

Gliederung: Projekt rTMS und CBM (cognitive bias modification) bei Alkoholabhängigen nach Entzugsbehandlung: eine prospektive randomisierte, kontrollierte Therapiestudie (StimCogBiasMod SCBM study)

Gliederung	Seite
1. Zusammenfassung	2
2. Eigenschaften der Alkoholabhängigkeit	2
3. Rationale und Studienergebnisse: CBM (cognitive Bias Modification, approach bias modification (ApBM) training) bei Alkoholkonsumstörungen	3
4. Rationale und Studienergebnisse: rTMS (repetitive, transkranielle Magnetstimulation) bei Alkoholkonsumstörungen	4
5. Offene Fragen und Studienhypothesen	
6. Studienziele und Design	7
7. Verblindung	9
8. Outcome Messungen und Fallzahlschätzung	9
9. Beantragte Summe: Aufgliederung der Kosten	10

NEUE ANSCHRIFT:

Prof. Dr. med. Ulrich W. Preuss

Klinikdirektor Asklepios Fachklinik Wiesen

Kirchberger Str. 2, 08134 Wiesen

FA Psychiatrie und Psychotherapie

Zusatzbezeichnungen: Suchtmedizin, Liaison- und Konsiliarpsychiatrie, Gerontopsychiatrie, Psychosomatik in der Psychiatrie, klinischer Supervisor (DGPPN)

Email: ulrich.preuss@medizin.uni-halle.de

Zusammenfassung:

Bei Alkoholkonsumstörungen, in besondere bei der Alkoholabhängigkeit handelt es sich um ein häufig chronisches Beschwerdebild mit hohem Rückfallrisiko. Bisherige Therapieansätze, etwa die Kombination von psychotherapeutischen und pharmakotherapeutischen Verfahren resultieren nach Beendigung der Behandlung in einem Zeitraum von 3 Monaten zu erneuten Trinkereignissen in bis zu 70% der Betroffenen. Neue Therapieansätze sind deshalb dringlich indiziert. Verfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) aber auch der Ansatz der Cognitive Bias Modification (CBM: ApBM Approach Bias Modification) sind vielversprechende Methoden, die in Ergänzung zu den bisherigen Therapien möglicherweise die Prognose der Alkoholabhängigkeit bessern helfen können. Zielt dieser Untersuchung ist es, bei Alkoholkranken nach Beendigung des Entzugs für definierte Zeit rTMS und ApBM separat und in Kombination vs. einer Vergleichsbedingung über 10 Anwendungen (10 Tage) einzusetzen. In jede Gruppe sollen 20 Patienten eingeschlossen, evaluiert und behandelt werden. In einem Abstand von 3 Monaten nach Entlassung aus der Klinik sollen die Abstinenz, Abstinenz nach Rückfall, Trinkmuster und mögliche Trinkereignisse über die verschiedenen Gruppen miteinander verglichen werden. Der Gesamtzeitraum der Studie (Vorbereitung, Rekrutierung, Anwendung, Followup und Auswertung) wird mit 24 Monaten veranschlagt.

Einleitung:

1. Alkoholabhängigkeit: Eigenschaften

Bekanntermaßen ist die Ätiologie der Alkoholkonsumstörungen (schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit) multifaktoriell und deren Ursachen sowohl von genetischen, aber auch von psychischen sowie umwelt- und sozialen Faktoren beeinflusst wird. Die komplexen Ursachen und Symptome machen sowohl die Prävention als auch die Behandlungen anspruchsvoll. Weiterhin besteht trotz vorhandenen und etablierten Therapien der Alkoholabhängigkeit eine hohe Rückfallrate zwischen 50% und 90% der Betroffenen nach wenigen Wochen oder Monaten einer Behandlung. Daher ist die Identifizierung potenzieller Ziele für neuartige Therapien von entscheidender Bedeutung, um die Möglichkeiten zur Besserung der Prognose, Linderung der Symptome und der Verringerung des Alkoholkonsums sowie der Rückfallrate zu optimieren. Zu möglichen Zielsymptomen (Outcomes) zählen u. a. das Verlangen (Craving) nach Alkohol sowie Abstinenzraten, Reduktion von Tagen mit hohem Alkoholkonsum, der täglichen Trinkmenge nach ca. 1-3 Monaten, wie bereits früher für klinische Studien vorgeschlagen (z. B. Wikiewicz et al 2019).

2. Cognitive Bias Modification: Rationale und Studienergebnisse bei Alkoholkonsumstörungen

Bei der Entwicklung von Alkoholkonsumstörungen, einschließlich der Alkoholabhängigkeit, ist die Motivation zum Alkoholkonsum eines der wichtigsten symptomatischen Probleme und trägt sowohl zur Entwicklung als auch zur Aufrechterhaltung des problematischen Alkoholkonsums bei (Wiers et al 2007). Ergebnisse aus bildgebenden Studien des Gehirns haben gezeigt, dass eine verstärkte Beteiligung von motivationalen Schaltkreisen (zum Trinken) mit reduzierter kognitiver Kontrolle über den Konsum einhergeht (Hutchison 2010; Wiers et al 2007). Dies führt möglicherweise zu einem erhöhten Risiko des Alkoholkonsums. Eine weitere Eigenschaft ist ein „Heißhunger“ bei der Präsentation von Alkoholreizen, die im Vergleich zu neutralen nicht-alkoholbedingten Reizen mit einer erhöhten neuronalen Reaktion assoziiert ist (Bragulat et al 2008; Filbey et al 2008; Kareken et al 2010; Lingford-Hughes et al 2006; Myrick et al 2004, 2008). Da Hinweisreize, die mit Alkohol assoziiert sind, von den Betroffenen als besonders „lohnend“ bewertet werden, werden die zugrundeliegenden neuronalen Schaltkreise, die an der Verarbeitung dieser Hinweise beteiligt sind, durch diese Reize gebahnt und verstärkt. Entsprechend wird auch das Verhalten, das zur „Belohnung“ führt, ebenfalls verstärkt, was zu einer erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber diesen drogenbezogenen Reizen führt und in vermehrter Motivationalität resultiert (Farris et al 2010; Palfai 2001; Tiffany 1990; Wiers et al 2007). Viele der Verhaltensweisen, die mit Sucherkrankungen in Verbindung stehen, können somit das Ergebnis solcher belohnungsbasierten assoziativen Mechanismen sein, die langfristig zu neuronalen Anpassungen und Veränderungen der synaptischen Plastizität führen (Hansson et al 2008; Kalivas und Volkow 2011)

Daher können sich Verhaltensweisen und die auslösenden Reize, die zum Alkoholkonsum führen, im Laufe der Zeit verstärken, sodass andere konkurrierende Verhaltensweisen ohne Alkoholkonsum in den Hintergrund treten und mit geringerer Wahrscheinlichkeit auftreten (Berke und Hyman 2000; Hyman et al 2006).

Entsprechend haben Studien mit alkoholabhängigen Personen Aufmerksamkeits- und Motivationsveränderungen gegenüber alkoholassoziierten Reizen im Vergleich zu Kontrollbedingungen gezeigt (Wiers et al 2009). Diese Befunde sind ein weiterer Beleg für den langfristigen Einfluss von Alkohol auf die Informationsverarbeitung. Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass diese kognitiven Verzerrungen (Bias) durch gezielte Interventionen verändert werden können. Studien von Wiers und Kollegen haben beispielsweise gezeigt, dass es möglich ist, diese Bias durch eine Vielzahl von kognitiven Bias-Modifikationsprotokollen zu ändern (Wiers et al 2009, 2010, 2011).

Um die Motivationen des Alkoholkonsums gezielt anzugehen, wurde eine Intervention zur „kognitiven Bias Modification“ (CBM) entwickelt und bei starken Trinkern getestet (Wiers et al 2010). Bei CBM reagieren die Teilnehmer auf alkoholassoziierte und alkoholfreie Bilder, indem sie einen Joystick drücken oder ziehen, was der Annäherung bzw. Vermeidung von Reaktionen entspricht (Annäherungs-Aversions-Test APBM). Unbekannt für die Teilnehmer ist, dass ein viel größerer Anteil alkoholbedingter Reize Push-Reaktionen erfordert, die letztlich Assoziationen zwischen alkoholbedingten Hinweisen und automatischen Reaktionstendenzen umbilden können; durch die kontinuierliche Kopplung alkoholbedingter Reize mit vermeidungsbedingten Reaktionen könnte es möglich sein, diese automatischen Verzerrungen (Bias) zu reduzieren und in der Verhaltenskonsequenz den Alkoholkonsum zu reduzieren (Wiers et al 2010, 2011). Diese Interventionen haben sich insofern als vielversprechend erwiesen, als die Teilnehmer, die eine einseitige Umschulung erhielten, weniger automatisierte (implizite) Verhaltensweisen gegenüber der Initiation des und Konsum von Alkohol zeigten und auch weniger Rückfallraten bei den nachfolgenden Bewertungen aufwiesen.

In einer aktuellen Meta-Analyse verglichen Batschelet et al. 2020 die Wirkungen von CBM in Abhängigkeit zum berichteten Schweregrad des Trinkverhaltens. Darüber hinaus wurden nur die Effekte in diese Analyse berücksichtigt, die gegen eine Kontrollgruppe getestet wurden und als eindeutiger Hinweis auf eine CBM-Wirkung aufgezeigt werden konnten. Hinsichtlich der Wirksamkeit auf das Trinkverhalten zeigt nach dieser Meta-Analyse die Approach Bias Modification (ApBM) die stärksten Effekte auf das Trinkverhalten in klinischen Stichproben, was auf ihr Potenzial in strukturierten, therapeutischen Kontexten hinweist, weniger jedoch in allgemeinen Bevölkerungsgruppen. Die Wirkungen auf den Bias-Modification Ansatz sind jedoch uneinheitlich, was jedoch die beobachtete Wirksamkeit in klinischen Kontexten nicht schmälert. In den vorhandenen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die sowohl die Bias-Änderung als auch die Trinkverhaltensänderung untersuchten, zeigen die Ergebnisse eine klare Übereinstimmung. Studien berichten entweder von positiven Effekten auf beide Maße oder von keinerlei Effekten auf beide, was auf eine potenzielle Abhängigkeit zwischen Bias-Änderung und Trinkverhalten hinweist (Batschelet et al. 2020).

Generell gibt es noch eine begrenzte Anzahl von Studien, die die Auswirkungen von computergesteuertem ApBM belegen. Einer Vielzahl von computergestützten Interventionen wurde eher in Querschnittstudien untersucht, die über eine veränderte kognitive Verarbeitung bei problematischem oder starkem Alkoholkonsum berichten. Diesen steht eine begrenzte Anzahl von Längsschnittstudien gegenüber, die diese Effektivität untersuchten, häufig ohne Erklärung der Wirkungsweise.

3. Rationale und Studienergebnisse: rTMS (repetitive, transkranielle Magnetstimulation) bei Alkoholkonsumstörungen

Die transkranielle Magnetstimulation wurde vor 35 Jahren entwickelt und zunächst als diagnostisches Instrument eingesetzt, um die kortiko-spinale Leitfähigkeit und kortikale Erregbarkeit in der klinischen Neurophysiologie nachzuweisen (Barker et al 1985). Die TMS-Technologie basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Es nutzt einzelne, paarweise, Bursts oder lange Muster von magnetischen Impulsen, um elektrische Ströme im Gehirn durch eine Spule auf der Kopfhautoberfläche zu induzieren, ist also ein nicht-invasives Verfahren. TMS-Geräte basieren auf großen Kondensatoren, die Strom aufladen und über eine gewickelte Kupferdrahtspule monophasische/biphasische Stromimpulse von mehreren tausend Ampere mit einer Dauer von $\sim 150/250\mu\text{s}$ liefern. Nach Faradays elektromagnetischen Induktionsprinzipien dringen hochintensive magnetische Impulse, die von der TMS-Spule übertragen werden, durch die Kopfhaut ein und induzieren einen Strom auf darunter liegende Bereiche der grauen Materie. Innerhalb des Zielbereichs depolarisieren elektrische Ströme kortikale Neuronen (Amassian und Maccabee et al 2006) mit maximaler Wirkung auf jene, deren Neuroachse parallel zur Hirnoberfläche orientiert ist (Tofts und Branston 1991), wahrscheinlich über intrakortikale Interneuronen. Darüber hinaus ermöglicht die Applikation von langen TMS-Sequenzen, die von mehreren Impulsen hergestellt werden, die Induktion von längeren modulatorischen Effekten auf die Erregbarkeit des Gehirns, die die Dauer der Muster überdauern. Eine solche TMS-Modalität, die als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet wird, bezieht sich auf jede Kombination von Impulsen, die bei einer bestimmten Frequenz (mindestens 1 Hz) abgegeben werden und die in der Lage sind, andere Wirkungen zu erzeugen als die der isolierten Impulse oder Pulspaare. Es umfasst eine Vielzahl von Mustern, bei denen kurze Züge von mindestens 3–5 Pulsen bei hoher Frequenz (10–20 Hz, d. h. mit einem Zeitintervall zwischen den Pulsen um 50ms) sowie längere Perioden der rTMS-Stimulation (in der Regel 10–30 min bei einer bestimmten Frequenz, bei 1, 3, 5, 10 oder 20 Hz) entweder kontinuierlich oder durch stimulationsfreie Intervalle miteinander verbunden sind (Leh et al 2007).

Klinische Anwendungen bei Alkoholkonsumstörungen: Es wurden mehrere randomisierte klinische Studien mit rTMS bei kürzlich entgifteten Patienten mit Alkoholkonsumstörungen (AUD) durchgeführt. Mishra et al. waren die ersten Autoren, die bei 45 rechtshändigen männlichen Patienten mit schwerer Alkoholabhängigkeit eine Reduktion des basalen Alkoholverlangens nach 10 Sitzungen einer 10 Hz rTMS über dem rechten DLPFC (dorso-lateralen präfrontalen Kortex) berichteten, die über einen Monat anhielt. Bei rTMS-Anwendung von $\sim 50\%$ der Studienteilnehmer ($n = 23/45$), in Kombination mit Antiepileptika und anderen Medikamenten der Rückfallprophylaxe (Naltrexon, Acamprosat, Disulfiram,

Carbamazepin Fluoxetin) wurde nach Beendigung der TMS-Sitzungen ein signifikanter Rückgang des Cravings nach einem Monat beobachtet (Mishra et al 2010). Im Gegensatz zu dieser Studie konnten Höppner et al. (2011) bei einer Kohorte von 19 alkoholabhängigen Frauen keine Effekte für 10 Sitzungen von 20 Hz rTMS über dem linken DLPFC auf das basale Craving oder die depressive Stimmung feststellen. Herremans et al. (2013) berichteten keine Wirkung einer einzigen hochfrequenten rTMS-Sitzung, die am rechten DLPFC verabreicht wurde, auf das Alkoholverlangen unmittelbar nach der Stimulation und auch nach einer Alkoholexposition nach Wochenendbeurlaubung. In einer einzigen, verblindeten, unkontrollierten Studie beobachteten Mishra et al. 2015 keinen Unterschied im Verlangen für n = 20 schwer abhängige Patienten nach 10 Sitzungen einer 10 Hz TMS über rechte und linke DLPFC. Bei alkoholabhängigen Patienten mit komorbider dysthymen Störung führten Girardi et al. (2015) eine erste Studie durch, die die sogenannte „H-Spule“ (auch H1-Hesed-Spule) verwendete, die ein starkes Tiefenfeld erzeugt. Dieses Feld erreicht auch mediale und laterale präfrontale Regionen, einschließlich des orbitofrontalen Kortex, wobei die linke Hemisphäre bevorzugt wird. Fünf rTMS-Sitzungen erwiesen sich als ausreichend, um das basale Craving und depressive Symptome signifikant zu reduzieren. Diese Wirkung blieb über 15 Sitzungen stabil blieb und hielt über einen Monat an. Schließlich untersuchten Herremans et al. (2015) den Einfluss von rTMS über dem DLPFC auf den Ruhezustand (untersucht mit funktionellem MRI (functional magnetic resonance Imaging)), mittels einer Blockade eines ereignisbezogenen ReizReaktivitätsparadigmas bei kürzlich entgifteten abhängigen Patienten. Nach alkoholbedingter Cue (Reiz)-Exposition beeinflussten 15 rTMS-Sitzungen über dem rechten DLPFC das Verlangen bis zur 4. rTMS-Sitzung in Folge positiv. Zusätzlich zeigte rTMS einen Einfluss auf erweiterte Belohnungsschaltkreise und modulierte Salienz- und Aufmerksamkeitsnetzwerke (Central Executive Network). Schließlich beobachteten Del Felice et al. 2016 eine Verbesserung der Response-Hemmung und selektiven Aufmerksamkeitsaufgaben nach 4 Sitzungen von 10 Hz rTMS über dem linken DLPFC, ein Effekt, der für einen Monat anhielt. Demgegenüber blieben das basale Verlangen nach Alkohol und der Alkoholkonsum unverändert.

Eine aktuelle Meta-Analyse (Mahoney et al 2020) berichtet, dass es derzeit verschiedene Formen der Neuromodulation, darunter auch rTMS gibt, die für die Behandlung von Alkohol- und Substanzkonsumstörungen in Studien untersucht wurden. Vorläufige Ergebnisse haben nachgewiesen, dass diese verschiedenen Neuromodulationstechniken, darunter rTMS, die Behandlungsergebnisse verbessern können, indem sie die mit einem Rückfall verbundenen Risikofaktoren (z. B. Craving nach Alkohol und Substanzen) reduzieren können. Insbesondere die repetitive transkranielle Magnetstimulation hat in mehreren gut designten Studien belegen können, dass dieser Ansatz das Potenzial für die Verringerung von Craving und möglicherweise nachfolgenden Konsum haben kann.

Jüngste Untersuchungen mittels TBS (Theta-Burst-Stimulation, kontinuierlich) konnten für den rechtsseitigen dorsolateralen, präfrontalen Kortex signifikante Ergebnisse hinsichtlich Besserung von Depressivität und Craving bei Personen mit Methamphetaminabhängigkeit zeigen (Zhao et al 2020).

4. Offene Fragen, Studienziele und Design

Soweit bekannt, wurden bisher keine Studien in der kombinierten Anwendung von CBM (APBM, Annäherungs-Vermeidungs-Test) und rTMS durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, ob eine Kombination von rTMS, die über dem rechten DLPFC (dorsolateraler, präfrontaler Kortex) verabreicht wird, die Wirkung von CBM auf Craving und in der Folge den Alkoholkonsum verstärkt.

Der rechte DLPFC wird als Stimulationsort verwendet, da diese Region bekanntermaßen an der Verarbeitung von impulsiven und aggressiven Verhaltensweisen beteiligt ist und frühere Untersuchungen auf eine verminderte Rekrutierung (und damit funktioneller Beeinträchtigung) dieser Region bei starken Trinkern schließen lassen (Claus et al 2013).

Darüber hinaus zeigten vorläufige Ergebnisse einer bildgebenden Studie, dass die Anwendung des APBM (**Annäherungs-Vermeidungs-Test**, CBM-Anwendung) eine vermehrte Reaktion im rechten DLPFC aufwies, wenn die Teilnehmer zur Vermeidung von Alkoholreizen handelten (d. h. einen Joystick von sich selbst wegschieben), als wenn sie sich Alkoholreizen näherten (d. h. einen Joystick in ihre Richtung verschoben) (Claus, unveröffentlicht).

Studiendesign:

Wir planen ein randomisiertes 4-Gruppen-Design mit Behandlungsarmen bestehend aus rTMS- / APBM -, rTMS+ / APBM -, rTMS- / APBM +, rTMS+ / APBM + Bedingungen mit rTMS (verum + vs. sham -) kombiniert mit CBM (active + vs. sham -). Die Teilnehmer erhalten APBM +/- unmittelbar nach 5 wöchentlichen Sitzungen von rTMS +/- . Wir gehen davon aus, dass es Haupteffekte von APBM und rTMS auf die Reduktion des kognitiven Bias sowie des Cravings nach der Verum-Behandlung (5 Anwendungen wöchentlich während der Therapie bis Entlassung aus der stationären Behandlung) und des Alkoholkonsums nach Entlassung (1 Monat Nachbeobachtung) gibt. Wir rechnen mit einem stärkeren Effekt beider aktiver Bedingungen auf das Craving während und das Craving bzw. Trinkverhalten nach der Therapie. Darüber hinaus nehmen wir einen Wechselwirkungseffekt beider Therapieansätze an.

Studienhypothesen:

1. Die kombinierte Behandlung mit rTMS + APBM (CBM, ++) führt zu einer stärkeren Verringerung des Craving im Vergleich zu einer Behandlung allein (+) und der Kontrollbedingung (--).
2. Die kombinierte Behandlung mit rTMS + APBM (CBM, ++) führt zu größeren Veränderungen im Trinkverhalten und höheren Abstinenzraten nach 3 Monaten im Vergleich zu einer Behandlung allein (+) und der Kontrollbedingung (--).
3. Ängstliche und depressive Symptome gehen bei der kombinierten Behandlung (++) stärker zurück als unter Kontrollbedingungen (+, --).

Studiendesign

Methoden:

Männliche alkoholabhängige Personen (n = 80, 20 pro Untersuchungsgruppe) werden in die Studie aufgenommen, wenn sie die ICD-10-Kriterien für Alkoholabhängigkeit erfüllen und sich einer Alkoholentzugsbehandlung in einer qualifizierten Entgiftungsstation (Asklepios Fachklinikum Wiesen) unterzogen haben. AUD-Patienten sind seit mindestens einer Woche abstinent. Zu den Ausschlusskriterien gehören schwere und/oder akute andere psychische, substanzgebrauchsbedingte oder somatische Störungen sowie unzureichende deutsche Sprachkenntnisse.

Untersuchungsinstrumente (s. auch Flow-Chart der Studie)

Das Ausmaß des problematischen Alkoholkonsums wird mit dem AUDIT (Alcohol-Use Disorder Identification Test, dt. Version, Babor et al., 2001) erfasst. Skalenwerte des AUDIT (AUDIT > 8) werden zusammen mit der M.I.N.I.- (Strukturiertes Interview zur Diagnose von psychischen Störungsbildern, Version 7.02) Bewertung der Alkoholabhängigkeit (ICD-10: F10.2) bewertet und entsprechend Personen eingeschlossen. Ebenfalls wird mit diesem Instrument die Komorbidität mit anderen psychischen Störungen evaluiert. Jede schwere somatische (Leberzirrhose) oder psychische Störung (z. B. akute Psychose) führt zum Ausschluss aus der Studie. Der SSAGA (Semi-Structured Assessment on Genetics in Alcoholism, Hesselbrock et al 1994, Dt. Version Preuss 2000) wird eingesetzt, um mittels TLFB (timeline-follow-back, 30 Tage, aus SSAGA, Hesselbrock et al 1994) den Alkoholkonsum vor Aufnahme und andere wichtige Merkmale der Alkoholabhängigkeit, sowie den Schweregrad des jüngsten Entzugs zu bestimmen. Darüber hinaus wurde die Menge der Alkoholentzugsmedikation (Oxazepam-Äquivalente) gemessen.

Craving wird mittels der OCDS (Obsessive-Compulsive Drinking Scale, Dt. Version Mann und Ackermann 2000) und dem ACQ-Now (Alcohol Craving Questionnaire, Dt. Version Preuss et al 1998) und VAS

erfasst. Während die OCDS zu Beginn der Studie und im Follow-up (nach 3 Monaten) erhoben wird, wird die ACQ-Now und die VAS jeweils vor den Anwendungen rTMS/CBM erfasst.

Verminderte Kontrolle über den Konsum wird durch die Craving Typology Questionnaire-15 (CTQ-15, Martinotti et al 2013), die Impulsive Relapse Questionnaire bzw. den Time to Relapse Questionnaire (Adinoff et al 2010). Diese Fragebögen werden ebenfalls zu Beginn und während des Follow-up erhoben.

Mit einem demografischen Fragebogen wurden Informationen wie ethnische Zugehörigkeit, sozialer Status und Bildung erhoben. Darüber hinaus werden zu Beginn, während der Anwendungen von CBM/rTMS und am Ende der stationären Behandlung und bei der Nachuntersuchung dimensionale Maße für Depressionen (BDI II Selbstbeurteilung) eingesetzt. Für den BDI ist eine hohe interne Konsistenz (0.80) und Test-Re-Test-Reliabilität (0.92) belegt (Hautzinger et al 1994).

rTMS-Verfahren

In der Stimulationssitzung erhalten die Studienteilnehmer unmittelbar vor der Durchführung der APBM (Annäherungs-Vermeidungs-Test, CBM) entweder eine (einfach verblindete) neuro-navigierte (Visor2, ANT) rTMS-Scheinanwendung vs. einer aktiven rTMS-Anwendung am rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex mittels einer MagStim Rapid2 Air-Film-Spule mit einem Durchmesser von 70 mm (MagStim Co., UK). Die aktive rTMS besteht aus sechzig 5-s-Zügen von 10 Hz bei 110 % motorischer Schwelle. Diese Parameter liegen innerhalb der internationalen Sicherheitsgrenzen für die Anwendung von rTMS. Der Stimulationsort wird für jedes Individuum separat ermittelt. Die Sham-Stimulation wird mit identischen Parametern durchgeführt, wobei die rTMS-Spule um 90° relativ zum Schädel geneigt ist (Hoven et al. 2023). Als Zielregion wird der rechte, dorsolaterale präfrontale Kortex ausgewählt. Eine kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (vs. Kontrollbedingung, Zhao et al 2020) ist als Intervention vorgesehen.

Insgesamt sind pro Patient 5 wöchentliche rTMS – Sitzungen geplant.

Alkohol-Ansatz-Bias-Modifikation (Alcohol-ApBM, nach Schenkel et al 2023)

Die Alkohol-ApBM wird ähnlich wie in früheren Studien (z. B. Rinck et al., 2018) durchgeführt. In jeder der sechs Trainingssitzungen nutzen Patienten einen Joystick, um 100 Bilder alkoholischer Getränke wegzuschieben (Vermeidung) und 100 Bilder nicht-alkoholischer Getränke heranzuziehen (Annäherung). Für die aktuelle Studie besonders relevant war, dass jede Trainingseinheit mit 40 Bewertungsdurchläufen beginnt, bei denen beide Getränkekategorien sowohl herangezogen als auch weggeschoben werden.

Aus diesen Bewertungsdurchläufen werden für jeden Patienten und jede Sitzung die durchschnittlichen Reaktionszeiten (RTs) berechnet. Diese werden in acht Kombinationen erfasst, basierend auf:

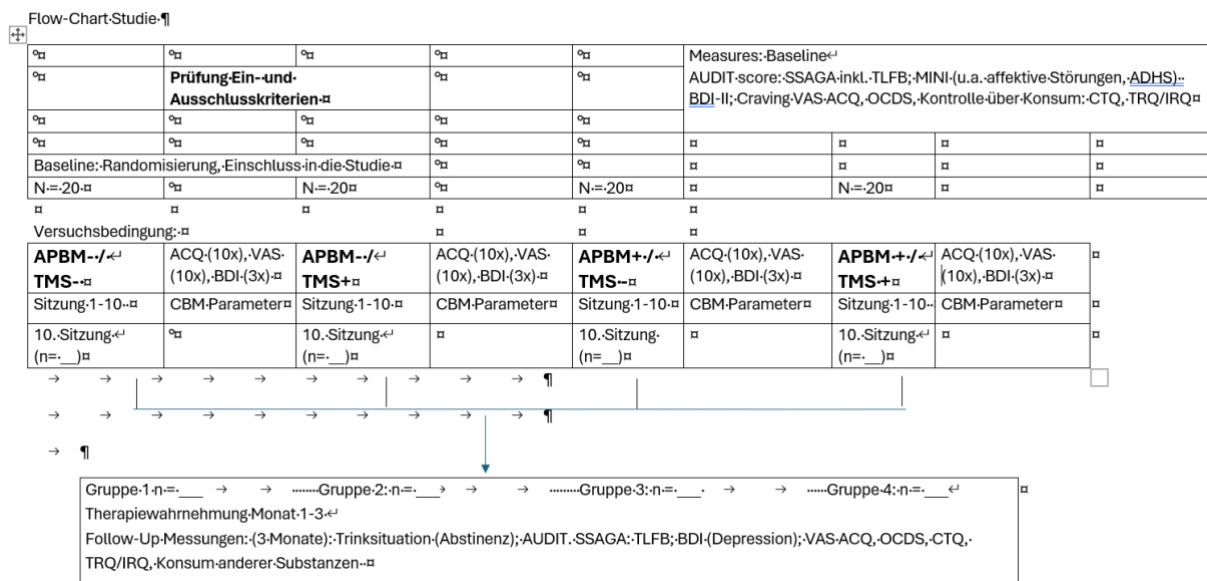
1. Getränketyp (alkoholisch und nicht-alkoholisch),
2. Trainingsschema der Bilder (nur in ApBM trainierte Bilder versus in ApBM),
3. Bewegungsrichtung (ziehen und schieben).

ApBM-Kompatibilitätsscores werden als Differenz zwischen training-inkongruenten Bewegungen (alkoholische Bilder heranziehen und nicht-alkoholische Bilder wegschieben) und training-kongruenten Bewegungen (alkoholische Bilder wegschieben und nicht-alkoholische Bilder heranziehen) berechnet, getrennt für beide Bildtypen und über die sechs Trainingseinheiten.

- **Positive Scores:** Weisen auf eine training-kompatible relative Alkohol-Vermeidungstendenz hin.
- **Negative Scores:** Zeigen eine training-inkompatible relative Alkohol-Annäherungstendenz.
- **Größere Scores:** Deuten auf stärkere Tendenzen hin.

Diese Methode ermöglicht eine differenzierte Analyse der Effektivität des Trainings in Bezug auf Veränderungen in den Ansatz-Bias zugunsten einer Alkoholvermeidung.

Studien – Flow – Chart:



5. Outcome Messungen und Fallzahlschätzung

Wir untersuchen das Craving (Suchtdruck) im Zeitverlauf (gemessen zu jedem Zeitpunkt der Studie) (primärer Endpunkt). Die Erfassung wird zu jedem Zeitpunkt (Rekrutierung, APBM/rTMS Durchführung, Entlassung, 3 Monate Nachuntersuchung). Zu den sekundären Ergebnissen zählen Abstinenz und Alkoholkonsummuster, Dauer bis zum Rückfall nach 3 Monaten. Die Patienten werden 2-3 Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung telefonisch oder per E-Mail kontaktiert und nach der Häufigkeit und Latenz des Rückfalls und der weiteren Behandlung befragt (TLFB). Wenn keine Antwort auf schriftliche Anfragen eintreffen, werden die Patienten telefonisch kontaktiert.

Für die 3-monatigen Rückfalldaten wird ein Alkohol- Rückfall als irgendein Konsum während der Follow-up Periode gewertet. Ebenfalls werden Rückfälle von mehr als 3 Tagen definiert erfasst (Wiers et al. 2011). Darüber hinaus wurde auch die Zeit bis zum Rückfall bewertet.

Der Alkoholkonsum während der Nachbeobachtung wird (wie zu Beginn der Studie) mit der Timeline Follow-back Interview (TLFB; SSAGA, Hesselbrock et al. 1994) erfasst. Wir untersucht zwei Indizes für den Alkoholkonsum während der Behandlung: „Drinks per drinking day“ (DPDD), berechnet als die durchschnittliche Anzahl der an einem beliebigen Tag konsumierten Drinks, und den Anteil der Tage mit schwerem Alkoholkonsum (PHDD; 4 oder mehr Standardgetränke bei Frauen, 5 oder mehr Standardgetränke bei Männern) während der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit (Witkiewitz et al. 2019).

Verblindung:

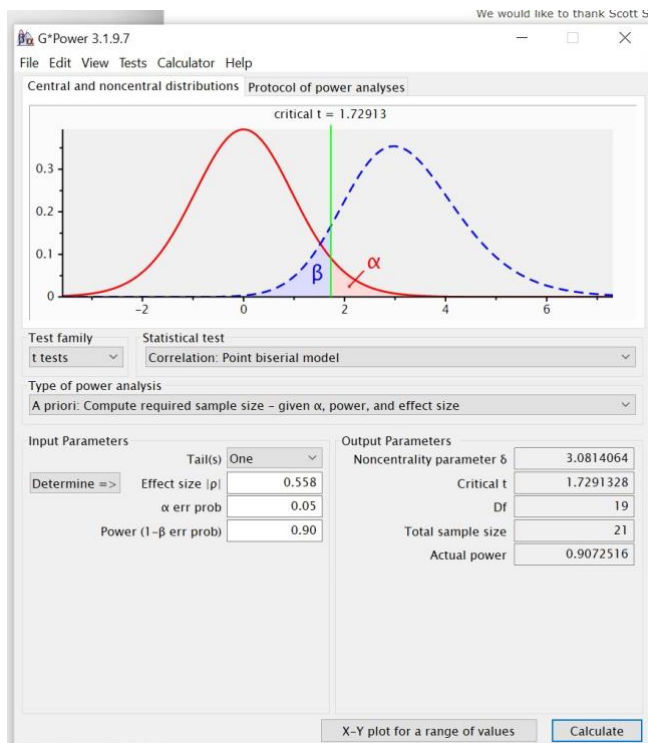
In dieser randomisierten, einfach verblindeten Studie war eine Versuchsleiterin (die die Intervention durchführte) nicht gegenüber der Gruppenzuweisung verblindet, während sowohl die Teilnehmenden als auch einen anderen Versuchsleiter (die die Ergebnisse beurteilte) verblindet waren. Nach allen Behandlungen baten wir sie, einzuschätzen, ob sie eine wirksame oder nicht-wirksame Stimulation erhalten hatten und wie stark sie glaubten, dass die Stimulation sie beeinflusst haben könnte [1 (viel schlechter) bis 9 (viel besser)], um die Wirksamkeit der Verblindung zu überprüfen.

Fallzahlschätzung

Ausgangspunkt der Schätzung ist das Konsensuspapier zum Thema „Transcranial electrical and magnetic stimulation (TMS) for addiction medicine“ aus dem Jahre 2019. Demnach werden der Wirksamkeit der rTMS bei alkohol- und substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankungen Effektstärken zwischen 0.05 und 4.42 (Cohen's d). Entsprechend wird für die Fallzahlschätzung eher eine moderate

Effektstärke (~ 0.6) angenommen. Für eine power ($1-\beta$) 0.9 und Alpha-Level von 0.05 zeigt ~ 20 Personen pro Gruppe.

Für ApBM wurde in der Studie von Wiers et al 2014 eine Besserung des Cravings von der Initialerhebung zur Nachuntersuchung nach Training eine Effektstärke von 1.274 ($n = 15$ vs. $n = 17$) berechnet. Entsprechend ergibt sich eine Fallzahl von $n = 12$ pro Gruppe. Werden die Craving-Werte von ApBM vs. Kontrollbedingung nach dem Training verglichen, ergibt sich eine Effektstärke von 0.395 sowie eine Fallzahl von $n = 48$ pro Gruppe.



Ergebnis der Fallzahlschätzung: $n = 20$ pro Gruppe (insgesamt $n = 80$ Patienten verteilt auf 4 Gruppen á 20 männliche Patienten)

Literatur:

- Adinoff B, Talmadge C, Williams MJ, Schreffler E, Jackley PK, Krebaum SR (2010). Time to Relapse Questionnaire (TRQ): a measure of sudden relapse in substance dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 36(3):140-9.
- Amassian VE, Maccabee PJ (2006). Transcranial magnetic stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006:1620-3.
- Babor T, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG (2001). AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 1:1106–7.
- Batschelet HM, Stein M, Tschuemperlin RM, Soravia LM, Moggi F (2020). Alcohol-Specific Computerized Interventions to Alter Cognitive Biases: A Systematic Review of Effects on Experimental Tasks, Drinking Behavior, and Neuronal Activation. *Front Psychiatry*. 10:871.
- Berke J, Hyman S (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 25:515–532.
- Bragulat V, Dziedzic M, Talavage T, Davidson D, O'Connor S, Kareken D (2008). Alcohol sensitizes cerebral responses to the odors of alcoholic drinks: an fMRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1124–1134.
- Claus ED, Blaine SK, Filbey FM, Mayer AR, Hutchison KE (2013). Association between nicotine dependence severity, BOLD response to smoking cues, and functional connectivity. *Neuropsychopharmacology*. 38(12):2363-72.
- Consensus paper (2019). Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev*. 104: 118–140.
- Farris SR, Ostafin BD, Palfai TP (2010). Distractibility moderates the relation between automatic alcohol motivation and drinking behavior. *Psychology of Addict Behav* 24:151–156.
- Filbey FM, Claus E, Audette AR, Niculescu M, Banich MT, Tanabe J, Du YP, Hutchison KE (2008). Exposure to the taste of alcohol elicits activation of the mesocorticolimbic neurocircuitry. *Neuropsychopharmacology* 33:1391–1401.
- Girardi P, Rapinesi C, Chiarotti F, Kotzalidis GD, Piacentino D, Serata D, Del Casale A, Scatena P, Mascioli F, Raccan RN, Brugnoli R, Digiacomantonio V, Ferri VR, Ferracuti S, Zangen A, Angeletti G (2015). Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: a comparison with standard treatment. *World J Biol Psychiatry*. 16:66–73.
- Hansson AC, Rimondini R, Neznanova O, Sommer WH, Heilig M (2008). Neuroplasticity in brain reward circuitry following a history of ethanol dependence. *European J Neurosci* 27:1912–1922.
- Hautzinger M., Bailer M., Worall H., Keller F (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI) [Beck Depression Inventory]. 2nd ed. Bern: Huber.

- Herremans SC, Van Schuerbeek P, De Raedt R, Matthys F, Buyl R, De Mey J, Baeken C (2015). The Impact of Accelerated Right Prefrontal High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Cue-Reactivity: An fMRI Study on Craving in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Patients. *PLoS One*. 10(8):e0136182.
- Herremans SC, Vanderhasselt M-A, De Raedt R, Baeken C (2013). Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session. *Alcohol Alcohol Oxf*. 48:552–7.
- Hesselbrock M, Easton C, Bucholz KK, Schuckit M, Hesselbrock V (1999). A validity study of the SSAGA--a comparison with the SCAN. *Addiction*. 94(9):1361-70.
- Höppner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry*. 12:57–62.
- Hoven M, Schluter RS, Schellekens AF, van Holst RJ, Goudriaan AE (2023). Effects of 10 add-on HF-rTMS treatment sessions on alcohol use and craving among detoxified inpatients with alcohol use disorder: a randomized sham-controlled clinical trial. *Addiction*. 118(1):71-85.
- Hutchison KE (2010). Substance use disorders: realizing the promise of pharmacogenomics and personalized medicine. *Annu Rev Clin Psychol*. 6:577– 589.
- Hyman S, Malenka R, Nestler E (2006). Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 29:565–598.
- Kalivas PW, Volkow ND (2011). New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry*. 16(10):974-86.
- Kareken DA, Bragulat V, Dziedzic M, Cox C, Talavage T, Davidson D, O'Connor SJ (2010). Family history of alcoholism mediates the frontal response to alcoholic drink odors and alcohol in at-risk drinkers. *NeuroImage*. 50:267–276
- Leh SE, Ptito A, Chakravarty MM, Strafella AP (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study, *Neurosci Lett*. 419: 113–118.
- Lingford-Hughes A, Daglish M, Stevenson B, Feeney A, Pandit S, Wilson S, Myles J, Grasby P, Nutt D (2006). Imaging alcohol cue exposure in alcohol dependence using a PET O-15-H₂O paradigm: results from a pilot study. *Addict Biol*. 11:107–115.
- Mahoney JJ 3rd, Hanlon CA, Marshalek PJ, Rezai AR, Krinke L (2020). Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment. *J Neurol Sci*. 418:117149.
- Mann K, Ackermann K (2000). Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale *Sucht*. 46: 90-100

- Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Callea A, Di Giannantonio M, Janiri L (2013). Craving Study Group. Craving Typology Questionnaire (CTQ): a scale for alcohol craving in normal controls and alcoholics. *Compr Psychiatry*. 54(7):925-32.
- Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addict Abingdon Engl*. 105:49–55.
- Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZUH, Sarkar S, Nizamie SH (2015). Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 27:e54–9.
- Myrick H, Anton R, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, George M (2004). Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*. 29:393–402.
- Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Randall PK, Voronin K (2008). Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. *Arch Gen Psychiatry*. 65:466–475.
- Palfai T (2001). Individual differences in temptation and responses to alcohol cues. *J Stud Alcohol*. 62:657–666.
- Rinck M, Wiers RW, Becker ES, Lindenmeyer J (2018). Relapse prevention in abstinent alcoholics by cognitive bias modification: clinical effects of combining approach bias modification and attention bias modification. *J Consult Clin Psychol*. 86(12):1005–16.
- Tofts PS, Branston NM (1991). The measurement of electric field, and the influence of surface charge, in magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 81(3):238-9.
- Tiffany S (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev*. 97:147–168.
- Wiers CE, Stelzel C, Gladwin TE, Park SQ, Pawelczack S, Gawron CK, Stuke H, Heinz A, Wiers RW, Rinck M, Lindenmeyer J, Walter H, Bermpohl F (2015). Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 172(4):335-43.
- Wiers R, Bartholow B, van den Wildenberg E, Thush C, Engels R, Sher K, Grenard J, Ames S, Stacy A (2007). Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. *Pharmacol Biochem Behav*. 86:263–283.

Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci.* 22:490–497.

Wiers RW, Rinck M, Dictus M, van den Wildenberg E (2009). Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes Brain Behav.* 8:101–106.

Wiers RW, Rinck M, Kordts R, Houben K, Strack F (2010). Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction.* 105:279–287.

Witkiewitz K, Roos CR, Mann K, Kranzler HR (2019). Advancing Precision Medicine for Alcohol Use Disorder: Replication and Extension of Reward Drinking as a Predictor of Naltrexone Response. *Alcohol Clin Exp Res.* 43(11):2395-2405

Zhao D, Li Y, Liu T, Voon V, Yuan TF Twice-Daily Theta Burst Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Methamphetamine Craving: A Pilot Study. *Front Neurosci.* 2020 Mar 25;14:208.