängigkeit hin (Schoberberger und Kunze,

1999). In die vorliegende Studie wurden nur Probanden eingeschlossen, die mindestens eine geringe Nikotinabhängigkeit aufwiesen (siehe 2.1.)

## 1.3. Nikotinwirkung auf den Organismus

### 1.3.1. Das mesokortikolimbische dopaminerge System

Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Suchtverlangen, dem so genannten Craving, und Rückfällen bei der Entzugstherapie spielt das mesokortikolimbische dopaminerge System (siehe Abbildung 6). Dieses System nimmt seinen Ursprung in dem im Mittelhirn gelegenen Ventralen Tegmentum (VTA) und projiziert zum einen als mesolimbisches System in den Nucleus Accumbens (NAcc), das Ventrale Pallidum, die Amygdala und den Hippocampus, die zum limbischen System gehören (Feltenstein und See, 2008). Der NAcc und das Ventrale Pallidum scheinen eine wichtige Rolle für den durch Nikotin vermittelten Belohnungseffekt zu spielen, wohingegen die Amygdala und der Hippocampus für Konditionierungsprozesse im Rahmen der Abhängigkeitsentwicklung verantwortlich sind (Feltenstein und See, 2008).



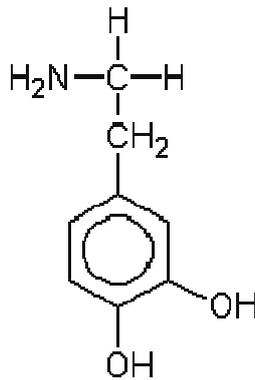
**Abbildung 6.** Schematische Abbildung der Anteile des mesokortikolimbischen dopaminergen Systems ([www.servier.com](http://www.servier.com)) mit farblicher Kennzeichnung der mesokortikalen (blau) und mesolimbischen Anteile (grün, vor der Schnittebene gelegen).

Zum anderen verlaufen Projektionen als mesokortikales System zu kortikalen Strukturen wie dem Anterioren Cingulären (ACC) sowie zum Orbitofrontalen (OFC) und dem Präfrontalen Kortex (PFC) (Feltenstein und See, 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass im ACC suchtmittelbezogene Stimuli, sog. Cues, affektiv bewertet werden und entsprechend ihrer Relevanz Aufmerksamkeit erhalten (Förstl et al., 2006). Der OFC spielt eine wichtige Rolle für Antrieb und Motivation beispielsweise zur Beschaffung der Droge (Volkow et al., 2003). Der PFC dient der Planung von Handlungsabläufen (Förstl et al., 2006) sowie Lernprozessen und dem Empfinden von Emotionen (Roland, 1993; Phan et al., 2002). Auch bewusste kognitive Entscheidungen für oder gegen die Ausführung zielgerichteter Handlungen, d.h. die Verhaltenskontrolle, laufen im PFC, besonders im dorsolateralen PFC (dlPFC), ab (Wilson et al., 2004; Feltenstein und See, 2008; Hare et al., 2009).

### 1.3.2. Akute Nikotinwirkung

Zigarettenrauch wird zunächst in die Lunge inhaliert. Das enthaltene Nikotin wird in den Alveolen in das Blut aufgenommen und erreicht innerhalb von 10 bis 15 Sekunden das Gehirn (Benowitz, 1994). Nikotin führt durch Bindung an nikotinerge n-Acetylcholinrezeptoren (nACh) dopaminerger Neurone im VTA zur akuten Freisetzung von Dopamin im NAcc (siehe Abbildung 7), wodurch ein Belohnungseffekt entsteht (Förstl et al., 2006; Volkow et al., 2002). Die durch Drogen vermittelte Dopaminfreisetzung im NAcc ist um ein mehrfaches höher verglichen mit natürlichen Auslösern wie z.B. der Nahrungsaufnahme (Wise, 2002). Je stärker und schneller die Dopaminfreisetzung erfolgt, umso intensiver ist der Belohnungseffekt bzw. das durch ihn ausgelöste Gefühl der Euphorie (Volkow et al., 2003). Darüber hinaus vermittelt Nikotin die Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin (Singer et al., 2004).

Neben dem Gefühl der Euphorie führt Nikotin zu einer Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Lernfunktionen und der Wachheit (Benowitz, 1996; Levin et al., 1998). Die nikotinvermittelte Verbesserung der Aufmerksamkeit konnte auch bei Patienten mit Schizophrenie, Morbus Alzheimer und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) nachgewiesen werden (Levin et al., 1998). Zugleich reduziert Nikotinkonsum Stress, Anspannung und Angstgefühle und wirkt als Appetitzügler (Feltenstein und See, 2008).



**Abbildung 7. Dopamin, ein Neurotransmitter mit zentraler Bedeutung für die Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen (<http://www2.chemie.uni-erlangen.de>)**

### 1.3.3. Chronische Nikotinwirkung

Demgegenüber führt chronischer Nikotinkonsum im ZNS zu einer Reihe von Mechanismen, die der Gegenregulation und Homöostase dienen.

Nach der Bindung von Nikotin an nACh-Rezeptoren werden zunächst die oben genannten akuten Effekte vermittelt. Anschließend werden die nACh-Rezeptoren refraktär, d.h. die Bindung eines Rezeptoragonisten bleibt ohne nachfolgende Wirkung. Langfristig führt die ständige Stimulation durch Nikotin zu einer gesteigerten Anzahl refraktärer nACh-Rezeptoren und dadurch zu einer kompensatorischen Erhöhung ihrer Expression (Dani et al., 2001).

Daneben kommt es als Reaktion auf die Überstimulation des dopaminergen Belohnungssystems zu einer Herabregulierung der Anzahl dopaminerge Rezeptoren und zu einer verringerten Aktivität dopaminerge Neurone (Volkow et al., 2003; Fehr et al., 2008). Diese Aktivitätsminderung geht einher mit einer verminderten Reaktion des Belohnungssystems auf natürliche Auslöser. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei Rauchern Belohnung durch finanzielle Reize das dopaminerge Belohnungssystem verglichen mit Nichtrauchern deutlich geringer aktiviert (Martin-Sölch et al., 2001). Es gibt Hinweise darauf, dass diese Gegenregulationsmechanismen die Abhängigkeitsentwicklung fördern, indem die Aktivität des Belohnungssystems von der Anwesenheit der Substanz abhängig wird und zunehmender Substanzkonsum notwendig wird, um eine Aktivierung zu erreichen (Erhardt et al., 2004).

Darüber hinaus hat chronischer Nikotinkonsum zahlreiche Wirkungen auf andere Organsysteme wie das Herz-Kreislauf-System und die Lunge. Nikotin vermittelt eine

Vasokonstriktion peripherer Gefäße und steigert so den Blutdruck. Zusätzlich werden Thrombozyten aktiviert und die Konzentration der Fettsäuren im Blut erhöht, was Atherosklerose fördert (Didilescu et al., 2009). Zigarettenrauch führt zu chronischen Entzündungsprozessen (Andreas et al., 2007) und zu einer Störung der Selbstreinigungsmechanismen der Atemwege, wodurch sich das Risiko für Infektionen erhöht (Didilescu et al., 2009). Zudem wird die Entstehung von Tumorzellen gefördert (Andreas et al., 2007). Die genannten Effekte führen langfristig zu den unter 1.1.2. aufgeführten gesundheitlichen Folgen.

#### 1.3.4. Nikotinentzug und Craving

Bei abhängigen Personen führt der Entzug der Droge zu einem relativem Dopaminmangel im NAcc und somit zu einer Dysfunktion des mesokortikolimbischen Systems, die Craving und Entzugserscheinungen zur Folge hat und im Fall einer Entzugstherapie Rückfälle verursachen kann (Erhardt et al., 2004). Die Entzugssymptome umfassen erhöhte Reizbarkeit, schlechte Stimmung, Angstgefühle, depressive Verstimmung und gesteigerten Appetit (Benowitz, 2008; Miyata und Yanagita, 1998).

Craving gilt als ein entscheidender Faktor für Rückfälle bei der Entzugstherapie. In einer Studie, die subjektive Beweggründe für Rückfälle bei der Tabakentwöhnung untersuchte, gab nahezu die Hälfte der befragten Personen Craving nach Zigaretten an (Norregaard et al., 1993). Die Intensität der körperlichen Entzugssymptome dagegen spielte für das Risiko, einen Rückfall zu erleiden, nur eine untergeordnete Rolle (Norregaard et al., 1993).

Für die Entstehung des Craving scheint unter anderem der PFC eine wichtige Rolle zu spielen. In einer bildgebenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des OFC und des ACC während des Cravings erhöht ist, und zwar umso ausgeprägter, je stärker das Craving empfunden wird (Volkow et al., 2002). Diese erhöhte Aktivität könnte für die im Cravingzustand gesteigerte Motivation zur Beschaffung der Droge sowie den Verlust über die bewusste Verhaltenskontrolle und den daraus resultierenden zwanghaften Konsum relevant sein (Volkow et al., 2003). Diese Annahme wird unterstützt durch Hinweise auf eine bei Drogenabhängigen veränderte Aktivität des PFC als Kontrollinstanz für das Verhalten (Goldstein und Volkow, 2002).

### 1.3.5. Cue-induced Craving

Durch suchtmittelbezogene Stimuli (Cues) kann Craving ausgelöst und verstärkt werden, was als Cue-induced Craving bezeichnet wird (Franklin et al., 2007). Solche Stimuli können beispielsweise der Geschmack und der Geruch einer Zigarette sein (Benowitz, 2008). Auch die individuelle Stimmungslage (z.B. Stress) oder Umweltfaktoren während des Rauchens (z.B. die Umgebung in einer Kneipe) kommen in Frage (Benowitz, 2008).

Auch für die Entstehung des Cue-induced Craving spielt der PFC eine zentrale Rolle. Dies wird darauf zurückgeführt, dass vermittelt durch den PFC Suchterinnerungen gespeichert werden, welche durch Cues aktiviert werden können (Bonson et al., 2002). Dadurch wird das Gehirn in Belohnungserwartung versetzt, was über die Aktivierung dopaminerger Neurone zu einer Verstärkung des Craving führt (Goldstein und Volkow, 2002). Es gibt Hinweise darauf, dass insbesondere der dlPFC in die Entstehung des Cue-induced Craving involviert ist. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivität des dlPFC während des Cue-induced Craving deutlich erhöht ist (Maas et al., 1998). Einer weiteren Studie zufolge ist die Aktivität umso höher, je intensiver das Craving subjektiv empfunden wird (Franklin et al., 2007). In Abbildung 8 ist die erhöhte Aktivität des dlPFC während der Präsentation raucherassoziierter Reize dargestellt.



**Abbildung 8. Gesteigerte Aktivität des dlPFC während der Präsentation raucherassoziierter Reize (Franklin et al., 2007, Seite 2307).**

## **1.4. Behandlungsansätze zur Nikotinentwöhnung**

Obwohl die Mehrheit der Raucher mit dem Rauchen aufhören möchte, schaffen nur wenige unter ihnen die Entwöhnung und anschließende Abstinenz ganz ohne Hilfe; die meisten werden innerhalb eines Jahres wieder rückfällig (Mallin, 2002). Nach einem Jahr sind nur 3 bis 5 % der Raucher, die den Entzug ohne Hilfe durchgeführt haben, noch abstinent (Laniado-Laborín, 2010). Ein wichtiger Risikofaktor für einen Rückfall ist neben Nikotinabhängigkeit, raucherbezogenen Cues, Entzugssymptomen und Craving die mangelnde Unterstützung bei der Nikotinentwöhnung (Zhou et al., 2009).

### **1.4.1. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen**

Für den behandelnden Arzt ist es zunächst wichtig, mögliche Raucher unter seinen Patienten zu identifizieren, um sie anschließend zu einem Entzug zu motivieren (Mallin, 2002). So kann allein die Empfehlung des behandelnden Arztes, mit dem Rauchen aufzuhören, den Anteil der Raucher, die einen Entzug durchführen, erhöhen (Lancaster et al., 2000). Um die Erfolgsquote zu steigern, ist jedoch weitere verhaltenstherapeutische Unterstützung wichtig, wie z.B. Einzel- oder Gruppentherapie (Lancaster et al., 2000).

Nach dem Transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung (Prochaska und DiClemente, 1986) durchläuft ein Raucher bei der Entwöhnung verschiedene Stadien: Absichtslosigkeit, Absichtsbildung, Vorbereitung, Handlung, Aufrechterhaltung und Rückfall. Diese Stadien gehen ineinander über und es sind auf jeder Ebene Rückfälle in ein früheres Stadium möglich (siehe 2.3.2.). Es gibt Hinweise darauf, dass Verhaltenstherapien, die an das momentane individuelle Stadium des Patienten angepasst sind, eine höhere Erfolgsquote zeigen als solche, die dies nicht berücksichtigen (Spencer et al., 2002).

### **1.4.2. Medikamentöse Unterstützung**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Nikotinentzug medikamentös zu unterstützen. Die wichtigsten sind Nikotinersatzpräparate, Bupropion und Vareniclin (Hudmon et al., 2010). Sie führen zu einer Erhöhung der Erfolgsrate, besonders in Kombination mit einer Verhaltenstherapie (Laniado-Laborín, 2010).

Nikotinersatzpräparate wirken durch Verringerung der Entzugssymptome, wobei die Anwendungsform, beispielsweise als Pflaster, Kaugummi oder Nasenspray, keine Rolle spielt (Lancaster et al., 2000). Ein Nachteil dieser Präparate sind mögliche Nebenwirkungen wie Hautreizung durch das Pflaster oder Übelkeit durch den Kaugummi (Mallin, 2002).

Das Antidepressivum Bupropion, ein Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, verringert den Drang zu Rauchen und erleichtert so den Nikotinentzug (Mallin, 2002). Als mögliche Nebenwirkungen können Mundtrockenheit und Schlafstörungen auftreten (Lancaster et al., 2000).

Vareniclin ist ein selektiver partieller Agonist an nACh-Rezeptoren, über die auch Nikotin wirkt (Garrison und Dugan, 2009). Der Vorteil von Vareniclin liegt darin, dass es einerseits zur Freisetzung von Dopamin führt und dadurch Entzugssymptome und Craving verringert (Galanti, 2008). Andererseits blockiert es den Rezeptor für Nikotin und verringert so die nikotinvermittelte Dopaminfreisetzung, was die angenehmen Effekte von Nikotin herabsetzt (Galanti, 2008). Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit, daneben kann es zu Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen kommen (Garrison und Dugan, 2009).

## **1.5. Transkranielle Magnetstimulation**

Eine potentielle neue Möglichkeit, den Nikotinentzug zu erleichtern, stellt die so genannte Transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar, die in den 1980er Jahren von Barker et al. entwickelt wurde (Barker et al., 1985). Bei der TMS wird mit einer Spule, die auf den Schädel gelegt wird, durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in Form kurzer Impulse ein elektrisches Feld im Kortex erzeugt (Griskova et al., 2006; siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9. TMS-Schmetterlingsspule Typ MC-B70 der Firma Tonica Elektronik A/S (Magnetic Stimulation Accessories Catalogue, Tonica Elektronik A/S, 2011).**

Wird die Methode wiederholt angewendet (repetitive Transkranielle Magnetstimulation, rTMS), können sich die neuronale Aktivität sowie die Freisetzung von Neurotransmittern verändern (Post und Keck, 2001). Dies wird als synaptische Plastizität beschrieben (Huang et al., 2005). Dabei bestimmt die Stimulusfrequenz, ob sich eine Hemmung der kortikalen Erregbarkeit ergibt (inhibierender Effekt, Frequenz ca. 1 Hz; Chen et al., 1997) oder ob eine Bahnung entsteht (aktivierender Effekt, ab 5 Hz; Berardelli et al., 1998, Fitzgerald et al., 2006). Der Effekt zeigt sich nicht nur unmittelbar im Bereich der Stimulation, sondern auch in anderen Gehirnregionen, die mit den stimulierten Arealen synaptisch verbunden sind (de Vries et al., 2009). Allerdings ist die Wirkung bei einmaliger Anwendung relativ schwach ausgeprägt, hält selten länger als 30 Minuten an (Huang et al., 2005) und ist zudem interindividuell variabel (Maeda et al., 2000).

### 1.5.1. Transkranielle Magnetstimulation zur Verringerung des Craving

In einer SPECT-Studie mit [123I] - Iodobenzamid (IBZM) wurde die Wirkung einer dreiwöchigen Behandlung mit rTMS auf den dlPFC bei an Depression erkrankten Patienten untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass nach Anwendung der rTMS signifikant weniger IBZM an striatale Dopaminrezeptoren bindet, was auf eine Steigerung der endogenen Freisetzung des Neurotransmitters Dopamin im mesolimbischen System hindeutet (Pogarell et al., 2005). Dieses Ergebnis steht im

Einklang mit einer tierexperimentellen Studie von Keck et al., die die Wirkung frontaler rTMS auf die Dopaminfreisetzung im Gehirn männlicher Ratten untersuchten. Mittels intrazerebraler Mikrodialyse konnte unter rTMS eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung im Bereich des NAcc, des Dorsalen Hippocampus sowie des Dorsalen Striatums gemessen werden (Keck et al., 2002).

Zudem wurde in einer Studie gezeigt, dass bereits die einmalige Stimulation des rechten dlPFC bei Kokainabhängigen zu einer vorübergehenden Verminderung des Craving führen kann (Camprodon et al., 2006). Auch bei Nikotinabhängigen kann die einmalige rTMS des dlPFC Craving reduzieren, was vermutlich auf die Modulierung der Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System zurückzuführen ist (Johann et al., 2003). Der genannte Effekt der rTMS konnte auch für Craving nach Speisen bei an Bulimie erkrankten Personen (Van den Eynde et al., 2010) und Craving nach Alkohol bei Alkoholabhängigen (Mishra et al., 2010) nachgewiesen werden. Eine weitere Studie belegt, dass neben dem cue-induced Craving auch der Zigarettenkonsum und die Nikotinabhängigkeit vorübergehend verringert werden (Amiaz et al., 2009).

### 1.5.2. Theta Burst Stimulation

Die Theta Burst Stimulation (TBS) ist eine relativ junge Variante der TMS. Im Gegensatz zur konventionellen rTMS, bei der in regelmäßigen Serien von Einzelreizen stimuliert wird, wird bei der TBS alle 200 ms (Theta-Rhythmus) ein Dreierimpuls mit einer Frequenz von 50 Hz angewendet. Erfolgt die Serie kontinuierlich (cTBS), so wird die kortikale Erregbarkeit gehemmt, erfolgt sie intermittierend mit einer Pause von wenigen Sekunden (iTBS), so entsteht eine Bahnung (Huang et al., 2005; siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10. Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls der cTBS (links) sowie der iTBS (rechts) (nach Siebner, 2007, Seite 500).**

Die TBS erfordert verglichen mit der rTMS für einen ähnlichen Effekt eine niedrigere Stimulusintensität und kürzere Stimulationsdauer (20-190 s), was auf eine höhere Effizienz hindeutet. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Wirkungen der TBS auf die synaptische Plastizität besser kontrollierbar und länger, d.h. über 60 Minuten anhaltend sind bei geringeren interindividuellen Unterschieden (Huang et al., 2005). Daher wurde in der vorliegenden Studie die Wirkung von iTBS untersucht.

## **1.6. Funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS)**

Für die Messung der Aktivität des präfrontalen Kortex bietet sich die funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) an. Diese relativ neue, nichtinvasive Methode ist schnell, kostengünstig und einfach durchzuführen (Obrig et al., 2000; Fallgatter et al., 2004). Zudem kann sie in natürlicher Sitzposition erfolgen, ist sehr geräuscharm und nebenwirkungsfrei, weshalb sie eine hohe Akzeptanz bei Probanden und Patienten aufweist (Fallgatter et al., 2004). Ein weiterer Vorteil von fNIRS ist die geringe Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten (Fallgatter et al., 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass die Methode eine ausreichend hohe Sensitivität aufweist, um auch geringe Veränderungen der kortikalen Oxygenierung im Rahmen spezifischer kognitiver Aufgabenstellungen zu messen und dass die gemessenen Aktivierungsmuster mit Ergebnissen anderer funktioneller Studien übereinstimmen (Fallgatter et al., 2004). Ein Nachteil von fNIRS ist die relativ geringe räumliche Auflösung. Dieses Problem kann beispielsweise durch die Erhöhung der Optoden-Zahl gelöst werden (Obrig et al., 2000).

## **1.7. Fragestellungen und Hypothesen**

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit neurobiologischen und psychologischen Ursachen sowie Behandlungsmöglichkeiten der Nikotinabhängigkeit, insbesondere mit dem cue-induced Craving. Bisher gibt es noch keine Veröffentlichungen über die Wirkung von iTBS auf den rechten dlPFC im Hinblick auf das Rauchverhalten und das subjektiv empfundene und objektiv messbare cue-induced Craving. In dieser Studie wurde ein etabliertes kognitiv-behaviorales Nichtrauchertraining (KBN) mit einer viermaligen iTBS-Behandlung kombiniert. Ziel war es, deren Wirkung mittels fNIRS und verschiedener standardisierter Fragebögen zum Rauchverhalten der

Versuchspersonen nachzuweisen. Darüber hinaus wurde die Auswirkung der iTBS-Behandlung auf die Bewertung der präsentierten Cues durch die Versuchspersonen untersucht.

Folgende Fragestellungen und Hypothesen wurden abgeleitet:

**1) Führt eine viermalige iTBS-Behandlung des rechten dlPFC zu einer Veränderung der Punktwerte der Fragebogenskalen, insbesondere zu einer Verminderung des subjektiv empfundenen Craving (siehe 1.5.1. und 1.5.2.)?**

**Hypothese 1a:** Viermalige iTBS-Behandlung des rechten dlPFC führt zu einer Veränderung der Punktwerte der Fragebogenskalen.

H<sub>0</sub> (1a): Punktwerte (Verumgruppe) = Punktwerte (Placebogruppe)

H<sub>1</sub> (1a): Punktwerte (Verumgruppe) ≠ Punktwerte (Placebogruppe)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (1a) würde veränderte Punktwerte der Fragebogenskalen nach einer viermaligen iTBS-Behandlung belegen.

**Hypothese 1b:** Viermalige iTBS-Behandlung des rechten dlPFC führt zu einer Verminderung des subjektiv empfundenen Craving.

H<sub>0</sub> (1b): subjektives Craving (Verumgruppe) = subjektives Craving (Placebogruppe)

H<sub>1</sub> (1b): subjektives Craving (Verumgruppe) < subjektives Craving (Placebogruppe)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (1b) würde ein vermindertes subjektiv empfundenen Craving nach einer viermaligen iTBS-Behandlung belegen.

**2) Werden die präsentierten raucherspezifischen Cues (smo) in ihrer Valenz und ihrem Arousal durch die Probanden anders bewertet als die präsentierten positiven (pos), negativen (neg) und neutralen Cues (neu) und wird diese Bewertung durch iTBS verändert (siehe 1.3.5.)?**

**Hypothese 2a:** Die präsentierten raucherspezifischen Cues werden in ihrer Valenz durch die Probanden anders bewertet als die präsentierten positiven, negativen und neutralen Cues.

$H_0$  (2a): Valenz (smo) = Valenz (pos, neg, neu)

$H_1$  (2a): Valenz (smo)  $\neq$  Valenz (pos, neg, neu)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2a) würde eine unterschiedliche Bewertung der Valenz raucherspezifischer Cues im Vergleich zu positiven, negativen und neutralen Cues belegen.

**Hypothese 2b:** Viermalige iTBS-Behandlung des rechten dlPFC führt zu einer Veränderung der Bewertung der Valenz der präsentierten raucherspezifischen Cues durch die Probanden.

$H_0$  (2b): Valenz smo (Verumgruppe) = Valenz smo (Placebogruppe)

$H_1$  (2b): Valenz smo (Verumgruppe)  $\neq$  Valenz smo (Placebogruppe)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2b) würde veränderte Werte der Valenz raucherspezifischer Cues nach viermaliger iTBS-Behandlung belegen.

**Hypothese 2c:** Die präsentierten raucherspezifischen Cues werden in ihrem Arousal durch die Probanden anders bewertet als die präsentierten positiven, negativen und neutralen Cues.

$H_0$  (2c): Arousal (smo) = Arousal (pos, neg, neu)

$H_1$  (2c): Arousal (smo)  $\neq$  Arousal (pos, neg, neu)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2c) würde eine unterschiedliche Bewertung des Arousal raucherspezifischer Cues im Vergleich zu positiven, negativen und neutralen Cues belegen.

**Hypothese 2d:** Viermalige iTBS-Behandlung des rechten dIPFC führt zu einer Veränderung der Bewertung des Arousal der präsentierten raucherspezifischen Cues durch die Probanden.

$H_0$  (2d): Arousal smo (Verumgruppe) = Arousal smo (Placebogruppe)

$H_1$  (2d): Arousal smo (Verumgruppe)  $\neq$  Arousal smo (Placebogruppe)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (2d) würde veränderte Werte des Arousal raucherspezifischer Cues nach viermaliger iTBS-Behandlung belegen.

Im Fokus der Studie stand die folgende Fragestellung:

**3) Führt eine viermalige iTBS-Behandlung des rechten dIPFC zu einer mit fNIRS messbaren Aktivitätsänderung des dIPFC während der Präsentation raucherassoziierter Cues (siehe 1.3.5. und 1.5.1.)?**

**Hypothese 3:** Viermalige iTBS-Behandlung des rechten dIPFC führt zu einer mit fNIRS messbaren Aktivitätsänderung des dIPFC während der Präsentation raucherassoziierter Cues.

$H_0$  (3): Aktivität dIPFC smo (Verum) = Aktivität dIPFC smo (Placebo)

$H_1$  (3): Aktivität dIPFC smo (Verum)  $\neq$  Aktivität dIPFC smo (Placebo)

Eine Ablehnung der Nullhypothese (3) würde eine Aktivitätsänderung des dIPFC nach viermaliger iTBS-Behandlung belegen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Stichprobe**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge in Einrichtungen der Universität Würzburg, Fitnessstudios in Würzburg sowie durch Zeitungsartikel in der lokalen Presse.

Die potentiellen Probanden wurden zunächst telefonisch in einer etwa 15-minütigen Befragung auf Einschluss- und Ausschlusskriterien geprüft. Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein Wert von mindestens 3 von 10 Punkten (d.h. mindestens geringe Abhängigkeit) in der deutschen Version des Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND-G; Schumann et al., 2003) sowie ein Alter von mindestens 18 und höchstens 65 Jahren.

Ausschlusskriterien waren schwere internistische, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen. Diese wurden ebenfalls in der telefonischen Befragung mittels eines Screening-Fragebogens basierend auf dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV (SKID; Wittchen et al., 1997; DSM-IV: Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen) ermittelt. Weitere Ausschlusskriterien waren eine schwere Kopfverletzung (z.B. Schädel-Hirn-Trauma) in der Vergangenheit, das Tragen eines Herzschrittmachers oder anderer elektronischer Implantate, ein Metallimplantat innerhalb des Schädels, epileptische Anfälle in der Vergangenheit und das Bestehen einer Schwangerschaft. Diese stellen Kontraindikationen für eine TMS-Behandlung nach dem Wassermann-Protokoll dar (Wassermann, 1997). Des Weiteren wurden nur TMS-naive Probanden eingeschlossen.

An der Studie nahmen 45 gesunde Raucher zwischen 21 und 64 Jahren teil. 23 Teilnehmer wurden mit einer iTBS-Verumstimulation behandelt. Diese werden im Folgenden als Verumgruppe bezeichnet. Die restlichen 22 Teilnehmer erhielten eine Placebostimulation (sham-Stimulation) und wurden der Placebogruppe zugeordnet. Die Zuordnung der Teilnehmer zu der jeweiligen Gruppe erfolgte randomisiert, wobei die Teilnehmer und der Untersuchungsleiter verblindet waren. Die deskriptiven Daten der Stichprobe sind in Tabelle 1 einzusehen.

Bezüglich Alter, Geschlecht und den Werten im Fagerström-Test wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe gefunden ( $p > .05$ ).

Dagegen unterschieden sich die beiden Gruppen in der Höhe der Motorschwelle signifikant voneinander (siehe 2.4.).

**Tabelle 1. Deskriptive Daten der Stichprobe.**

Variablen	Verumgruppe	Placebogruppe	Unterschiede
Anzahl Männer / Frauen	16 / 7	11 / 11	$t = .14$
Alter	$46.74 \pm 10.08$	$46.32 \pm 9.84$	$t = 1.34$
Alter bei Konsum der ersten Zigarette	$19.95 \pm 9.43$	$16.06 \pm 3.92$	$t = 1.69$
Alter bei regelmäßigem Rauchbeginn	$18.11 \pm 4.04$	$17.79 \pm 3.81$	$t = .25$
Anzahl Aufhörversuche	$3.40 \pm 4.95$	$2.29 \pm 1.90$	$t = .85$
Wert des Fagerström-Tests	$4.52 \pm 1.34$	$5.09 \pm 1.77$	$t = -1.22$
Motorschwelle	$34.17 \pm 4.84$	$37.41 \pm 5.31$	$t = -2.14 *$

**Geschlechterverteilung sowie Mittelwerte und Standardabweichungen in der Verum- und der Placebogruppe für Alter, Beginn des Zigarettenkonsums, Aufhörversuche, Fagerström-Wert und Motorschwelle (\* = signifikanter Unterschied [ $p < .05$ ]).**

## 2.2. Ablauf der Nikotinentwöhnung

Das KBN erstreckte sich insgesamt über drei Wochen. In jeder Woche fanden zwei 90-minütige Sitzungen statt. In der ersten Sitzung füllten die Probanden eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (siehe Anhang I) und einen Anamnesebogen aus. Zwischen der zweiten und der dritten Sitzung sollten die Teilnehmer einen Rauch-Stopp-Tag bestimmen, der den Beginn der Abstinenz festlegte. Zur Baseline-Bestimmung erfolgte vor der dritten Sitzung des KBN die erste fNIRS-Messung (prae-Messung), nach der die Versuchspersonen die Fragebögen FÄR, DBR-G, SER-G und QSU-G ausfüllten (siehe 2.3.2.). Am Tag der dritten, vierten, fünften und sechsten KBN-Sitzung wurden die Probanden mit der iTBS bzw. der Placebo-Stimulation (sham-Stimulation) behandelt. Nach der sechsten KBN-Sitzung wurde die

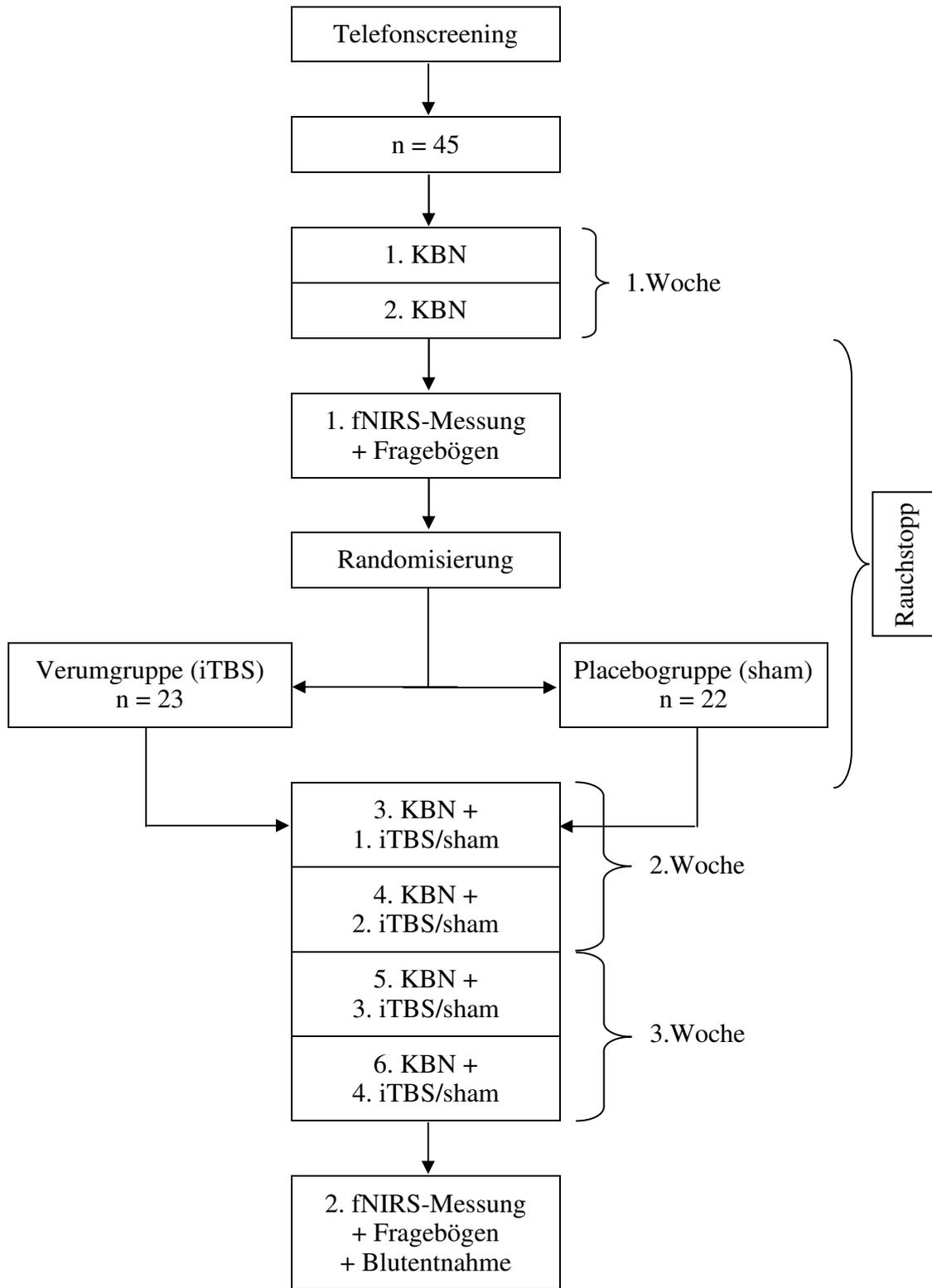


Abbildung 11. Übersicht über den Verlauf der Studie sowie der Nikotinentwöhnung.

zweite fNIRS-Messung (post-Messung) durchgeführt. Auch nach der post-Messung füllten die Teilnehmer mit Ausnahme des FÄR die oben genannten Fragebögen aus. Zusätzlich erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung genetischer Daten. Während der Durchführung des KBN durften die Probanden Nikotinersatzpräparate verwenden. Der Verlauf der Studie sowie der Nikotinentwöhnung ist in Abbildung 11 dargestellt.

## 2.3. Material

### 2.3.1. Stimulusmaterial

Während der fNIRS-Messung wurden den Teilnehmern jeweils 10 positive, negative und neutrale Bilder, so genannte Cues, wiederholt präsentiert. Diese wurden der Datenbank International Affective Picture System (IAPS; Lang et al., 2005) entnommen.

Es wurden Bilder ausgewählt, die sich nach den Angaben des IAPS hinsichtlich Valenz und Arousal eindeutig unterschieden. Die positiven und negativen Bilder unterschieden sich in ihrer Valenz signifikant von den neutralen Bildern (positiv vs. neutral:  $t = 15.91$ ;  $p < .01$ ; negativ vs. neutral:  $t = 10.96$ ;  $p < .01$ ) und wiesen jeweils ein signifikant höheres Arousal als die neutralen Bilder auf (positiv vs. neutral:  $t = 10.64$ ;  $p < .01$ ; negativ vs. neutral:  $t = 9.95$ ;  $p < .01$ ).

Die IAPS-Bezeichnungen der verwendeten emotionalen Bilder sowie die aus den im IAPS angegebenen Werten für Valenz und Arousal der verwendeten emotionalen Bilder berechneten Mittelwerte sind in Anhang II angegeben.

Des Weiteren wurden den Versuchspersonen 10 raucherspezifische, bisher unpublizierte Cues (Mucha und Pauli, unpubliziert) präsentiert. Abbildung 12 stellt Beispiele der verwendeten emotionalen Bilder dar.



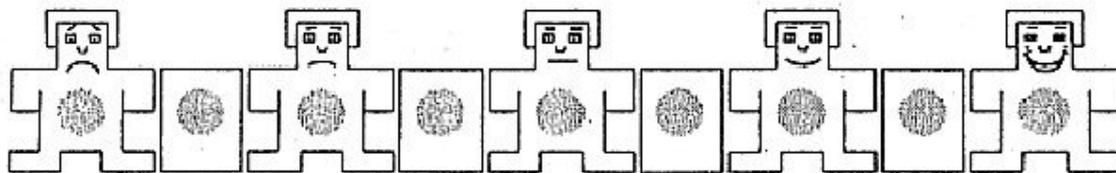
**Abbildung 12.** Beispiele für präsentierte emotionale Bilder (von links: neutral, positiv, negativ, raucherspezifisch).

### 2.3.2. Fragebögen

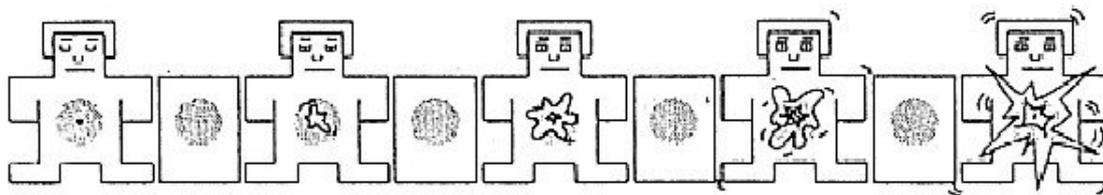
Insgesamt wurden fünf verschiedene Fragebögen erhoben. Mit Ausnahme des Fragebogens zur Änderungsbereitschaft bei Rauchern (FÄR; Hannover et al., 2003) wurden den Versuchspersonen alle Fragebögen vor Beginn und nach Abschluss der iTBS-Behandlung vorgelegt.

#### (1) *Self Assessment Manikin (SAM)*

Die Probanden bewerteten die präsentierten emotionalen Bilder in ihrer Valenz, d.h. der emotionalen Wertigkeit, und ihrem Arousal, d.h. dem Grad, in dem die Bilder die Probanden erregten bzw. beruhigten. Für die Bewertung der Bilder wurde eine numerische Skala des SAM (Fischer et al., 2002) verwendet, die von minus vier bis plus vier (Valenz) bzw. von eins bis neun (Arousal) verwendet (siehe Abbildungen 13 und 14).



**Abbildung 13.** Skala des SAM (Fischer et al., 2002) für die Bewertung der Valenz der emotionalen Bilder von minus vier (negativ, links) bis plus vier (positiv, rechts).



**Abbildung 14.** Skala des SAM (Fischer et al., 2002) für die Bewertung des Arousal der emotionalen Bilder von eins (beruhigend, links) bis neun (erregend, rechts).

#### (2) *Fragebogen zur Änderungsbereitschaft bei Rauchern (FÄR)*

Der FÄR (Hannover et al., 2003) umfasst 12 Items wie z.B. „Mein Rauchen ist manchmal ein Problem“ oder „Ich habe erst vor kurzem mein Rauchen eingeschränkt“.

Mit Hilfe des FÄR können Werte für die Subskalen *Absichtslosigkeit*, *Absichtsbildung*, *Vorbereitung* und *Handlung* gebildet werden. Diese bilden die ersten vier Stufen der Verhaltensänderung nach dem transtheoretischen Modell (Prochaska und DiClemente, 1986) ab. Die Stufen können nacheinander durchlaufen werden, wobei zu jedem Zeitpunkt Rückfälle auf bereits durchlaufene Niveaus möglich sind. Versuchspersonen, die sich auf der Stufe der *Absichtslosigkeit* befinden, haben noch keinen Plan gefasst, das Rauchen in absehbarer Zeit aufzugeben. Hingegen setzt sich eine Person auf der Stufe der *Absichtsbildung* bereits mit ihrem Tabakkonsum auseinander. Allerdings führt diese Auseinandersetzung noch nicht zu einer Verhaltensänderung. In der Stufe der *Vorbereitung* weist eine Versuchsperson zusätzlich große Motivation auf ihr Verhalten zu ändern und beginnt damit dieses Vorhaben in einen konkreten Handlungsplan umzusetzen, z.B. indem sie sich über Raucherentwöhnungs-Programme informiert. Personen in der *Handlungsphase* ändern ihr Rauchverhalten aktiv, beispielsweise durch eine Reduktion des täglichen Zigarettenkonsums.

Die Zuordnung zu den verschiedenen Gruppen erfolgte zunächst durch den höchsten Summenwert des Probanden auf der entsprechenden Subskala (*Absichtslosigkeit*, *Absichtsbildung* und *Handlung*). Durch Umcodierung der Items von dem ursprünglichen Wertebereich von 1 bis 5 in -2 bis 2 ergeben sich drei Summenskalen von -8 bis 8 Punkten. Die Zuordnung zu der Gruppe *Vorbereitung* erfolgte nach folgenden Kriterien: Die Probanden mussten negative Werte in der Skala *Absichtslosigkeit* und positive Werte in den Skalen *Absichtsbildung* und *Handlung* aufweisen, wobei die Werte in der Skala *Absichtsbildung* höher sein mussten als der Skala *Handlung* (Heather et al., 1993).

### (3) Deutsche Version des Fragebogens zur Decisional Balance für Raucher (DBR-G)

Die individuelle Einstellung zum Rauchverhalten wurde mit dem DBR-G (Schumann et al., 2003) erfasst. Dieser Test enthält 20 Items wie z.B. „Zigarettenrauchen ist etwas Angenehmes für mich“ oder „Zigarettenrauchen ist gefährlich für meine Gesundheit“, welche die von der Versuchsperson wahrgenommenen Vor- und Nachteile des Rauchens abbilden. Durch Addition der Items, die einen Wertebereich von 1 bis 5 umfassen, können auf zwei Summenskalen 10 bis 50 Punkte erreicht werden.

#### *(4) Deutsche Version des Fragebogens zur Self-Efficacy von Rauchern (SER-G)*

Die Selbstwirksamkeit der Raucher, d.h. die Erwartung, aufgrund eigener Fähigkeiten die Nikotinabstinenz erfolgreich durchführen zu können, wurde mit dem 20 Items enthaltenden SER-G (Schumann et al., 2003) gemessen. Er umfasst Items wie z.B. „Wenn ich den Wunsch nach einer Zigarette verspüre, ist meine Sicherheit, auf das Rauchen verzichten zu können, eine sehr geringe bis sehr große“ oder „Wenn ich über etwas oder jemanden sehr verärgert bin, ist meine Versuchung zu rauchen eine sehr geringe bis sehr große“. Es können zwei Hauptskalen gebildet werden: Zum einen die *Zuversicht* (Confidence), das Rauchen erfolgreich aufzuhören, und zum anderen die *Versuchung* (Temptation), in bestimmten Situationen zu rauchen. Für die Skala *Versuchung* können drei Subskalen unterschieden werden: Die *Versuchung in positiven Situationen*, beispielsweise beim Feiern mit Freunden, *in negativen Situationen*, etwa nach Auseinandersetzungen in der Familie, sowie *in habituellen Situationen*, z.B. das Rauchen einer Zigarette morgens nach dem Aufstehen. Die Skalen werden durch Addition der in einem Wertebereich von 1 bis 5 liegenden Items berechnet. Auf den Hauptskalen *Zuversicht* und *Versuchung* können die Probanden jeweils Summenwerte zwischen 20 und 100 Punkte erreichen. Auf den Subskalen *positive* und *negative Versuchungssituationen* können jeweils zwischen 6 und 30 Punkte und auf der Subskala *habituelle Versuchungssituation* zwischen 5 und 25 Punkte erreicht werden.

#### *(5) Deutsche Version des Questionnaire on Smoking Urges (QSU-G)*

Zur Analyse des subjektiv nach dem Versuch empfundenen Craving diente der aus 32 Fragen bestehende QSU-G (Mucha et al., 2003). In ihm sind Items wie z.B. „Ich sehne mich gerade nach einer Zigarette“ oder „Ich werde rauchen, sobald ich die Möglichkeit dazu habe“ aufgeführt. Neben der Bestimmung des *allgemeinen Craving* wurden zwei Subskalen für die *Rauchabsicht und Erwartung einer positiven Wirkung* des Rauchens sowie den *Rauchdrang und die Erwartung der Reduktion von Entzugserscheinungen* durch das Rauchen ausgewertet. Die Auswertung der Hauptskala *Craving* erfolgte durch Addition der Items, deren Wertebereich zwischen 1 und 7 Punkten lag, wobei ein Teil der Items umgepolt wurde. Dabei können 32 bis 224 Punkte erreicht werden. Die Subskalen *Rauchabsicht und Erwartung positiver Wirkung* sowie *Rauchdrang und Erwartung Entzugsreduktion* kommen durch die Bildung von Mittelwerten ausgewählter Items zustande.

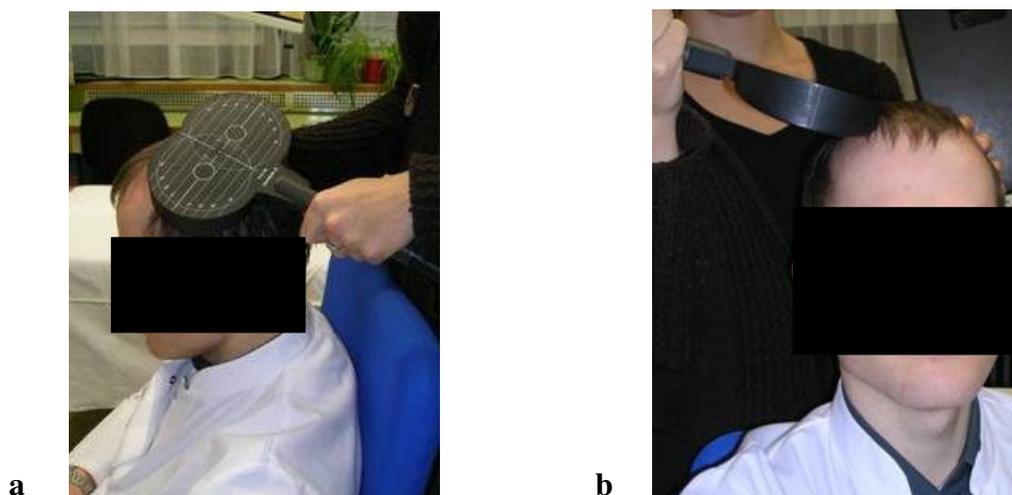
## 2.4. Intermittierende Theta Burst Stimulation (iTBS)

Die iTBS wurde mit einem TMS-Gerät (Medtronic MagPro) der Firma Alpine Biomed GmbH, Langenfeld, durchgeführt. Bei der verwendeten Spule handelte es sich um eine MC-B70-Achtspule der Firma Tonica Elektronik A/S, Dänemark (siehe 1.5.).

Die Stimulation erfolgte auf den oberhalb des rechtsseitigen dIPFC gelegenen Punkt F4 nach dem internationalen 10/20 System für EEG-Elektrodenpositionen (Jasper, 1958), der vor Beginn der Stimulation ausgemessen wurde.

Zur Bestimmung der Stimulationsstärke wurde vor der ersten iTBS über dem linksseitigen Gyrus Praecentralis, welcher dem primär-motorischen Kortex entspricht, die Motorschwelle der jeweiligen Versuchsperson ermittelt (siehe Abbildung 15.a). Die Motorschwelle ist definiert als die geringste Reizintensität, die notwendig ist, um bei Abgabe einer Anzahl von Impulsen in 50 % der Fälle eine Reizantwort in Form noch sichtbarer motorischer Aktivität in den Fingern der rechten Hand zu erzeugen (Stokes et al., 2007). Durch die individuelle Motorschwelle wurde die Intensität der iTBS der Versuchspersonen entsprechend der Gruppenzugehörigkeit angepasst.

Bei Probanden der Verumgruppe erfolgte die iTBS mit einer Stimulationsstärke von 80 % der Motorschwelle tangential auf den Punkt F4. Die Probanden der Placebogruppe erhielten eine sham-Stimulation mit einer Stimulationsstärke von 60 % der Motorschwelle. Zudem wurde bei den Probanden der Placebogruppe die Spule um 45° abgewinkelt (siehe Abbildung 15.b).



**Abbildung 15. a. Bestimmung der Motorschwelle über dem linksseitigen Gyrus Praecentralis. b. sham-Stimulation auf den Punkt F4 mit um 45° abgewinkelter Spule.**

Die Stimulation wurde nach dem aktivierenden Protokoll von Huang et al. (2005) durchgeführt. Eine Übersicht des Protokolls ist in Abbildung 16 schematisch dargestellt.

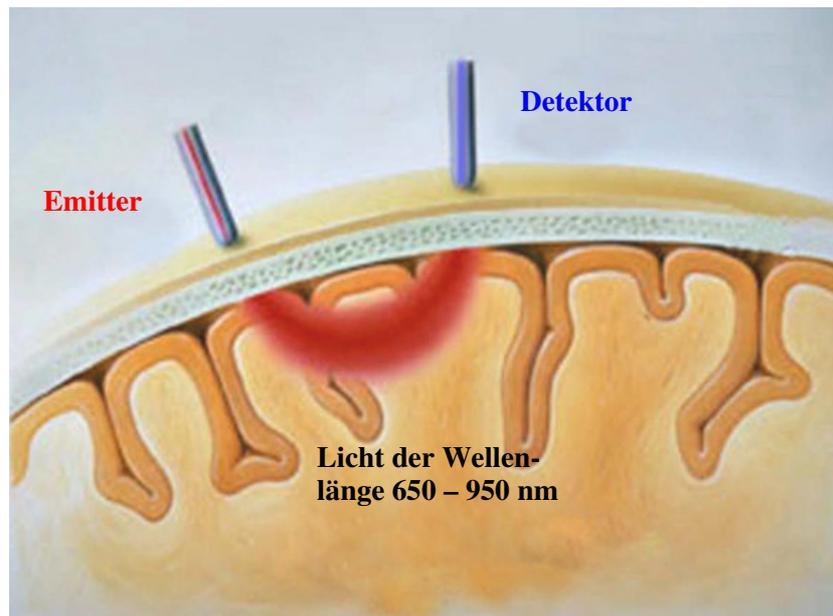


**Abbildung 16. Schematische Darstellung des aktivierenden Protokolls nach Huang et al. (2005)**

Es wurden 3 Impulse mit einer Frequenz von 50 Hz abgegeben. Diese Impulsfolge wurde im Abstand von 200 Millisekunden wiederholt und dauerte 2 Sekunden an. Danach erfolgte eine Pause von 8 Sekunden. Jede iTBS-Sitzung umfasste 217 Sekunden, so dass die Versuchspersonen insgesamt 660 Impulse pro Sitzung erhielten.

## **2.5. Funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS)**

Bei der Nah-Infrarot-Spektroskopie wird Licht bestimmter Wellenlängen zwischen 650 und 950 nm durch auf dem Kopf befestigte Sender (Emitter) relativ ungebrochen durch die Schädelkalotte in das darunter liegende kortikale Hirngewebe ausgesendet (Schecklmann et al., 2007). Es wird hauptsächlich von den zwei Chromophoren oxygeniertes ( $O_2Hb$ ) und deoxygeniertes Hämoglobin (HHb) absorbiert, die sich in ihren Absorptionsspektren unterscheiden (Fallgatter et al., 2004). Der Anteil des absorbierten Lichtes der einzelnen Wellenlängen wird mit Hilfe eines Detektors bestimmt, indem dieser das reflektierte Licht wieder auffängt (Fallgatter et al., 2004; siehe Abbildung 17).



**Abbildung 17. Schematische Darstellung der Funktion von Emitter und Detektor sowie des Verlaufes des infraroten Lichts bei der Nah-Infrarot-Spektroskopie am menschlichen Gehirn** (<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/figures/1475-925X-3-9-1.jpg>).

Anschließend werden die Konzentrationen von O<sub>2</sub>Hb und HHb spektrophotometrisch mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetzes berechnet (Obrig, 2000; Obrig, 2002; Fallgatter et al., 2004):

$$A = c * \varepsilon * DPF * d + G$$

(A: Lichtabsorption; c: Konzentration des Chromophores;  $\varepsilon$ : spezifischer Extinktionskoeffizient des Chromophores; DPF: differentieller Pfadlängenfaktor; d: geometrischer Abstand zwischen Quelle und Detektor; G: Geometriefaktor).

(Obrig, 2002)

Der Geometriefaktor G berücksichtigt den Verlust von Photonen auf Grund von Streuung, wohingegen der differentielle Pfadlängenfaktor DPF berücksichtigt, dass durch die Streuung der mittlere zurückgelegte Weg eines Photons im Gewebe größer ist als der geometrische Abstand zwischen Emitter und Detektor d. Unter der Annahme einer konstanten Streuung kann durch die Absorptionsveränderung die Konzentrationsänderung der Chromophoren berechnet werden, wobei die gemessene

Absorption direkt proportional zu der Konzentration des entsprechenden Chromophores ist (Obrig, 2000; Obrig, 2002).

Bei gesteigerter neuronaler Aktivität kommt es in der entsprechenden Region anfangs zu einem vermehrten Sauerstoffverbrauch, weshalb die Konzentration von HHb ansteigt bei zeitgleichem Absinken der Konzentration von O<sub>2</sub>Hb (siehe Abbildung 18). Allerdings führt der vermehrte Sauerstoffverbrauch schon nach wenigen Sekunden zu einer Steigerung des cerebralen Blutflusses (Cerebral Blood Flow, CBF), der den Sauerstoffverbrauch überkompensiert, so dass sich ein länger anhaltender Abfall von HHb und Anstieg von O<sub>2</sub>Hb ergibt (Fallgatter et al., 2004). Dies wird als die so genannte neurovaskuläre Kopplung beschrieben und bildet die Grundlage der gemessenen BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) response (Obrig et al., 2000).

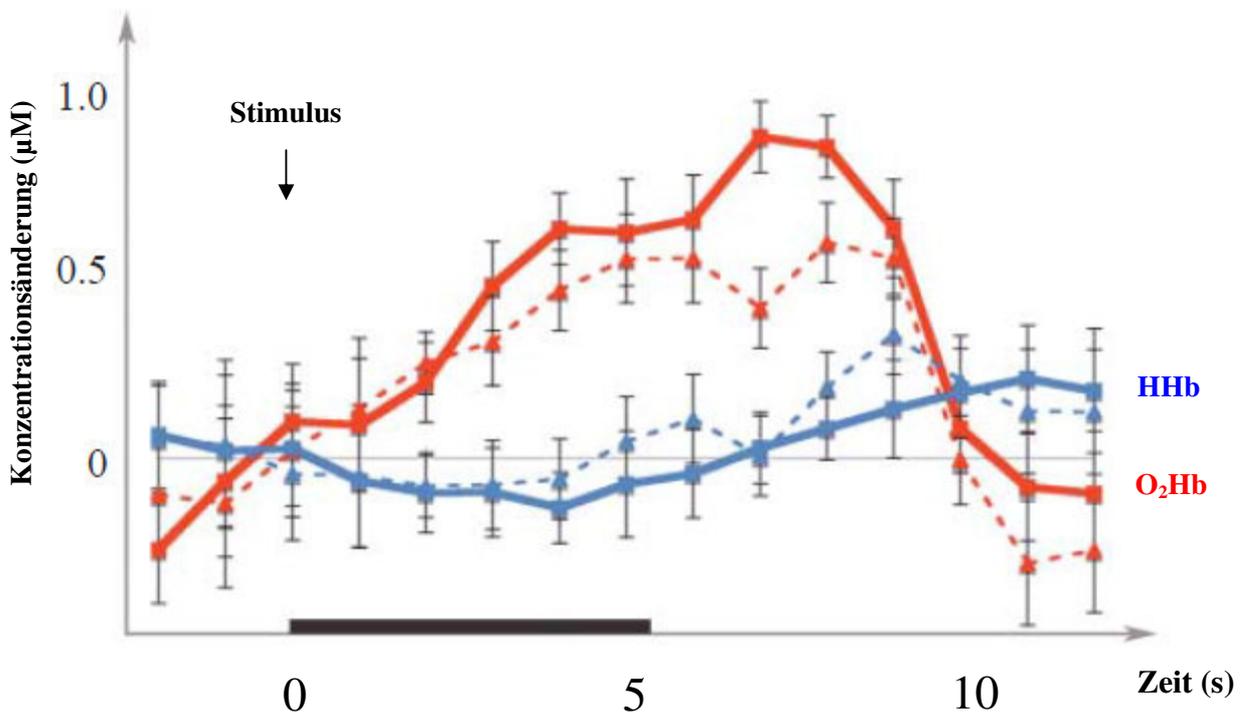


Abbildung 18. Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen von oxygeniertem (O<sub>2</sub>Hb) und deoxygeniertem (HHb) Hämoglobin mit Mittelwerten und Standardabweichungen bei der neurovaskulären Kopplung (Grossmann et al., 2008, Seite 2807). Die durchgezogenen sowie die gestrichelten Linien geben jeweils den Konzentrationsverlauf bei zwei unterschiedlichen experimentellen Bedingungen wieder.

## 2.6. Versuchsablauf

Die Versuchsperson wurde gebeten, auf einem Stuhl etwa einen Meter von einem Bildschirm entfernt Platz zu nehmen. Danach wurden am Kopf des Probanden die Punkte Fpz, T3 und T4 nach dem internationalen 10/20 System (Jasper, 1958) ausgemessen und markiert (siehe Abbildung 19). Diese dienten als Referenzpunkte für den Detektor 26 (Fpz) der fNIRS-Haube, sowie als Orientierung für die Ausrichtung der Haube um den Schädel (Tsuzuki et al., 2007). Anschließend wurde die Kopfhaube des fNIRS-Gerätes, bestehend aus 1 x 52 Kanälen, die den frontopolaren Bereich des Schädels abdecken, angelegt (siehe Abbildung 20).

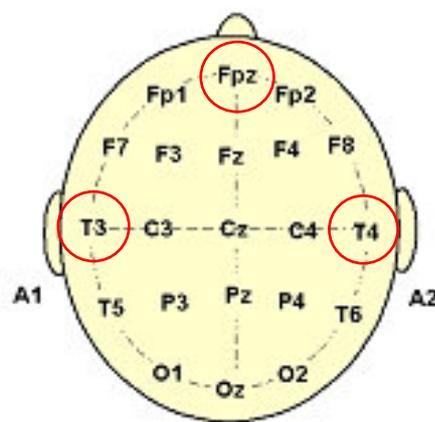


Abbildung 19. Schematische Darstellung des internationalen 10/20 Systems (Jasper, 1958; [www.soft-dynamics.com](http://www.soft-dynamics.com)). Die Referenzpunkte T3, T4 und Fpz für die Anpassung der fNIRS-Haube sind rot markiert.



Abbildung 20. Frontopolare fNIRS-Haube mit 1 x 52 Kanälen ([www.nirsforum.com](http://www.nirsforum.com)).

Die Versuchsperson wurde angewiesen, eine entspannte Sitzposition einzunehmen, nicht mehr zu sprechen und Schlucken sowie starke Körper- und Gesichtsbewegungen, besonders eine Anspannung der Kiefermuskulatur, zu vermeiden, da dies zu Bewegungsartefakten während der fNIRS-Messung führen kann. Ferner wurde die Versuchsperson gebeten, ihre Aufmerksamkeit auf den Bildschirm zu richten. Während der fNIRS-Messung wurden der Versuchsperson Blöcke positiver, negativer und neutraler Bilder und Blöcke bestehend aus Rauch-Cues dargeboten (siehe 2.3.1.).

Jeder Block wurde insgesamt drei Mal gezeigt, wobei die Reihenfolge der einzelnen Blöcke randomisiert ablief. Ein Block bestand aus 10 Bildern, die unmittelbar aufeinander folgend jeweils 3 Sekunden lang präsentiert wurden. Zwischen den Blöcken wurde eine Ruhephase von 30 Sekunden eingelegt, während der auf dem weißen Monitor ein schwarzes Fixationskreuz erschien, um den Blick und die Aufmerksamkeit der Versuchsperson auf den Monitor gerichtet zu halten.

Nach der fNIRS-Messung sollte die Versuchsperson die oben genannten Fragebögen ausfüllen (siehe 2.3.2.).

## **2.7. Datenanalyse**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 16.0. Das Signifikanzniveau wurde auf .05 gesetzt.

Bei Berechnungen mit dem Allgemeinen Linearen Modell wurde mit Hilfe des Mauchly-Tests auf Sphärizität getestet, ob Sphärizität der Daten angenommen werden kann. War der Mauchly-Test signifikant ( $p < .10$ ), so wurde die Huyn-Feldt-Korrektur verwendet, wenn  $\text{Huyn-Feldt-}\epsilon \geq .75$  war. War  $\text{Huyn-Feldt-}\epsilon < .75$ , wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet.

### **2.7.1. Fragebogen-Daten und Rating-Daten**

Für den Vergleich der deskriptiven Daten sowie der Verhaltensdaten der beiden Gruppen wurden t-Tests für unabhängige Stichproben verwendet.

Um Veränderungen in den Daten von der prae- zur post-Messung zu analysieren, wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt (prae vs. post) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Verum vs. Placebo) gerechnet.

Die Auswertung der Valenz- und Arousalbewertungen der einzelnen Cues erfolgte jeweils durch eine 4x2x2 ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Emotion (neutral, positiv, negativ, raucherassoziiert) und Messzeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe.

### 2.7.2. fNIRS-Daten

Die Daten wurden mit Matlab analysiert (The MathWorks Inc., MA, USA). Um Baselinedrifts zu entfernen wurde ein Bandpassfilter mit den Cutoff-Frequenzen 0.02 Hz und 0.7 Hz verwendet. Zur Modellierung für die hämodynamische Antwortfunktion wurde eine Gamma-Funktion wie in SPM (Statistical Parametric Mapping) verwendet. Eine Delta-Funktion (Stickfunktion) diente als Beginn der Stimuli der jeweiligen Bedingung und wurde mit der hämodynamischen Antwort gefaltet. Nach der Methode der kleinsten quadratischen Abweichungen wurden dann die Beta-Gewichte geschätzt, die die Größe des Zusammenhangs zwischen Modell und Daten darstellten. Die Beta-Gewichte dienten als Maß für die Gehirnaktivierung und als Basis für die statistischen Analysen. Zur Detektion aktiver Kanäle wurden innerhalb der Kanäle t-Tests der einzelnen Bedingungen gegen 0 gerechnet.

Zur Bestimmung der Regions of Interest (ROIs) wurden t-Tests gegen 0 gerechnet. Über dem rechtsseitigen dlPFC waren die Kanäle 3, 24, 35 und 45, über dem linksseitigen dlPFC die Kanäle 27, 28 und 29 signifikant (jeweils  $p < .05$ ). Diese fNIRS-Kanäle wurden als ROIs bestimmt. Anschließend wurden die Kanäle gemittelt und Kontraste zwischen den Werten der prae- und der post-Messung berechnet.

Die Interaktionseffekte der fNIRS-Daten wurden zunächst durch eine 4x2x2x2 ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Emotion, Messzeitpunkt und Seite (rechts vs. links) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe ausgewertet. Anschließend erfolgte die Berechnung einer 2x2x2x2 ANOVA, die ebenfalls die Innersubjektfaktoren Emotion, Messzeitpunkt und Seite und den Zwischensubjektfaktor Gruppe umfasst. Hier unterschied der Faktor Emotion nur die neutralen und raucherassoziierten Cues.

### 3. Ergebnisse

Zu Beginn dieses Abschnitts werden die Daten der ausgewerteten Fragebögen erläutert. Anschließend folgt die Darstellung der Ergebnisse der Bewertung der emotionalen Bilder durch die Versuchspersonen. Zum Schluss wird auf die mit fNIRS erhobenen Daten eingegangen.

#### 3.1. Fragebogen-Daten

##### 3.1.1. FÄR-Daten

Wie unter 2.3.2. erwähnt, diente der FÄR der Einschätzung, in welcher Phase der Verhaltensänderung sich die Versuchspersonen zu Beginn der Raucherentwöhnung befanden. Für zwei Personen in der Verumgruppe konnten die FÄR-Werte nicht bestimmt werden, da der Fragebogen unvollständig ausgefüllt wurde. Tabelle 2 stellt die in der Verum- und der Placebogruppe erreichten Werte der verschiedenen FÄR-Subskalen dar. Die FÄR-Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht voneinander ( $p > .05$ ).

**Tabelle 2. FÄR-Werte der Stichprobe.**

FÄR-Subskala	Verumgruppe	Placebogruppe	Unterschiede
Absichtslosigkeit	-5.76 ± 2.17	-5.81 ± 1.92	t = .09
Absichtsbildung	6.24 ± 1.79	5.46 ± 2.35	t = 1.23
Handlung	4.62 ± 2.71	4.09 ± 4.29	t = .48

**Mittelwerte und Standardabweichungen in der Verum- und der Placebogruppe für die FÄR-Subskalen Absichtslosigkeit, Absichtsbildung und Handlung sowie Unterschiede der Subskalen zwischen beiden Gruppen.**

Für die Zuordnung zu den entsprechenden Stufen der Verhaltensänderung ergibt sich die folgende Verteilung (siehe Tabelle 3):

**Tabelle 3. Zuordnung der Probanden zu den jeweiligen Stufen der Verhaltensänderung.**

<b>Stufe der Verhaltensänderung</b>	<b>Verumgruppe</b>	<b>Placebogruppe</b>
Absichtslosigkeit	0	0
Absichtsbildung	3	4
Vorbereitung	11	5
Handlung	7	13

Hinsichtlich der Zuordnung zu den Stufen der Verhaltensänderung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe ( $p > .05$ ).

### 3.1.2. DBR-G-, SER-G- und QSU-G-Daten

Wie unter 2.3.2. beschrieben, wurden die Fragebögen DBR-G, SER-G und QSU-G vor (prae) und nach (post) der iTBS-Behandlung ausgefüllt. Die für die einzelnen Fragebögen erreichten Werte sind in Tabelle 4 dargestellt. In Tabelle 5 sind die Haupteffekte für Messzeitpunkt und die Interaktionseffekte zwischen Messzeitpunkt und Gruppe sowie die signifikanten Unterschiede ( $p < .01$ ) abgebildet.

Die beiden Gruppen unterschieden sich in ihren prae-Werten nicht signifikant voneinander.

Sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe sahen nach der iTBS-Behandlung signifikant weniger Vor- und Nachteile im Rauchen. Auch waren beide Gruppen signifikant zuversichtlicher. Sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe gaben an signifikant weniger in Versuchung zu Rauchen zu geraten, sowohl in positiven als auch in negativen und habituellen Situationen. Beide Gruppen zeigten ein signifikant geringeres Craving, jedoch hatten sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe eine signifikant höhere Absicht zu Rauchen und höhere Erwartung der positiven Wirkungen des Rauchens. In beiden Gruppen verringerten sich der Drang zu Rauchen und die Erwartung einer Reduktion von Entzugserscheinungen signifikant.

**Tabelle 4. DBR-G-, SER-G- und QSU-G-Werte der Stichprobe.**

Fragebogen-Kategorie	Verumgruppe		Placebogruppe	
	prae-iTBS	post-iTBS	prae-iTBS	post-iTBS
DBR-G Vorteile Rauchen	29.86 ± 6.85	21.67 ± 8.82	30.55 ± 6.93	19.64 ± 7.46
DBR-G Nachteile Rauchen	37.05 ± 5.90	33.38 ± 6.55	36.86 ± 5.19	34.09 ± 9.08
SER-G Zuversicht	51.13 ± 17.70	75.44 ± 16.13	53.23 ± 14.74	71.41 ± 16.80
SER-G Versuchung	74.30 ± 14.52	46.13 ± 18.98	77.09 ± 11.20	51.86 ± 18.04
SER-G Versuchungssituation positiv	21.04 ± 4.98	13.35 ± 6.26	22.14 ± 4.69	14.55 ± 6.81
SER-G Versuchungssituation negativ	25.04 ± 4.30	16.52 ± 7.22	25.77 ± 3.95	19.05 ± 6.64
SER-G Versuchungssituation habituell	16.30 ± 4.81	9.61 ± 4.52	17.23 ± 4.15	11.23 ± 4.20
QSU-G Craving	87.44 ± 41.34	61.78 ± 41.59	81.19 ± 24.17	47.57 ± 10.95
QSU-G Rauchabsicht und Erwartung positiver Wirkung	3.23 ± 1.52	3.92 ± .55	2.94 ± 1.07	3.97 ± .80
QSU-G Rauchdrang und Erwartung Entzugsreduktion	2.24 ± 1.21	1.64 ± 1.21	1.96 ± .55	1.17 ± .31

**Mittelwerte und Standardabweichungen in der Verum- und der Placebogruppe für die Fragebögen DBR-G, SER-G und QSU-G aufgeteilt in ihre Haupt- und Subskalen.**

**Tabelle 5. Haupt- und Interaktionseffekte der Fragebogen-Daten.**

<b>Fragebogen-Kategorie</b>	<b>Haupteffekt für Messzeitpunkt</b>	<b>Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Gruppe</b>
DBR-G Vorteile Rauchen	$F_{1,41} = 52.77 *$	$F_{1,41} = 1.07$
DBR-G Nachteile Rauchen	$F_{1,41} = 9.65 *$	$F_{1,41} = .19$
SER-G Zuversicht	$F_{1,43} = 57.73 *$	$F_{1,43} = 1.20$
SER-G Versuchung	$F_{1,43} = 112.47 *$	$F_{1,43} = .34$
SER-G Versuchungssituation positiv	$F_{1,43} = 78.24 *$	$F_{1,43} = .004$
SER-G Versuchungssituation negativ	$F_{1,43} = 76.58 *$	$F_{1,43} = 1.06$
SER-G Versuchungssituation habituell	$F_{1,43} = 83.00 *$	$F_{1,43} = .25$
QSU-G Craving	$F_{1,42} = 42.97 *$	$F_{1,42} = .78$
QSU-G Rauchabsicht und Erwartung positiver Wirkung	$F_{1,42} = 12.06 *$	$F_{1,42} = .49$
QSU-G Rauchdrang und Erwartung Entzugsreduktion	$F_{1,42} = 35.05 *$	$F_{1,42} = .73$

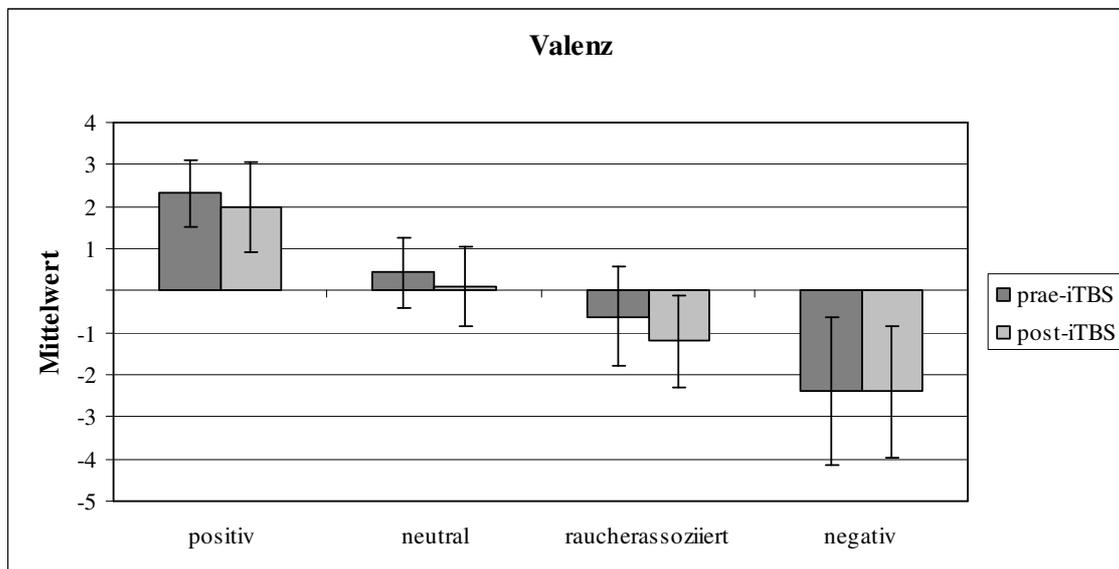
**Haupteffekte für Messzeitpunkt sowie Interaktionseffekte zwischen Messzeitpunkt und Gruppe für die Fragebögen DBR-G, SER-G und QSU-G aufgeteilt in ihre Haupt- und Subskalen (\* = signifikante Unterschiede [ $p < .01$ ]).**

## 3.2. Rating-Daten

### 3.2.1. Innersubjekteffekte bei der Einschätzung emotionaler Bilder

#### (1) Valenz

Die höchsten Mittelwerte bei der Einschätzung der emotionalen Wertigkeit der Bilder erreichten die positiven Stimuli ( $2.15 \pm .24$ ), gefolgt von den neutralen Emotionen ( $.27 \pm .21$ ), den raucherassoziierten Bildern ( $-.91 \pm .29$ ) und den negativen Reizen ( $-2.39 \pm .14$ ). Die vor und nach der iTBS-Behandlung erreichten Mittelwerte sind in Abbildung 21 grafisch dargestellt.



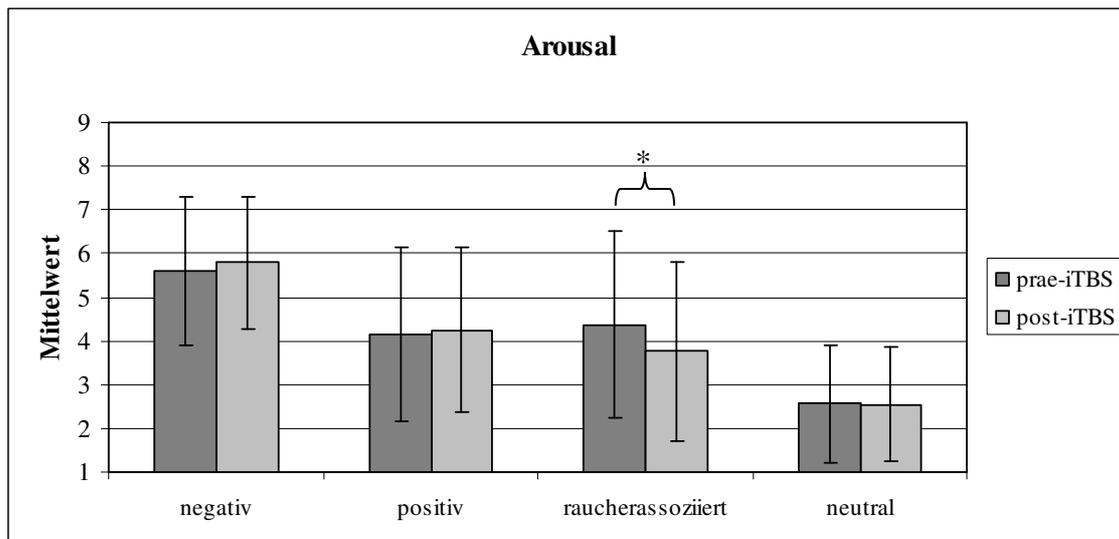
**Abbildung 21. Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Valenz der präsentierten emotionalen Bilder bei der Einschätzung durch die Versuchspersonen vor (prae) und nach der iTBS (post).**

Es wurden signifikante Haupteffekte für Bildkategorie auf Valenz ( $F_{2,35, 101.03} = 134.97$ ;  $p < .01$ ) und Messzeitpunkt ( $F_{1, 43} = 11.92$ ;  $p < .01$ ) nachgewiesen. Der Haupteffekt für Bildkategorie auf Valenz kann durch die signifikanten Unterschiede der verschiedenen Reize im post-hoc Bonferroni-korrigierten t-Test erklärt werden (positiv > neutral > raucherassoziiert > negativ). Der Haupteffekt für Bildkategorie auf Messzeitpunkt wurde durch den signifikanten Unterschied der Bewertung der Bilder zwischen der prae- und der post-Messung im post-hoc Bonferroni-korrigierten t-Test getragen.

Es wurden keine signifikanten Gruppen- und Interaktionseffekte nachgewiesen ( $p > .05$ ).

## (2) Arousal

Bei der Einschätzung der durch die Bilder hervorgerufenen emotionalen Erregung wurden die höchsten Werte im Mittel durch die negativen Reize erreicht ( $5.70 \pm .20$ ), gefolgt von den positiven Bildern ( $4.19 \pm .14$ ), den raucherassoziierten Emotionen ( $4.07 \pm .33$ ) und den neutralen Stimuli ( $2.56 \pm .09$ ). Die vor und nach der iTBS-Behandlung erreichten Mittelwerte sind in Abbildung 22 einzusehen.



**Abbildung 22.** Grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Arousal der präsentierten emotionalen Bilder bei der Einschätzung durch die Versuchspersonen vor (prae) und nach der iTBS (post; \* = signifikanter Unterschied [ $p < .05$ ]).

Es wurde ein signifikanter Haupteffekt für Bildkategorie auf Arousal ( $F_{2.48, 106.58} = 35.27$ ;  $p < .01$ ) nachgewiesen. Dieser Effekt kann durch die signifikanten Unterschiede der verschiedenen Reize im post-hoc Bonferroni-korrigierten t-Test erklärt werden (negativ > positiv  $\approx$  raucherassoziiert > neutral).

Darüber hinaus wurde ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Bildkategorie und Messzeitpunkt ( $F_{2.88, 123.69} = 3.86$ ;  $p < .05$ ) festgestellt. Dieser Effekt wurde dadurch getragen, dass die raucherassoziierten Bilder hinsichtlich ihres Arousal nach der iTBS signifikant geringer eingestuft wurden als vor der iTBS ( $t = 2.48$ ;  $p < .05$ ).

Es wurde kein signifikanter Gruppeneffekt bei der Beurteilung des Arousal der Bilder durch die Versuchspersonen nachgewiesen ( $p > .05$ ).

### 3.3. Haupt- und Interaktionseffekte der fNIRS-Daten

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse für die Auswertung der Konzentrationsänderung von oxygeniertem Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) über dem dorsolateralen Präfrontalen Kortex (dlPFC) beider Gruppen betrachtet.

#### 3.3.1. Haupteffekte

Es konnten keine signifikanten Haupteffekte für die Faktoren Emotion, Gruppe, Messzeitpunkt und Seite nachgewiesen werden.

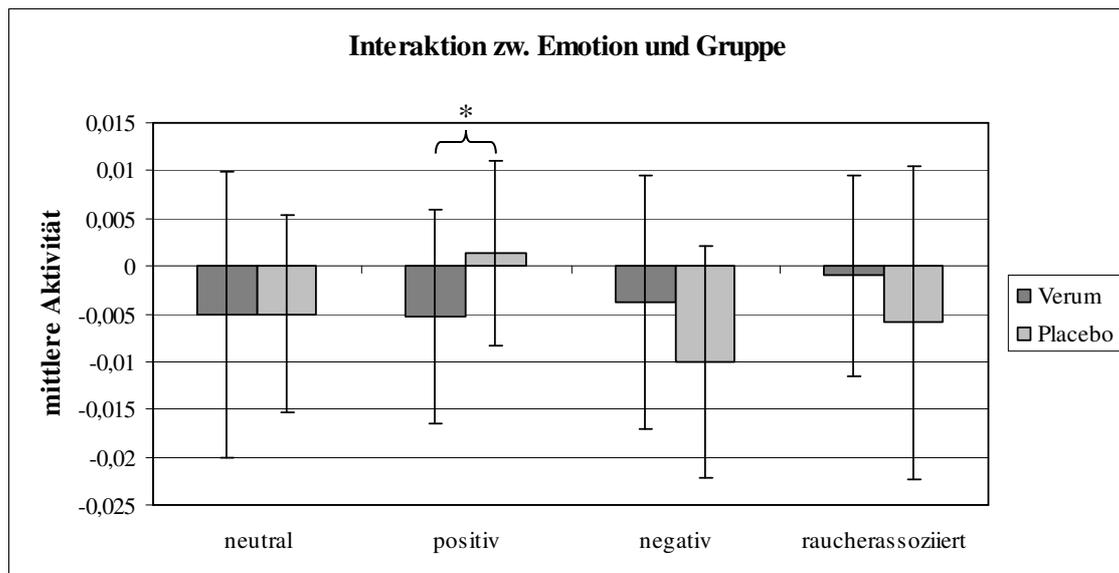
#### 3.3.2. Interaktionseffekte unter Berücksichtigung aller emotionalen Bilder

##### *(1) Interaktionseffekt zwischen Emotion und Gruppe*

In der  $4 \times 2 \times 2 \times 2$  ANOVA wurde ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Emotion und Gruppe nachgewiesen ( $F_{3, 129} = 3.14$ ;  $p < .05$ ).

Dieser Effekt wurde durch einen signifikanten Unterschied der Aktivität des dlPFC zwischen der Verum- und der Placebogruppe während der Darbietung der positiven Bilder getragen ( $t = -2.14$ ,  $p < .05$ ). Die positiven Reize führten bei der Verumgruppe zu einer niedrigeren Aktivität des dlPFC im Vergleich zu der Placebogruppe über das gesamte Experiment.

Die mittleren beta-Werte im dlPFC während der Betrachtung der emotionalen Bilder sind in Abbildung 23 dargestellt.



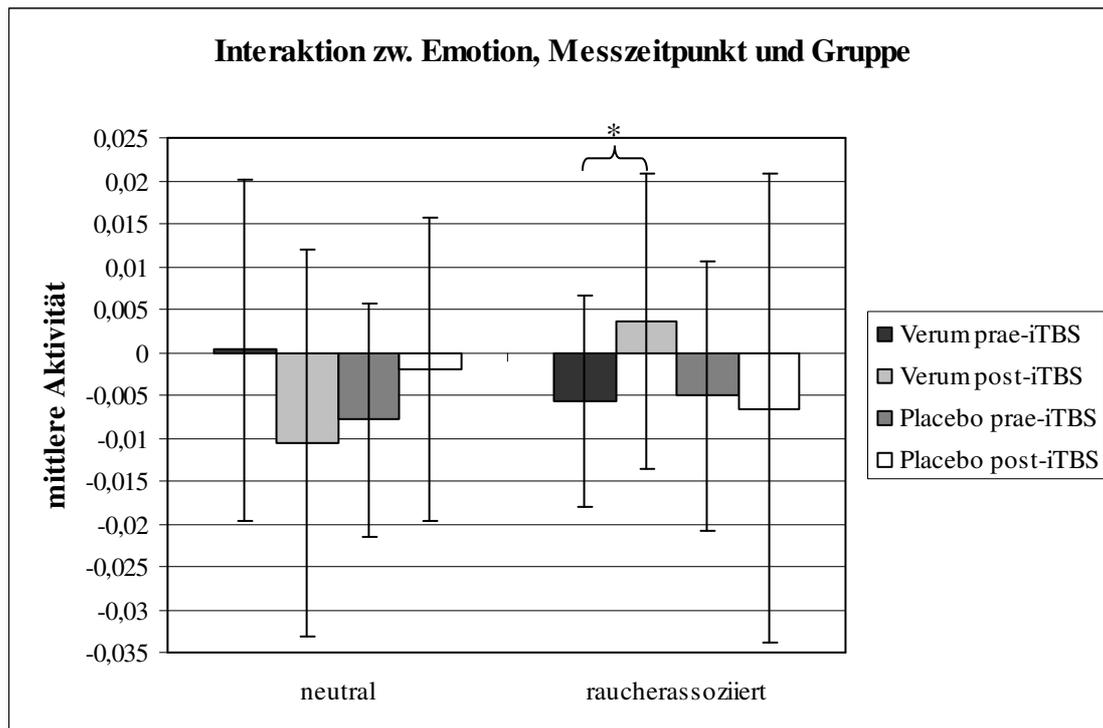
**Abbildung 23.** Grafische Darstellung der mit fNIRS gemessenen mittleren Aktivitäten und Standardabweichungen des dlPFC der Verum- und der Placebogruppe während der Betrachtung der emotionalen Bilder (\* signifikanter Unterschied [ $p < .05$ ]).

### 3.3.3. Interaktionseffekte unter Berücksichtigung der neutralen und raucherassoziierten Bilder

#### (1) Interaktionseffekt zwischen Emotion, Messzeitpunkt und Gruppe

In der 2x2x2 ANOVA wurde ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Emotion, Messzeitpunkt und Gruppe ( $F_{3, 129} = 7.13$ ;  $p < .05$ ) nachgewiesen.

Dieser Effekt wurde durch einen signifikanten Unterschied der Aktivität des dlPFC der Verumgruppe im Vergleich zwischen der prae- und der post-Messung getragen ( $t = -2.13$ ;  $p < .05$ ; siehe Abbildung 24). Nach der iTBS-Behandlung kam es in dieser Gruppe während der Darbietung der raucherassoziierten Stimuli zu einer höheren Aktivität. Die Aktivität des dlPFC der Placebogruppe änderte sich während der Betrachtung der raucherassoziierten Reize nicht signifikant.

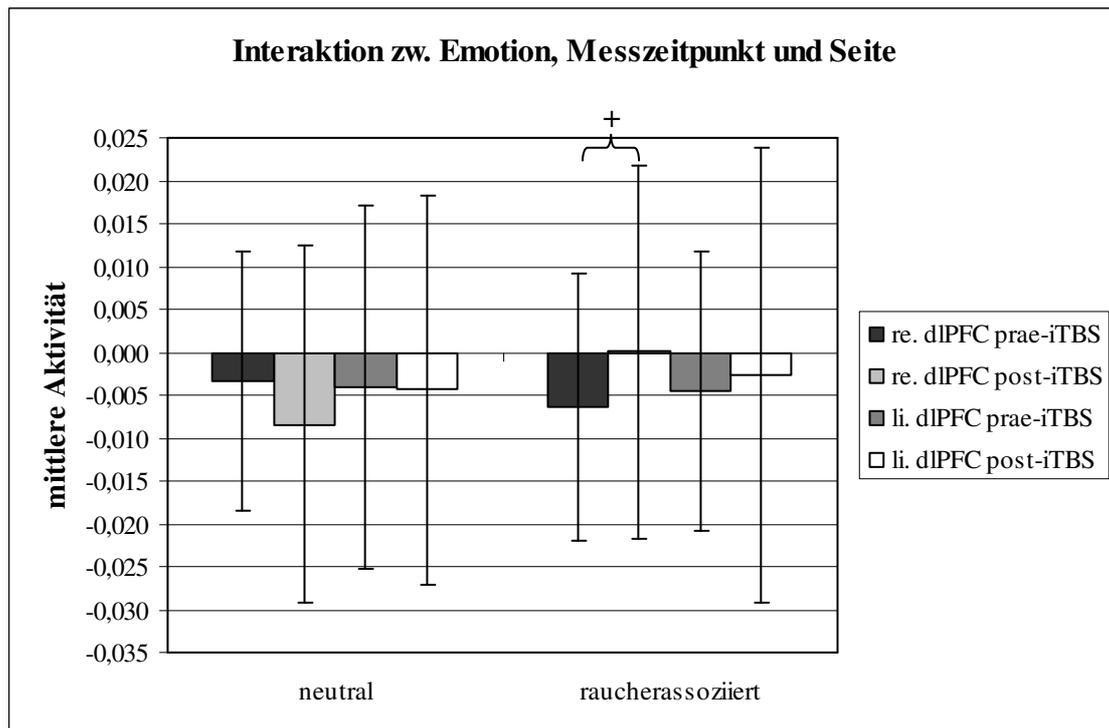


**Abbildung 24.** Grafische Darstellung der mit fNIRS gemessenen mittleren Aktivitäten und Standardabweichungen des dlPFC der Verum- und der Placebogruppe während der Betrachtung der emotionalen Bilder vor (prae) und nach der iTBS (post; \* signifikanter Unterschied [ $p < .05$ ]).

(2) *Interaktionseffekt zwischen Emotion, Messzeitpunkt und Seite*

Darüber hinaus wurde ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Emotion, Messzeitpunkt und Seite ( $F_{1,43} = 4.14$ ;  $p < .05$ ) gefunden.

Dieser Effekt wurde durch einen Trend zu einer Aktivitätsänderung des rechten dlPFC während der Betrachtung der raucherassozierten Bilder getragen ( $t = -1.76$ ,  $p = .085$ ; siehe Abbildung 25). Nach der iTBS-Behandlung zeigte der rechte dlPFC eine höhere Aktivität als der linke dlPFC, wobei für die beschriebene Aktivitätsänderung keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden konnten.



**Abbildung 25.** Grafische Darstellung der mit fNIRS gemessenen mittleren Aktivitäten und Standardabweichungen des rechten und linken dlPFC beider Gruppen während der Betrachtung der emotionalen Bilder vor (prae) und nach der iTBS (post; + Trend [ $p = .085$ ]).

## **4. Diskussion**

Diese Arbeit untersuchte die Wirkung einer viermaligen iTBS-Behandlung kombiniert mit einem KBN auf die Raucherentwöhnung. Eine mögliche Wirkung auf das subjektiv empfundene Craving sowie die Bewertung der verwendeten Cues durch die Versuchspersonen wurde mit Hilfe standardisierter Fragebögen und gebräuchlicher Ratingprozeduren analysiert. Die Auswirkungen der Behandlung auf die neurophysiologische Aktivität des dlPFC wurden unter Verwendung der fNIRS untersucht.

### **4.1. Unterschiede in den Fragebogen-Daten**

Die Versuchspersonen füllten vor Beginn der iTBS-Behandlung einen Anamnesebogen zum bisherigen Rauchverhalten, den FTND-G zur Erfassung der Stärke der Nikotinabhängigkeit sowie den FÄR zur Messung der Änderungsbereitschaft des Rauchverhaltens aus. Um Verhaltensänderungen zu ermitteln, wurden vor und nach der iTBS-Behandlung die Fragebögen zur individuellen Einstellung zum Rauchverhalten (DBR-G), zur Selbstwirksamkeit (SER-G) und zum subjektiv empfundenen Craving (QSU-G) verwendet.

Nach Ende des KBN sahen die Versuchspersonen deutlich weniger Vor- und Nachteile im Rauchen. Darüber hinaus waren sie signifikant zuversichtlicher und empfanden eine geringere Versuchung zu rauchen, sowohl in positiven als auch in negativen und habituellen Versuchungssituationen. Auch die Werte für das durch die Versuchspersonen empfundene Craving und die erwartete Verringerung der Entzugssymptome durch das Rauchen waren nach der iTBS-Behandlung geringer. Diese Effekte traten in vergleichbarem Ausmaß sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe auf, weshalb die Nullhypothesen 1a und 1b nicht abgelehnt werden können. Insgesamt sind die gemessenen Effekte auf das Verhalten und die Selbsteinschätzungen der Versuchspersonen auf das KBN zurückzuführen, da sie in beiden Gruppen vorhanden waren.

Das Ergebnis, dass es zwischen der Verum- und der Placebogruppe keine Unterschiede hinsichtlich des subjektiv empfundenen Craving gibt, widerspricht der Erwartung, dass Craving durch iTBS gesenkt werden kann (siehe 1.5.1.). In einer Studie von

Eichhammer et al. (2003) wurden das Rauchverhalten und das Craving von 14 Rauchern nach zweimaliger rTMS über dem linken dlPFC untersucht. Auch in dieser Studie änderte sich das Craving durch die rTMS nicht signifikant, obwohl die Anzahl der gerauchten Zigaretten nach der rTMS deutlich niedriger war als davor, was auf eine Wirkung der rTMS auf das Rauchverhalten hindeutet. Allerdings durften die Versuchspersonen in der Studie von Eichhammer et al. (2003) im Gegensatz zu dieser Arbeit nach Belieben rauchen. Daher sind die beiden Studien im Hinblick auf das erfasste Rauchverhalten nicht miteinander vergleichbar.

Eine weitere Erklärung dafür, dass kein Nachweis für einen senkenden Effekt von iTBS auf das subjektiv empfundene Craving erbracht werden konnte, sind unterschiedlich hohe Stimulationsstärken der rTMS sowie eine unterschiedlich hohe Anzahl an Stimulationssitzungen. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass rTMS Craving nach Zigaretten vermindern kann (z.B. Johann et al., 2003; Amiaz et al., 2009). Diese Studien verwendeten allerdings eine Stimulationsstärke der rTMS von 90 % (Johann et al., 2003) bzw. 100 % (Amiaz et al., 2009) der Motorschwelle und damit eine höhere Intensität als in der hier vorliegenden Studie (80 % der Motorschwelle, siehe 2.4.). Möglicherweise war diese Stimulationsstärke zu gering, um einen signifikanten Gruppenunterschied in der Abnahme des Cravings hervorzurufen. Zudem führten Amiaz et al. (2009) zehn rTMS-Stimulationen mit jeweils insgesamt 1000 Impulsen an jeweils unmittelbar aufeinander folgenden Tagen durch. In der Studie von Johann et al. (2003) erfolgte zwar nur eine Stimulation mit ebenfalls insgesamt 1000 Impulsen, das Craving wurde jedoch im Anschluss daran (nach 30 Minuten) erhoben. Bei der hier vorliegenden Studie lag die Anzahl der iTBS-Behandlungen mit insgesamt vier Sitzungen mit jeweils 660 Impulsen niedriger und die Intervalle zwischen den Stimulationen betragen zwischen zwei und vier Tagen. Zwar gibt es Hinweise, dass die iTBS einen stärker ausgeprägten und länger anhaltenden Effekt hat als die konventionelle rTMS (siehe 1.5.2.), jedoch waren die Stimulationen möglicherweise dennoch nicht ausreichend intensiv, um eine messbare Wirkung auf das subjektiv empfundene Craving hervorzurufen. Zudem könnte der nachgewiesene Effekt des KBN einen möglichen geringer ausgeprägten iTBS-Effekt in der Verumgruppe überlagert haben. Diese Faktoren können zum fehlenden Nachweis einer signifikanten Wirkung der iTBS-Behandlung beigetragen haben.

Unerwartet war das Ergebnis, dass in beiden Gruppen zum einen die Rauchabsicht und Erwartung einer positiven Wirkung durch das Rauchen im Verlauf leicht anstiegen

sowie zum anderen die wahrgenommenen Nachteile des Rauchens etwas abfielen. In dem Transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung (Prochaska und DiClemente, 1986; siehe 2.3.2.) wird ein charakteristischer Verlauf der wahrgenommenen Nachteile des Rauchens über die verschiedenen Stadien der Verhaltensänderung postuliert (Schumann et al., 2002). Im Stadium der Absichtslosigkeit sollen die Nachteile des Rauchens zunächst niedrig bewertet werden und anschließend über das Stadium der Absichtsbildung bis hin zum Vorbereitungsstadium an Bedeutung gewinnen, gefolgt von einer Abnahme der Bewertung im Handlungsstadium, die auf eine allgemeine Abnahme der Bedeutsamkeit des Rauchens für die Versuchspersonen zurückzuführen ist (Schumann et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit befand sich die Mehrzahl der Versuchspersonen zu Beginn des KBN im Vorbereitungs- oder Handlungsstadium. Da die Versuchspersonen das KBN erfolgreich absolvierten, ist davon auszugehen, dass sie sich bei der post-Messung mehrheitlich im Handlungsstadium befanden. Die gemessene leichte Abnahme der wahrgenommenen Nachteile des Rauchens würde daher zu dem oben beschriebenen postulierten Verlauf im Transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung (Prochaska und DiClemente, 1986) passen.

Der Anstieg der Rauchabsicht und der Erwartung einer positiven Wirkung durch das Rauchen weist darauf hin, dass die Versuchspersonen trotz der durch das KBN bereits erreichten zahlreichen positiven Auswirkungen im Hinblick auf das Rauchverhalten noch geringe Rest-Risikofaktoren für einen späteren möglichen Rückfall aufwiesen. Eine Verdoppelung der KBN-Dauer auf beispielsweise insgesamt zwölf Termine könnte dazu beitragen, diese Risikofaktoren aufzugreifen und dadurch deren Wirkung zu verringern.

## **4.2. Unterschiede der Rating-Daten**

### **4.2.1. Valenz**

Bei der Einschätzung der Valenz der während der fNIRS-Messung präsentierten Bilder durch die Versuchspersonen ergaben sich erwartungsgemäß (vergleiche Lang, 1980, Dresler et al., 2009) die höchsten Werte für die positiven, mittlere Werte für die neutralen und die niedrigsten Werte für die negativen Bilder. Die raucherassoziierten Cues wurden durch die Versuchspersonen signifikant anders bewertet als die positiven, negativen und neutralen Reize, was für die Alternativhypothese 2a spricht. Die

gemessenen Werte lagen für die raucherassoziierten Cues zwischen den negativen und den neutralen Bildern. Dieses Ergebnis widerspricht Hinweisen, dass raucherassoziierte Reize durch Raucher positiv wahrgenommen werden (Geier et al., 2000; Förstl et al., 2006). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Versuchspersonen in dieser Arbeit Abstinenzbestrebungen zeigten und daher die raucherassoziierten Reize negativer als üblich aufnahmen. So konnten in einer Studie von Dempsey et al. (2007) Hinweise gefunden werden, dass das Stadium der Verhaltensänderung, in dem Raucher sich befinden, Einfluss auf die Verarbeitung raucherassoziiierter Cues haben und zu einer geringeren positiven Wahrnehmung dieser Cues führen kann.

Da sich bei der Bewertung der raucherassoziierten Stimuli sowohl im Vergleich der Messzeitpunkte als auch im Vergleich zwischen der Verum- und der Placebogruppe keine Unterschiede fanden, konnte nicht nachgewiesen werden, dass iTBS-Behandlung eine Veränderung der Bewertung der raucherassoziierten Cues bewirken kann. Daher kann die Nullhypothese 2b nicht abgelehnt werden. Dieses Ergebnis könnte damit erklärt werden, dass die Versuchspersonen auf Grund ihrer Abstinenzbestrebungen (siehe oben) die raucherassoziierten Bilder bereits zu Beginn des KBN eher negativ einschätzten und durch das absolvierte KBN in dieser Einschätzung bekräftigt wurden, was zu einer zeitlich konstanten negativen Bewertung der Bilder führte.

#### 4.2.2. Arousal

Bei der Beurteilung des Arousal der emotionalen Bilder bewerteten die Versuchspersonen die negativen Reize mit den höchsten Werten, die positiven Cues mit hohen Werten und die neutralen Bilder mit niedrigen Werten. Hier konnte die Nullhypothese 2c nicht abgelehnt werden, da die raucherassoziierten Reize nicht signifikant anders bewertet wurden als die positiven Bilder. Dies deutet darauf hin, dass die raucherassoziierten Bilder durch die Versuchspersonen trotz wahrgenommener negativer emotionaler Qualität noch immer in ähnlichem Ausmaß als erregend empfunden wurden wie die positiven Bilder.

Das Arousal der raucherassoziierten Cues sank bei der Beurteilung durch die Versuchspersonen im zeitlichen Verlauf signifikant ab. Allerdings traten keine Gruppenunterschiede auf, weshalb für die iTBS-Behandlung kein Nachweis erbracht werden und die Nullhypothese 2d nicht abgelehnt werden kann. Die Veränderung der Arousalbewertung in beiden Gruppen wurde daher mit hoher Wahrscheinlichkeit durch

das KBN hervorgerufen. Dieses Ergebnis stimmt mit einer Studie von Carter et al. (2009) überein, in der ursprünglich rauchende Versuchspersonen ein zweiwöchiges KBN durchführten, während dessen Durchführung sie abstinent waren. Nach dem KBN beurteilten die Versuchspersonen unter anderem das durch raucherassoziierte Bilder hervorgerufene Arousal. Dieses lag deutlich niedriger als bei weiterrauchenden Kontrollpersonen (Carter et al., 2009). So könnte das KBN in der hier vorliegenden Studie bei den Versuchspersonen eine veränderte Verarbeitung und dadurch eine geringere empfundene Bedeutsamkeit der raucherassoziierten Reize bewirkt haben, was eine niedrigere Bewertung des Arousals zur Folge hatte.

### **4.3. Unterschiede der fNIRS-Daten**

Vor Beginn und nach Abschluss der viermaligen iTBS-Behandlung wurden den Versuchspersonen positive, negative, neutrale und raucherassoziierte Bilder in einem Blockdesign präsentiert und die neurophysiologische Aktivität des dlPFC mit der fNIRS gemessen.

#### **4.3.1. Unterschiede während der Präsentation der positiven Cues**

Während der Präsentation der positiven Cues zeigten beide Gruppen sowohl vor als auch nach der iTBS-Behandlung verschiedene Aktivitäten des dlPFC. Es stellt sich die Frage, warum die Gruppen sich hier unterscheiden haben können. Hinsichtlich Alter, früherem Rauchverhalten und Wert des Fagerström-Tests fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ein numerischer Unterschied trat bei der Geschlechterverteilung auf, der allerdings ebenfalls nicht signifikant war. In der Verumgruppe befanden sich mehr Männer als Frauen (16 vs. 7), in der Placebogruppe war das Verhältnis ausgewogen (11 vs. 11). In mehreren fMRT-Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede der Gehirnaktivität während der kognitiven Kontrolle von Emotionen nachgewiesen werden. Eine Studie verglich die neuronale Aktivität bei Männern und Frauen während der kognitiven Regulation von durch Bilder ausgelösten Emotionen (Mak et al., 2009). In dieser Studie konnte bei Männern während der Kontrolle negativer Emotionen eine gesteigerte Aktivität in frontalen Gehirnregionen im Allgemeinen, besonders jedoch im linken dlPFC gemessen werden, wohingegen bei Frauen verstärkt andere Gehirnregionen wie beispielsweise der

Hippocampus aktiviert wurden. In einer weiteren Studie von Domes und Kollegen konnte ebenfalls eine verstärkte Aktivierung des dlPFC und des ACC bei Männern während der Betrachtung negativer Bilder nachgewiesen werden (Domes et al., 2010). Zusammenfassend gibt es Hinweise aus mehreren Studien, dass bei Männern während der kognitiven Kontrolle von Emotionen im Vergleich zu Frauen frontale Areale verstärkt aktiviert werden könnten. In der vorliegenden Studie jedoch wies die Placebogruppe mit einem geringeren Männeranteil eine höhere Aktivität des dlPFC verglichen mit der Verumgruppe auf. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass sich die oben genannten Studienergebnisse auf die kognitive Regulation negativer Emotionen beziehen. Inwieweit geschlechtsspezifische Aktivitätsunterschiede frontaler Regionen, insbesondere des dlPFC, während der Regulation positiver Emotionen auftreten, ist Gegenstand zukünftiger Forschung.

#### 4.3.2. Unterschiede während der Präsentation der raucherassoziierten Cues

##### *(1) Gruppenunterschiede*

Nach der iTBS-Behandlung kam es in der Verumgruppe im Vergleich zur praemessung während der Betrachtung der raucherassoziierten Bilder zu einem Aktivitätsanstieg im dlPFC (siehe Abbildung 24). Dagegen änderte sich die Aktivität des dlPFC der Placebogruppe nicht signifikant, was für die Alternativhypothese 3 spricht und auf eine Wirksamkeit der iTBS auf neurophysiologischer Ebene hinweist.

Die Aktivitätsänderung des dlPFC könnte durch eine kognitive Suppression des cue-induced Craving durch die Versuchspersonen erklärt werden, die durch die iTBS unterstützt werden könnte. In einer fMRT-Studie wurde die neuronale Aktivität von Rauchern während der Unterdrückung des durch Cues hervorgerufenen Craving (cue-induced Craving) mittels kognitiver Strategien untersucht (Kober et al., 2010). Während der Präsentation raucherassoziierten Bilder sollten die Versuchspersonen bewusst entweder an die kurzfristigen angenehmen Effekte des Nikotinkonsums denken, um das cue-induced Craving zu provozieren, oder sie wurden dazu aufgefordert, sich die langfristigen negativen Auswirkungen des Zigarettenkonsums in Erinnerung zu rufen, um so das cue-induced Craving zu unterdrücken. Während der Anwendung dieser zweiten kognitiven Strategie wurde eine erhöhte Aktivität des dlPFC gemessen, die mit einem deutlich geringeren subjektiv empfundenen Craving der Versuchspersonen einherging (Kober et al., 2010). Folglich könnte die in der vorliegenden Studie

gemessene höhere Aktivität des dlPFC der Verumgruppe auf eine verstärkte kognitive Unterdrückung des cue-induced Craving als Wirkung der iTBS-Behandlung hindeuten. Allerdings war dieser Effekt nicht auf Verhaltensebene messbar, da kein Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe hinsichtlich der Abnahme des Cravings nach der iTBS nachgewiesen werden konnte (siehe 4.1.).

## *(2) Seitenunterschiede*

In beiden Gruppen kam es nach der iTBS-Behandlung zu einem leichtgradigen Aktivitätsanstieg des rechten dlPFC (siehe Abbildung 25). Da der Unterschied in beiden Gruppen auftrat, ist er vermutlich eine Wirkung des KBN.

Eine fMRT-Studie verglich die Gehirnaktivität von Rauchern und Nichtrauchern während einer kognitiven Aufgabe, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erforderte und in der zusätzlich raucherassoziierte Reize verwendet wurden (Artiges et al., 2009). In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass Raucher auf die raucherassoziierten Cues mit einer gesteigerten Aktivität des rechten dlPFC reagieren, die mit einer geringeren Aktivität limbischer für die Entstehung des Craving wichtiger Hirnareale einhergeht. Zudem unterschied sich die kognitive Leistung der Raucher nicht von der der Nichtraucher. Dies deutet erneut darauf hin, dass Raucher cue-induced Craving erfolgreich kognitiv unterdrücken können und dass der dlPFC, insbesondere der rechte dlPFC, bei diesem Prozess eine wichtige Rolle spielt (Artiges et al., 2009; Kober et al., 2010; siehe oben). In der vorliegenden Studie könnte der Aktivitätsanstieg des rechten dlPFC der Versuchspersonen folglich auf eine erfolgreiche kognitive Unterdrückung des Craving durch individuelle, während des KBN erlernte Strategien hinweisen. Unterstützt wird diese Annahme durch das in beiden Gruppen signifikant geringere subjektiv empfundene Craving nach Abschluss des KBN.

Jedoch muss erwähnt werden, dass der gemessene Effekt eher gering ausgeprägt ist und möglicherweise auch allein durch den zeitlichen Abstand zwischen den beiden fNIRS-Messungen entstanden sein könnte. Daher sind weitere Studien notwendig, um die Wirkung des KBN auf neurophysiologischer Ebene zu untersuchen.

### 4.3.3. Schwierigkeiten bei der Interpretation der fNIRS-Daten

Bei der Interpretation der mittels fNIRS erhobenen Daten ergab sich die Schwierigkeit, dass die mit fNIRS gemessenen signifikanten Aktivitätsänderungen des dlPFC

insgesamt relativ gering ausgeprägt waren. Im Folgenden sollen verschiedene Erklärungsansätze für diesen Sachverhalt diskutiert sowie auf Verbesserungsmöglichkeiten für zukünftige Studien eingegangen werden.

#### *(1) Erniedrigter CBF der Versuchspersonen*

Die gemessene geringe Gehirnaktivität könnte zum einen durch einen niedrigen CBF der Versuchspersonen erklärt werden. In mehreren Studien konnte bei chronischem Nikotinabusus ein verminderter CBF festgestellt werden. Wang et al. (1997) untersuchten den CBF während der Reperfusionphase nach induzierter cerebraler Ischämie von Ratten, denen zuvor über einen Zeitraum von 14 Tagen Nikotin verabreicht wurde. Bereits nach dieser vergleichsweise kurzen Applikationszeit war der CBF um 35-40 % vermindert und ging mit einem größeren Hirnödem sowie stärker ausgeprägter neurologischer Symptomatik einher (Wang et al., 1997). In zwei weiteren Studien konnte bei chronischen Rauchern ein verringerter CBF in verschiedenen Gehirnregionen, darunter der NAcc und der PFC, nachgewiesen werden (Domino et al., 2004; Zubieta et al., 2005). Kubota et al. (1983) wiesen bei männlichen langjährigen Rauchern im Vergleich zu gleichaltrigen Nichtrauchern einen um 12.5 % niedrigeren CBF nach. Dies betraf sowohl die rechte als auch die linke Hemisphäre und ist vermutlich auf Atherosklerose und den damit verbundenen erhöhten Widerstand cerebraler Arterien zurückzuführen (Kubota et al., 1983). Da die Versuchspersonen in der vorliegenden Studie langjährige Raucher waren (siehe Tabelle 2.1), ist es nicht ausgeschlossen, dass sie ebenfalls atherosklerotische bzw. andersartige Veränderungen der Gehirngefäße und einen niedrigeren CBF und damit verbundene geringere mit fNIRS messbare Aktivitätsänderungen aufwiesen. Um jedoch einen möglichen Einfluss eines veränderten CBF auf die mit fNIRS gemessene Gehirnaktivität der Versuchspersonen näher zu untersuchen, sind weitere Studien erforderlich, die neben einer Gruppe rauchender Versuchspersonen auch eine nichtrauchende Kontrollgruppe erfassen.

#### *(2) Kritische Überlegungen zum Studiendesign*

Wie bereits unter 4.1. aufgeführt, können die gemessenen eher niedrig ausgeprägten Effekte der iTBS-Behandlung auf die Gehirnaktivität der Versuchspersonen auch auf eine zu geringe Stimulationsstärke und Stimulationsanzahl und zu große Intervalle zwischen den iTBS-Behandlungen zurückzuführen sein. Möglicherweise war auch die

Anzahl an Probanden zu gering, um einen signifikanten Effekt zu detektieren. Dementsprechend könnte für eine zukünftige Studie eine Stimulationsstärke von 100 % der Motorschwelle mit täglichen Stimulationssitzungen über zwei Wochen bei einer erhöhten Anzahl von beispielsweise 100 Probanden gewählt werden.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Interpretation der Daten ergibt sich möglicherweise durch das Paradigma selbst. Insgesamt war die Dauer des Versuches mit zwölf Minuten bei alleinigem Betrachten von Bildern relativ lang. Dadurch könnte die Konzentration der Versuchspersonen während der eher passiven Bildbetrachtung im Verlauf abgesunken sein. Dies kann zur Folge gehabt haben, dass das durch die Präsentation der raucherassoziierten Bilder ausgelöste Craving über die Zeit gemittelt relativ gering ausgeprägt war, was eine niedrigere Gehirnaktivität für das Craving bedeutsamer Areale, zu denen auch der dlPFC zählt, nach sich ziehen würde. Eine Verbesserungsmöglichkeit hierfür wäre, die Versuchspersonen während der Bildpräsentation zur Regulation der hervorgerufenen Emotionen anzuweisen, ähnlich wie sie in der oben genannten fMRT-Studie von Kober et al. (2010; siehe 4.3.2.) erfolgreich eingesetzt wurde. So könnten die Versuchspersonen dazu aufgefordert werden, während der Präsentation der raucherassoziierten Reize besonders intensiv an die angenehmen (z.B. Entspannung) bzw. unangenehmen Wirkungen des Nikotinkonsums (z.B. Lungenkrebs) zu denken. Dies könnte zu einem noch deutlicher messbaren Aktivitätsanstieg des dlPFC führen.

#### **4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Zusammenfassend ließ sich in der vorliegenden Studie keine Wirkung der iTBS auf Verhaltensebene, d.h. auf das Rauchverhalten, insbesondere das subjektiv empfundene Craving, und auf die Bewertung raucherassoziierter Cues nachweisen. Auf neurophysiologischer Ebene konnten in der Verumgruppe mittels fNIRS signifikante Änderungen der Hirnaktivität gemessen werden, die auf eine kognitive Suppression des cue-induced Craving durch die Versuchspersonen hindeuten, jedoch auf Grund des insgesamt niedrigen Ausprägungsgrades zurückhaltend interpretiert werden sollten.

Möglicherweise ist die relativ geringe gemessene Hirnaktivität auf atherosklerotische Veränderungen als Langzeitfolge des Zigarettenrauchens zurückzuführen (Kubota et al., 1983, Wang et al., 1997, Domino et al., 2004, Zubieta et al., 2005). Darüber hinaus könnte eine Steigerung der Stimulationsstärke der iTBS auf z.B. 100 % der

Motorschwelle sowie eine Erhöhung der Anzahl an Stimulationen auf beispielsweise tägliche iTBS-Behandlungen über zwei Wochen nötig sein, um eine Wirkung auf Verhaltensebene nachzuweisen und die Wirkung auf neurophysiologischer Ebene zu verstärken (Johann et al, 2003, Amiaz et al., 2009). Denkbar wäre auch, die Anzahl der Versuchspersonen zu erhöhen, um mögliche Auswirkungen der iTBS besser detektieren zu können. Das Paradigma könnte dahingehend optimiert werden, dass die Versuchspersonen zu kognitiver Regulation der durch die präsentierten Cues hervorgerufenen Emotionen angewiesen werden (Artiges et al., 2009, Kober et al., 2010). Die Untersuchung des Einsatzes von iTBS-Behandlungen in Kombination mit der Technik der Emotionsregulation wäre ein interessanter Ansatz für eine zukünftige Studie im Hinblick auf die Frage, ob iTBS die kognitive Unterdrückung des cue-induced Craving unterstützen kann und dies sowohl durch fNIRS auf neurophysiologischer Ebene als auch durch Fragebögen auf Verhaltensebene nachweisbar ist.

## 5. Zusammenfassung

Nikotinkonsum senkt zum einen die Lebenserwartung durch Verursachung von z.B. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und Krebserkrankungen und führt zum anderen zu hohen volkswirtschaftlichen Belastungen. Das mesokortikolimbische dopaminerge System, insbesondere der dlPFC, spielt eine entscheidende Rolle für die Entstehung des cue-induced Craving, das als wichtiger Risikofaktor für Rückfälle bei der Entzugstherapie gilt. Die Wirkung von rTMS des dlPFC zur Verringerung des cue-induced Craving wurde in zahlreichen Studien untersucht. Jedoch gibt es bislang keine Studie, die sich mit der Wirkung von iTBS als relativ neue Variante der rTMS zur Unterstützung der Nikotinentwöhnung beschäftigt hat.

45 gesunde Raucher zwischen 21 und 64 Jahren nahmen an einem dreiwöchigen KBN teil. Die Versuchspersonen wurden randomisiert einer Verum- bzw. einer Placebogruppe zugeordnet, die jeweils vier iTBS-Behandlungen mit einer Stimulationsstärke von 80 % der Motorschwelle bzw. sham-Stimulationen über dem rechten dlPFC über zwei Wochen erhielten. Vor und nach den Stimulationen wurden Daten zum Rauchverhalten, insbesondere dem subjektiv empfundenen Craving, mittels standardisierter Fragebögen erhoben sowie die Aktivität des dlPFC mit fNIRS gemessen, einer relativ neuen, einfach und kostengünstig durchzuführenden Methode zur Erfassung kortikaler Hirnaktivitäten.

Auf Verhaltensebene ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen. Auf neurophysiologischer Ebene konnte ein signifikanter Aktivitätsanstieg des dlPFC der Verumgruppe während der Betrachtung raucherassoziierter Cues gemessen werden, der sich in der Placebogruppe nicht fand. Insgesamt waren jedoch die gemessenen Hirnaktivitäten relativ gering ausgeprägt.

Die Ergebnisse deuten auf eine Wirksamkeit der iTBS auf neurophysiologischer Ebene in Form verstärkter kognitiver Suppression des cue-induced Craving hin. Jedoch sollten die Ergebnisse aufgrund der insgesamt niedrig gemessenen Hirnaktivitäten zurückhaltend interpretiert werden. Verschiedene Möglichkeiten, den Versuchsablauf zu optimieren, beispielsweise durch eine Intensivierung der iTBS-Behandlungen, werden diskutiert. Nicht zuletzt konnte die Wirksamkeit des KBN für die Raucherentwöhnung belegt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 104(4): 653-660.
- Andreas, S., Herth, F. J., Rittmeyer, A., Kyriass, T., Raupach, T. (2007). Smoking, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Pneumologie* 61(9): 590-594.
- Artiges, E., Ricalens, E., Berthoz, S., Krebs, M. O., Penttila, J., Trichard, C., Martinot, J. L. (2009). Exposure to smoking cues during an emotion recognition task can modulate limbic fMRI activation in cigarette smokers. *Addict Biol* 14(4): 469-477.
- Auvichayapat, P., Auvichayapat, N. (2009). Basic principle of transcranial magnetic stimulation. *J Med Assoc Thai* 92(11): 1560-1566.
- Balfour, D. J. (2002). The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 69(1): 7-11.
- Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437): 1106-1107.
- Benowitz, N. L. (1994). Acute biological effects of nicotine and its metabolites; in Clarke PBS, Quik M, Adlkofer F, Thureau K (eds): Effects of nicotine on biological systems II. *Basel, Birkhäuser*, pp 9–16.
- Benowitz, N. L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 597-613.
- Benowitz, N. L. (2008). Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med* 121(4 Suppl 1): S3-10.
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., Modugno, N., Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 122(1): 79-84.
- Bonson, K. R., Grant, S. J., Contoreggi, C. S., Links, J. M., Metcalfe, J., Weyl, H. L., Kurian, V., Ernst, M., London, E. D. (2002). Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* 26(3): 376-386.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., London, E. D., Childress, A. R., Lee, G. S., Bota, R. G., Ho, M. L., Saxena, S., Baxter, L. R., Jr., Madsen, D., Jarvik, M. E. (2002). Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry* 59(12): 1162-1172.
- Camprodon, J. A., Martinez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M. C., Pascual-Leone, A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 86(1): 91-94.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48(5): 1398-1403.

- Curry, S. J., Mermelstein, R. J., Sporer, A. K. (2009). "Therapy for specific problems: youth tobacco cessation." *Annu Rev Psychol* 60: 229-255.
- Dani, J. A., Ji, D., Zhou, F. M. (2001). "Synaptic plasticity and nicotine addiction." *Neuron* 31(3): 349-352.
- de Vries, P. M., de Jong, B. M., Bohning, D. E., Walker, J. A., George, M. S., Leenders, K. L. (2009). Changes in cerebral activations during movement execution and imagery after parietal cortex TMS interleaved with 3T MRI. *Brain Res* 1285: 58-68.
- Didilescu, A. C., Hanganu, S. C., Galie, N., Greabu, M., Totan, A., Stratul, S. I., Puiu, L. (2009). The role of smoking in changing essential parameters in body homeostasis. *Pneumologia* 58(2): 89-94.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. (2008). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. *Huber-Verlag Bern*.
- Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj* 328(7455): 1519.
- Domes, G., Schulze, L., Bottger, M., Grossmann, A., Hauenstein, K., Wirtz, P. H., Heinrichs, M., Herpertz, S. C. (2010). The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp* 31(5): 758-769.
- Domino, E. F., Minoshima, S., Guthrie, S., Ohl, L., Ni, L., Koeppe, R. A., Zubieta, J. K. (2000). Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse* 38(3): 313-321.
- Domino, E. F., Ni, L., Xu, Y., Koeppe, R. A., Guthrie, S., Zubieta, J. K. (2004). Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28(2): 319-327.
- Dresler, Th., Mériaux, K., Heekeren, H. R., van der Meer, E. (2009). Emotional Stroop task: effect of word arousal and subject anxiety on emotional interference. *Psychol Res* 73: 364-371.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 64(8): 951-953.
- Erhardt, A., Sillaber, I., Welt, T., Muller, M. B., Singewald, N., Keck, M. E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the nucleus accumbens shell of morphine-sensitized rats during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 29(11): 2074-2080.
- Fallgatter, A. J., Ehrlis, A. Ch., Wagener, A., Michel, T., Herrmann, M. J. (2004). Nah-Infrarot Spektroskopie in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 75(9): 911-916.
- Fehr, C., Yakushev, I., Hohmann, N., Buchholz, H. G., Landvogt, C., Deckers, H., Eberhardt, A., Klager, M., Smolka, M. N., Scheurich, A., Dielentheis, T., Schmidt, L. G., Rosch, F., Bartenstein, P., Grunder, G., Schreckenberger, M. (2008). Association of low striatal dopamine d2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *Am J Psychiatry* 165(4): 507-514.

- Feltenstein, M. W., See, R. E. (2008). The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol* 154(2): 261-274.
- Fischer, L., Brauns, D., Belschak, F. (2002). Zur Messung von Emotionen in der angewandten Forschung. Analysen mit den SAMs – Self-Assessment-Manikin, *Pabst Science Publishers, Lengerich*.
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117(12): 2584-2596.
- Franklin, T. R., Wang, Z., Wang, J., Sciortino, N., Harper, D., Li, Y., Ehrman, R., Kampman, K., O'Brien, C. P., Detre, J. A., Childress, A. R. (2007). Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: a perfusion fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 32(11): 2301-2309.
- Galanti, L. M. (2008). Tobacco smoking cessation management: integrating varenicline in current practice. *Vasc Health Risk Manag* 4(4): 837-845.
- Garrison, G. D., Dugan, S. E. (2009). Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 31(3): 463-491.
- Goldstein, R. Z., Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159(10): 1642-1652.
- Gray, J. R., Braver, T. S., Raichle, M. E. (2002). Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(6): 4115-4120.
- Griskova, I., Hoppner, J., Ruksenas, O., Dapsys, K. (2006). Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas)* 42(10): 798-804.
- Hannöver, W., Thyrian, J. R., Rumpf, H.-J., Meyer, C., Hapke, U., John, U. (2003). Der Fragebogen zur Änderungsbereitschaft bei Rauchern (FÄR). In A. Glöckner-Rist, F. Rist, & H. Kiefner (Hrsg.), *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen*.
- Hare, T. A., Camerer, C. F., Rangel, A. (2009). Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 324(5927): 646-648.
- Heather, N., Rollnick, S., Bell, A. (1993). Predictive validity of the Readiness to Change Questionnaire. *Addiction* 88: 1667-1677.
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., Fagerstrom, K. O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86(9): 1119-1127.
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt* 12(6): 062106.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45(2): 201-206.

- Hudmon, K. S., Corelli, R. L., Prokhorov, A. V. (2010). Current approaches to pharmacotherapy for smoking cessation. *Ther Adv Respir Dis* 4(1): 35-47.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 10, 371-375.
- Johann, M., Wiegand, R., Kharraz, A., Bobbe, G., Sommer, G., Hajak, G., Wodarz, N., Eichhammer, P. (2003). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Nicotine Dependence. *Psychiatr Prax* 30(Suppl 2): 129-131.
- Keck, M. E., Welt, T., Muller, M. B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F., Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43(1): 101-109.
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C. L., Ochsner, K. N. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(33): 14811-14816.
- Kubota, K., Yamaguchi, T., Abe, Y., Fujiwara, T., Hatazawa, J., Matsuzawa, T. (1983). Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. *Stroke* 14(5): 720-724.
- Lancaster, T., Stead, L., Silagy, C., Sowden, A. (2000). Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *Bmj* 321(7257): 355-358.
- Lang, P. J. (1980). Behavioral treatment and bio-behavioral assessment. In Sidowski, Johnson, Williams (Hrsg.). *Technology in Mental Health Care Delivery Systems*. Ablex Publishing, Norwood, NJ: 119-137.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., Cuthbert, B. N. (2005). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6. University of Florida, Gainesville, FL.
- Laniado-Laborin, R. (2010). Smoking cessation intervention: an evidence-based approach. *Postgrad Med* 122(2): 74-82.
- Levin, E. D., Conners, C. K., Silva, D., Hinton, S. C., Meck, W. H., March, J., Rose, J. E. (1998). Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology (Berl)* 140(2): 135-141.
- Maas, L. C., Lukas, S. E., Kaufman, M. J., Weiss, R. D., Daniels, S. L., Rogers, V. W., Kukes, T. J., Renshaw, P. F. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 155(1): 124-126.
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 133(4): 425-430.
- Mak, A. K., Hu, Z. G., Zhang, J. X., Xiao, Z., Lee, T. M. (2009). Sex-related differences in neural activity during emotion regulation. *Neuropsychologia* 47(13): 2900-2908.
- Mallin, R. (2002). Smoking cessation: integration of behavioral and drug therapies. *Am Fam Physician* 65(6): 1107-1114.

- Martin-Solch, C., Magyar, S., Kunig, G., Missimer, J., Schultz, W., Leenders, K. L. (2001). Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 139(3): 278-286.
- Mishra, B. R., Nizamie, S. H., Das, B., Praharaj, S. K. (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction* 105(1): 49-55.
- Miyata, H., Yanagita, T. (1998). Mechanism of nicotine dependence. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 33(5): 557-573.
- Mucha, R.F., Pauli, P. (2003). Die deutsche Version des Questionnaire on Smoking Urges (QSU-G). In A. Glöckner-Rist, F. Rist, & H. Kűfner (Hrsg.), *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen.*
- Norregaard, J., Tonnesen, P., Petersen, L. (1993). Predictors and reasons for relapse in smoking cessation with nicotine and placebo patches. *Prev Med* 22(2): 261-271.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F., Villringer, A. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol* 35(2-3): 125-142.
- Obrig, H. (2004). Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns - *Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Neurologie.*
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., Catala, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15(4): 333-343.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16(2): 331-348.
- Pogarell, O., Koch, W., Popperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Zwanzger, P., Mulert, C., Rupprecht, R., Moller, H. J., Hegerl, U., Padberg, F. (2006). Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 40(4): 307-314.
- Post, A., Keck, M. E. (2001). Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 35(4): 193-215.
- Prochaska, J. O., DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 51(3): 390-395.
- Prochaska, J. O. and C. C. DiClemente (1986). The transtheoretical approach. Handbook of Eclectic Psychotherapy. J. Norcross. *New York, Brunner/Mazel: 163-200.*
- Proctor, R. N. (2004). The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin Lung Cancer* 5(6): 371-376.
- Roland, P. E. (1993). Brain activation. *Wiley-Liss, New York.*

- Schecklmann, M., Ehlig, A. C., Plichta, M. M., Boutter, H. K., Metzger, F. G., Fallgatter, A. J. (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res* 156(2): 129-138.
- Schoberberger, R., Kunze, M. (1999). Nikotinabhängigkeit, Diagnostik und Therapie. *Wien. Springer*.
- Schumann, A., Rumpf, H.-J., Meyer, C., Hapke, U., John U. (2003). Deutsche Version des Fragebogens zur Decisional Balance für Raucher (DBR-G). In A. Glöckner-Rist, F. Rist, & H. Küfner (Hrsg.), *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen*.
- Schumann A., Rumpf H.-J., Meyer C., Hapke U., John U. (2003). Deutsche Version des Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTND-G) und des Heaviness of Smoking Index (HSI-G). In A. Glöckner-Rist, F. Rist, & H. Küfner (Hrsg.), *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen*.
- Schumann A., Rumpf H.-J., Meyer C., Hapke U., John U. (2003). Deutsche Version des Fragebogens zur Self-Efficacy für Raucher (SER-G). In A. Glöckner-Rist, F. Rist, & H. Küfner (Hrsg.), *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen*
- Siebner, H. R. (2007). Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. *Springer-Verlag, Heidelberg*.
- Singer, S., Rossi, S., Verzosa, S., Hashim, A., Lonow, R., Cooper, T., Sershen, H., Lajtha, A. (2004). Nicotine-induced changes in neurotransmitter levels in brain areas associated with cognitive function. *Neurochem Res* 29(9): 1779-1792.
- Slama, K. (2008). Global perspective on tobacco control. Part I. The global state of the tobacco epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(1): 3-7.
- Spencer, L., Pagell, F., Hallion, M. E., Adams, T. B. (2002). Applying the transtheoretical model to tobacco cessation and prevention: a review of literature. *Am J Health Promot* 17(1): 7-71.
- Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., English, T., McNaught, E., McDonald, O., Mattingley, J. B. (2007). Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 118(7): 1617-1625.
- Storr, C. L., Cheng, H., Alonso, J., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Gureje, O., Karam, E. G., Kostyuchenko, S., Lee, S., Lepine, J. P., Medina Mora, M. E., Myer, L., Neumark, Y., Posada-Villa, J., Watanabe, M., Wells, J. E., Kessler, R. C., Anthony, J. C. (2010). Smoking estimates from around the world: data from the first 17 participating countries in the World Mental Health Survey Consortium. *Tob Control* 19(1): 65-74.
- Teo, K. K., Ounpuu, S., Hawken, S., Pandey, M. R., Valentin, V., Hunt, D., Diaz, R., Rashed, W., Freeman, R., Jiang, L., Zhang, X., Yusuf, S. (2006). Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 368(9536): 647-658.

- Thamm, M., Lampert, T. (2005). Tabak – Zahlen und Fakten zum Konsum. In: *Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Ed.): Jahrbuch Sucht 2005. Geesthacht: Neuland Verlagsgesellschaft.*
- Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A. K., Okamoto, M., Watanabe, E., Dan, I. (2007). Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage 34(4): 1506-1518.*
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I., Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry 67(8): 793-795.*
- Vilela, F. A., Jungerman, F. S., Laranjeira, R., Callaghan, R. (2009). The transtheoretical model and substance dependence: theoretical and practical aspects. *Rev Bras Psiquiatr 31(4): 362-368.*
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J. (2002). Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol 13(5-6): 355-366.*
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest 111(10): 1444-1451.*
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Goldstein, R. Z. (2002). Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem 78(3): 610-624.*
- Wang, L., Kittaka, M., Sun, N., Schreiber, S. S., Zlokovic, B. V. (1997). Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain microvascular tissue plasminogen activator in rats. *J Cereb Blood Flow Metab 17(2): 136-146.*
- Wang, Z., Faith, M., Patterson, F., Tang, K., Kerrin, K., Wileyto, E. P., Detre, J. A., Lerman, C. (2007). Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *J Neurosci 27(51): 14035-14040.*
- Warren, C. W., Jones, N. R., Peruga, A., Chauvin, J., Baptiste, J. P., Costa de Silva, V., el Awa, F., Tsouros, A., Rahman, K., Fishburn, B., Bettcher, D. W., Asma, S. (2008). *Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. MMWR Surveill Summ 57(1): 1-28.*
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108(1): 1-16.*
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M. (1997). SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. *Interviewheft. Göttingen, Hogrefe.*
- World Health Organization (WHO) (2007). The European tobacco control report 2007. URL: <http://www.euro.who.int/Document/E89842.pdf>. Zugriff am 12.02.2010.
- World Health Organisation (WHO) (2011). Tobacco Control Database. URL: <http://data.euro.who.int/tobacco/Default.aspx?TabID=2404>. Zugriff am 06.03.2011.

- Wilson, S. J., Sayette, M. A., Fiez, J. A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci* 7(3): 211-214.
- Wise, R. A. (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 36(2): 229-240.
- Zhou, X., Nonnemaker, J., Sherrill, B., Gilseman, A. W., Coste, F., West, R. (2009). Attempts to quit smoking and relapse: factors associated with success or failure from the ATTEMPT cohort study. *Addict Behav* 34(4): 365-373.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Xu, Y., Koeppe, R. A., Ni, L., Guthrie, S., Domino, E. F. (2005). Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *Am J Psychiatry* 162(3): 567-577.

# 7. Anhang

## I Aufklärung und Einverständniserklärung

### Universitätsklinikum Würzburg

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. J. Deckert



**Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung**  
Prof. Dr. A. Fallgatter

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
Füchslinstraße 15 97080 Würzburg

---

Ihre Nachricht vom:	Unser Zeichen:	Telefon: (0931) 201 - 77410	Würzburg, 10. Dezember 2008
Ihr Zeichen:		Telefax: (0931) 201 - 77550	
		Alica.Dieler@klinik.uni-wuerzburg.de Dresler_T@klinik.uni-wuerzburg.de	

---

### **AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER STUDIE ZUR MESSUNG DER HIRNDURCHBLUTUNG MITTELS NAHINFRAROTSSPEKTROSKOPIE (NIRS) UND BEHANDLUNG MIT TRANSKRANIELLER MAGNETSTIMULATION (TMS)**

**Name:** \_\_\_\_\_

**Vorname:** \_\_\_\_\_

**Geb.-Datum:** \_\_\_\_\_.\_\_\_\_. 19\_\_\_\_

#### **BEDEUTUNG DER STUDIE, MÖGLICHER NUTZEN**

Hoher Suchtdruck führt bei Rauchern dazu, dass sie sich nur schwer das Rauchen abgewöhnen. Dieses hartnäckige Verlangen zu rauchen ist u.a. darauf zurückzuführen, dass die Stimulation des Belohnungsnetzwerks im Gehirn durch Nikotin wegfällt. Mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) kann man die Ausschüttung bestimmter Botenstoffe im Gehirn beeinflussen. Wir möchten die Ausschüttung eines einzelnen Botenstoffes (Dopamin) beeinflussen, um den belohnenden Effekt von Nikotin nachzuahmen.

#### **WELCHE UNTERSUCHUNGEN SOLLEN DURCHFÜHRT WERDEN?**

In dieser Studie wird die Wirkung einer Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation untersucht. Die durch den Schädel hindurch erfolgende (=transkranielle) Magnetstimulation ist ein Verfahren, mit welchem durch ein Magnetfeld außerhalb des Kopfes in der Hirnrinde Nervenzellen erregt werden können. Dazu wird Ihnen eine Magnetspule auf den Schädel gelegt. Die Erregung der Nervenzellen wird zunächst zu einem feinen Zucken in der Hand führen. Für die eigentliche Therapie wird eine bestimmte Stelle ihres Gehirns mit der transkraniellen Magnetstimulation behandelt. Die Dauer einer Behandlungseinheit beträgt 3 Minuten. In dieser Zeit kann es zu Zuckungen an den Augen- und

Kiefermuskeln kommen, die als unangenehm empfunden werden könnten. Die gesamte Behandlungsdauer mit den notwendigen Vorbereitungen wird ca. eine viertel Stunde dauern. Es ist geplant, eine solche Behandlung in einem Zeitraum von 2 Wochen an insgesamt 4 Werktagen durchzuführen. Um die Ergebnisse einer solchen Behandlung wissenschaftlich auswerten zu können, ist es erforderlich, in der Hälfte der Fälle eine Scheinstimulation zu verwenden. Es wird ausgelost, ob Sie die Scheinstimulation oder die echte TMS-Behandlung bekommen. Zu welcher Gruppe Sie gehören, können wir Ihnen erst nach Ende der Studie mitteilen.

Vor dem ersten Behandlungstag und am letzten Behandlungstag wird eine Untersuchung Ihrer Hirnfunktionen stattfinden. Bei den beiden Untersuchungen wird die Durchblutung ihres Gehirns mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie gemessen. Dazu werden Messinstrumente auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Über dieses Messinstrument wird nun unschädliches Licht genau festgelegter Wellenlängen abgegeben und die Menge an reflektiertem Licht gemessen. Aus dem Messergebnis können dann Durchblutungsänderungen des Gehirns errechnet werden. Von diesem Verfahren sind keine Nebenwirkungen bekannt. Während der NIRS-Messungen werden Sie auf einem Computerbildschirm verschiedene Bilder dargeboten bekommen, welche Sie aufmerksam betrachten sollen.

Um den Zusammenhang zwischen der Gehirnaktivierung und der genetischen Ausstattung zu klären, werden von Ihnen 15 ml Blut benötigt. Das Blut wird einer genetischen Analyse unterzogen, um die Variationen (Polymorphismen) der relevanten Gene zu bestimmen. Es können keine Rückschlüsse auf eventuelle Krankheiten gezogen werden.

### **IST MIT IRGENDWELCHEN NEBENWIRKUNGEN ZU RECHNEN?**

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie wird seit über 20 Jahren am Menschen angewandt, Nebenwirkungen sind bisher auch bei ununterbrochener Messung über mehrere Tage nicht aufgetreten.

Die Blutabnahme erfolgt nach gängigen Hygienekriterien. In seltenen Fällen können durch die Blutabnahme Blutergüsse an der Einstichstelle entstehen, die ungefährlich sind und unbehandelt verheilen.

Die TMS gilt als sicher und nebenwirkungsarm. Allerdings gibt es Ausschlusskriterien. Personen mit **Epilepsie** oder mit einem **Herzschrittmacher** können nicht teilnehmen, ebenso wenig wie Träger von **Cochlear-Implantaten** oder anderen **Implantaten im Schädelbereich**. Dasselbe gilt für Personen mit **schweren körperlichen Erkrankungen**, Zustand nach **schwerem Schädel-Hirn-Trauma** oder Operation von **Hirntumoren**, sowie **Hydrocephalus-Shunt**.

Die häufigste Nebenwirkung ist die manchmal als unangenehm oder schmerzhaft empfundene lokale Muskelanspannung unter der Spule. Diese ist völlig harmlos, aber gewöhnungsbedürftig. Weiterhin kann das beim Aufbau des Magnetfeldes entstehende Geräusch störend sein. Sie erhalten deshalb bei Bedarf einen Ohrenschutz. Eine theoretisch mögliche, aber extrem seltene Komplikation ist die Auslösung eines Krampfanfalles. Bei Stimulationswerten, die deutlich über den von uns verwendeten lagen, sind diese sehr selten beschrieben worden. Bei Stimulationsstärken, wie wir sie verwenden, sind dagegen keine Krampfanfälle berichtet worden. Selten können Kopfschmerzen auftreten, diese sprechen auf normale Kopfschmerzmittel an. Folgeschäden der Stimulation sind nicht beschrieben.

Sollten Sie während der Stimulation unangenehme Begleiterscheinungen haben, bitten wir Sie, uns dies mitzuteilen. Sollten nach der Stimulation Störungen auftreten, informieren Sie bitte immer auch bei scheinbar unwesentlichen Beschwerden Ihren behandelnden Arzt.

### **WAS SOLL ICH WÄHREND DER UNTERSUCHUNG TUN?**

Während der TMS-Behandlung sollen Sie nur entspannt liegen. Die Behandlung wird im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik durchgeführt. Die beiden Untersuchungen vor und nach der Behandlung finden ebenfalls im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung statt.

### **IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN ICH SIE WIDERRUFEN?**

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie **jederzeit** und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Sie können sowohl während der Behandlung, als auch während der Untersuchung jederzeit abbrechen.

### **EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Diese Information habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir von der Testleitung erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Teilnahme an dieser Studie bin ich ebenso wie mit der evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte **in anonymisierter Form** (also ohne Angabe meines Namens) in wissenschaftlichen Fachzeitschriften einverstanden. Ich stimme zu, dass zu diesem Zweck persönliche Daten gespeichert werden, wobei die geltenden Datenschutzbestimmungen eingehalten werden. Ich wurde darüber informiert, dass ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen. Ich erkläre mich somit freiwillig bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

\_\_\_\_\_  
**Datum**

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift des/der Probanden/in**

\_\_\_\_\_  
**Datum**

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift der Testleitung**

Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie  
Füchsleinstr. 15  
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 201 – 7 60 00  
Fax: (09 31) 201 – 7 70 20

Die Klinik ist vom Hauptbahnhof mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Wagnerplatz, 7 min Fußweg, Brücknerstr. bergauf, Schiestlstr. links zu erreichen



## II Verwendete emotionale Bilder

**Tabelle 6. IAPS-Bezeichnungen der emotionalen Bilder.**

Bild-Nummer	IAPS-Bezeichnung		
	neutral	positiv	negativ
1	7192	1460	1301
2	2880	1710	2095
3	5390	2058	6300
4	7004	2340	9046
5	7010	5260	9561
6	7090	5910	9620
7	7140	8170	9911
8	7233	8461	9921
9	7059	8531	9926
10	7057	8499	2703

(Lang et al., 2005)

**Tabelle 7. Deskriptive Statistik der emotionalen Bilder.**

Emotionale Bilder		Mittelwert
Valenz	neutral	5.26 ± .27
	positiv	7.71 ± .40
	negativ	2.69 ± .69
Arousal	neutral	2.76 ± .52
	positiv	5.33 ± .56
	negativ	5.57 ± .72

**Mittelwerte und Standardabweichungen für Valenz und Arousal der emotionalen Bilder, aufgeteilt nach ihrer Wertigkeit.**

# **Danksagung**

Am Ende meiner Dissertation möchte ich mich bei einigen Menschen herzlich bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter für die Ermöglichung der Anfertigung meiner Doktorarbeit im Bereich der Psychiatrie und die Möglichkeit der Bearbeitung des gewählten Themengebietes.

Frau Dr. rer. nat. A. C. Dieler und Herrn Dr. phil. T. Dresler schulde ich einen besonderen Dank für die stets intensive Betreuung und die ausführliche Beantwortung all meiner Fragen.

Ferner danke ich meinen Eltern, ohne deren Hilfe mein Studium nicht möglich gewesen wäre und die mich beständig in meinem Vorhaben unterstützt haben.

# **Lebenslauf**

Aus Datenschutz-Gründen ist der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht aufgeführt.