

Susanne Karch¹ · Marco Paolini² · Hannah Jeanty¹ · Arne Reckenfelderbäumer¹ · Sarah Gschwendtner¹ · Max Maywald¹ · Boris-Stephan Rauchmann^{1,2} · Andrea Rabenstein¹ · Agnieszka Chrobok¹ · Marcus Gertzen¹ · Birgit Ertl-Wagner^{2,3} · Oliver Pogarell¹ · Tobias Rüter¹ · Daniel Keeser^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum, LMU München, München, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Radiologie, Universitätsklinikum, LMU München, München, Deutschland

³ Department of Medical Imaging, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Kanada

Neurofeedback mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie in Echtzeit

Anwendungspotenzial zur Emotionsregulation bei Patienten mit psychischen Erkrankungen

Menschen beeinflussen ihre neuronale Aktivität ständig; jedes Verhalten führt zur Aktivierung spezifischer neuronaler Mechanismen. Bislang bestanden jedoch nur begrenzte Möglichkeiten, die eigenen physiologischen Prozesse im Gehirn sichtbar zu machen, die den bewussten Erfahrungen und dem Verhalten eines Menschen zugrunde liegen. Das Konzept des Neurofeedbacks (NFB) geht davon aus, dass die Aktivität im Gehirn willentlich und nichtinvasiv im Sinne einer Selbstregulation bzw. bewussten Kontrolle beeinflusst werden kann. Voraussetzung dafür ist, dass die Hirnaktivität während der Bearbeitung einer Aufgabe parallel gemessen und dem Probanden bzw. Patienten verständlich und unmittelbar dargestellt werden kann.

Grundlagen des Neurofeedbacks

Der Effekt des NFB zeigt sich je nach Zielregion durch Veränderungen des Verhaltens, wie z. B. im Bereich der Kognition oder der Wahrnehmung von Emotionen. Dies kann am ehesten auf der Basis verhaltenstherapeutischer Grundlagen im Sinne einer operanten Konditionierung erklärt werden (Caria et al. 2012). Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Kontrolle über die neuronale Aktivität mit einer erhöhten Kontrolle über assoziierte kognitive und emotionale Prozesse einhergeht.

Das Konzept des NFB wurde zu Beginn v. a. mithilfe der Elektroenzephalographie (EEG) umgesetzt. Klinische Anwendungen des EEG-basierten NFB lieferten Hinweise dafür, dass die Kontrolle der elektrophysiologischen Reaktionen zu Veränderungen des Verhaltens führen und einen therapeutischen Effekt haben kann. Zu den Vorteilen des EEG-basierten NFB gehören die präzise zeitliche Kodierung, der geringe technische Aufwand und die verhältnismäßig geringen Kosten. Allerdings gibt es Limitationen im Hinblick auf die Anwendbarkeit. Hierzu zählen die niedrige räumliche Auflösung

des EEG und die Limitierung auf kortikale Regionen; subkortikale Regionen werden nicht erfasst (Arns et al. 2017).

Neurofeedback mithilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie in Echtzeit (rtfMRT, „real time functional magnetic resonance imaging“) stellt einen innovativen Ansatz dar. Die Methode ermöglicht die Modulation und Rückmeldung des Aktivitätsniveaus in umschriebenen Bereichen des Gehirns an die Probanden/Patienten bzw. der funktionellen Konnektivität zwischen verschiedenen Regionen (Weiskopf et al. 2007; Lee et al. 2011). Das rtfMRT-NFB bietet eine hohe räumliche Auflösung und die Möglichkeit der präzisen Lokalisation von Zielregionen, die für das Erlernen der Kontrolle über eine bestimmte Hirnregion und ihre spezifische Funktionen entscheidend sein kann. Von Nachteil ist hingegen die limitierte zeitliche Darstellung (deCharms 2007).

Erste Studien konnten eine erfolgreiche Modulation der Aktivität in somatomotorischen Regionen zeigen (Yoo und Jolesz 2002; deCharms et al. 2004). Neuere Ansätze fokussieren auf die Beeinflussung von kognitiven und emotionalen Prozessen (Caria et al. 2007; Johnston et al. 2010; Hamilton et al. 2011; Lee et al.

Die vorgestellten klinischen Daten wurden im Rahmen der Promotionen von S. Gschwendtner, A. Reckenfelderbäumer und H. Jeanty erhoben.

Die Autoren S. Karch, M. Paolini, T. Rüter und D. Keeser trugen gleichermaßen zur vorliegenden Publikation bei.

2011; Zotev et al. 2018). Der Erfolg von NFB kann z. B. durch die Bestimmung von kurz- oder mittelfristigen funktionellen Veränderungen erfasst werden: Das rtfMRT-NFB kann Veränderungen der Konnektivität im Sinne einer funktionellen Reorganisation zur Folge haben (Lee et al. 2011; Rota et al. 2011). Zur Bestimmung der zeitlichen Stabilität und Validierung des Lerneffekts kann untersucht werden, ob Probanden die Strategien, die sie während des NFB-Trainings gelernt haben, auch dann erfolgreich anwenden können, wenn sie kein weiteres experimentelles Feedback mehr erhalten (deCharms et al. 2004; Caria et al. 2007).

Funktionelle Magnetresonanztomographie in Echtzeit

Klinische Anwendungsbereiche der Modulation neuronaler Aktivität

Im Folgenden wird auf die sich derzeit entwickelnden klinischen Anwendungsmöglichkeiten von rtfMRT-NFB eingegangen. Im Fokus stehen im Allgemeinen die Emotionsregulierung bei Patienten mit psychischen Erkrankungen und im Speziellen die Modulation von Craving-assoziierten neurobiologischen Reaktionen (■ Tab. 1).

Amygdala

Die zentrale Bedeutung der Amygdala bei unterschiedlichen Aspekten der Emotionsverarbeitung konnte in der Vergangenheit zuverlässig gezeigt werden. Dabei interagiert die Amygdala mit einem Netzwerk von Strukturen, um die emotionale Salienz von Informationen zu bewerten, angemessene Verhaltensweisen zu koordinieren sowie Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis in Bezug auf emotionale Stimuli zu beeinflussen.

Mehrere Studien konnten belegen, dass die Aktivität im Bereich der Amygdala durch NFB beeinflusst werden kann, z. B. durch Denken an positive autobiografische Erinnerungen. Dies hatte auch eine erhöhte Konnektivität zwischen der Amygdala und anderen Regionen des Emotionsnetzwerks zur

Folge (Zotev et al. 2011). Klinisch fanden sich eine signifikante Reduktion von Angstsymptomatik und eine verbesserte Stimmung; die Analyse von Ruhenetzwerkaufnahmen ergab, dass bei Patienten mit Depressionen eine vor Beginn des Trainings bestehende abnorme Hypokonnektivität mit der Amygdala normalisiert wird (Yuan et al. 2014).

Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie mit unmedizierten *Patienten mit Depressionen* ($n=36$) ermittelte eine Erhöhung der Amygdalaaktivität durch positive Erinnerungen bei Patienten mit Depressionen in der Experimentalgruppe. Zwölf Patienten der Experimentalgruppe und 2 Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine 50%ige Abnahme des Depressionswertes, 6 Patienten der Experimentalgruppe und ein Patient der Kontrollgruppe erfüllten die Kriterien einer Remission. Daneben wiesen die Patienten der Experimentalgruppe eine höhere Rate an positiven autobiografischen Erinnerungen auf (Young et al. 2017b). Neurofeedback führte auch zur Amygdalaaktivität während der Betrachtung von emotionalen Gesichtern und zur verbesserten Verarbeitung positiver Informationen (Young et al. 2017a). Insgesamt zeigten sich damit vergleichbare Reaktionen auf emotionale Stimuli wie eine antidepressive Medikation (Young et al. 2017a).

Bei Patienten mit *posttraumatischer Belastungsstörung* (PTBS) wird u. a. eine unzureichende Top-down-Modulation der Amygdalaaktivität durch den präfrontalen Kortex postuliert. Amygdalafokussiertes NFB bei Veteranen mit und ohne PTBS mit dem Ziel einer Zunahme der Amygdalaaktivität während einer Aufgabe zur Induktion von positiven Emotionen führte zu einer signifikanten Reduktion der PTBS-Symptomatik. Die komorbide depressive Symptomatik erwies sich ebenfalls als reduziert. Daneben waren Beeinträchtigungen der funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex bei PTBS vermindert (Zotev et al. 2018).

Nicholson et al. (2017) konnten die Aktivität im Bereich der Amygdala während der Präsentation traumaassoziiertes

Wörter reduzieren und die Aktivität in Bereichen, die mit Emotionsregulation im Zusammenhang stehen, erhöhen. Die Konnektivität zwischen Amygdala und Regionen der Emotionsregulation (u. a. frontaler Kortex) erwies sich als erhöht. Die Stärke der Aktivität in Bereichen der Emotionsregulation korrelierte mit der Ausprägung der Dissoziationen.

Insula

Eine Metaanalyse zu funktionellen Korrelaten von Emotionen ergab, dass das anteriore Cingulum und die Inselregion u. a. während der Erinnerung emotionaler Vorstellungen und bei emotionalen Aufgaben rekrutiert werden (Phan et al. 2002). Eine Modulation der Aktivität im Bereich der Insula erscheint deshalb hilfreich für die Beeinflussung emotionaler Prozesse. Das NFB-Training der Insulaaktivität ergab nicht nur in der Zielregion, sondern auch in anderen Bereichen der Emotionsverarbeitung Veränderungen. Ein unspezifisches Feedback und die mentale Vorstellung ohne NFB zeigten keine entsprechenden Effekte. Die neuronalen Veränderungen ließen sich demnach nicht im Sinne unspezifischer Aktivierungen oder kognitiven Trainings ohne NFB erklären (Caria et al. 2007). Daneben konnte gezeigt werden, dass die bewusste Regulation der Aktivität der Inselregion auf die Wahrnehmung emotionaler Stimuli Einfluss hatte: Probanden, die eine vermehrte Aktivität im Bereich der Inselregion aufwiesen, bewerteten im Anschluss aversive Bilder negativer als zuvor (Caria et al. 2010).

Im klinischen Kontext wurde eine Regulation der Aktivität der Inselregion bei Patienten mit *chronischer Schizophrenie* mit Negativsymptomatik angewendet. Dabei stand die erfolgreiche Regulation im Zusammenhang mit einer erhöhten funktionellen Konnektivität im Emotionsnetzwerk. Die Prüfung der Emotionswahrnehmung ergab eine Verbesserung bei der Wahrnehmung von negativen Gesichtsausdrücken (v. a. Ekel), jedoch ein vermindertes Erkennen positiver Emotionen in Gesichtern (Ruiz et al. 2013).

Emotionsnetzwerk

Linden et al. (2012) untersuchten bei Patienten mit Depressionen die Möglichkeit zur Erhöhung der Aktivität in Hirnregionen, die an der Generierung von positiven Emotionen beteiligt sind. Die Patienten berichteten, dass sie für die Modulation Erinnerungen an relevante autobiografische Ereignisse bzw. die mentale Vorstellung eines zukünftigen Erfolgs nutzten. Das Training zeigte eine Verbesserung der Symptomatik, die bei einer Kontrollgruppe ohne NFB nicht auftrat.

Craving-assozierte neuronale Aktivität

Das Verlangen nach einer Substanz bzw. dem Ausüben eines bestimmten Verhaltens (Craving) gehört zu den wichtigsten Faktoren für einen Rückfall bei Abhängigkeitserkrankungen. Craving kann auftreten, wenn abhängigkeitsassoziierte Hinweisreize präsentiert werden. Dabei zeigen sich funktionelle Veränderungen insbesondere in verschiedenen Hirnregionen, die mit Aufmerksamkeitsprozessen, kognitiven Bewertungen und emotionalen Prozessen in Zusammenhang gebracht werden.

Eine Verminderung von Craving-assozierten neuronalen Reaktionen mithilfe des NFB-Trainings konnte bei Personen mit erhöhtem Alkoholkonsum (Kirsch et al. 2016) und Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen (Karch et al. 2015; Kim et al. 2015; Hartwell et al. 2016) z. B. durch die Vorstellung negativer Konsequenzen des Konsums sowie durch Ablenkung nachgewiesen werden.

Annahme ist, dass ein vermindertes Craving und reduzierte neurophysiologische Korrelate zu einem erfolgreichen therapeutischen Outcome beitragen können. Studien zeigten eine leichte Reduktion des Cravings durch NFB (Karch et al. 2015; Hartwell et al. 2016). Der Erfolg des NFB-Trainings wird möglicherweise durch die Stärke der Symptomatik beeinflusst (Canterberry et al. 2013).

Therapieerfolg und neurofunktionelle Korrelationen

Vor allem vor dem Hintergrund der hohen Kosten und der Belastung des Patien-

ten wäre es hilfreich, Faktoren zu finden, die frühzeitig den individuellen Erfolg des NFB-Trainings erkennen lassen. Ziel einer aktuellen Studie war es deshalb zu bestimmen, ob bei tabakabhängigen Patienten frühe Unterschiede in der neuronalen Aktivität zu beobachten sind, die mit dem späteren Outcome einer

erfolgreichen Entwöhnung korrelieren. Im Rahmen eines verhaltenstherapeutischen Gruppentherapieprogramms, in das 3 rtfMRT-NFB-Trainingssitzungen eingebettet waren, unternahmen alle Teilnehmer einen Rauchstopp. Während des Trainings wurden neutrale und tabakassoziierte Bilder sowie die Stär-

Tab. 1 Im Beitrag beschriebene Neurofeedback-Studien

Studie	Stichprobe	Zielregion/Anzahl der Probanden	Strategie	Studienart	Ergebnisse
Canterberry et al. (2013)	Nikotin-abhängigkeit	Verum: Craving-assoziierte Region im ACC (n = 9)	Keine spezifischen Strategien	–	Neurobiologisch: Verum: ↓ Aktivität im ACC Klinisch: Verum: ↓ Craving
Caria et al. (2007)	Gesunde	Verum: anteriore Insula R (n = 9) Kontrollgruppen: Zielregion ohne Insula (n = 3); Vorstellung (n = 3)	Erinnern emotional relevanter Ereignisse	Kontrolliert	Neurobiologisch: Verum: ↑ Aktivität der anterioren Insula Kontrollgruppen: keine Zunahme der Aktivität im Verlauf der Sitzungen
Caria et al. (2010)	Gesunde	Verum: anteriore Insula R (n = 9) Kontrollgruppen: Zielregion ohne Insula (n = 9); Vorstellung (n = 9)	Erinnern emotional relevanter Ereignisse	Kontrolliert	Neurobiologisch: Verum: ↑ Aktivität der anterioren Insula Kontrollgruppen: keine Veränderung der Aktivität in der anterioren Insula
Hartwell et al. (2016)	Nikotin-abhängigkeit	Verum: Craving-assoziierte Region (n = 21) Kontrollgruppe: kein Feedback (n = 23)	Keine spezifischen Strategien	Randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: Verum: ↓ hinweisreizesoziierte neuronale Reaktionen in der Zielregion im Vergleich zur Kontrollgruppe Klinisch: Verum: ↓ Craving im Vergleich zur Kontrollgruppe
Karch et al. (2015)	Alkohol-abhängigkeit Gesunde	Verum: Craving-assoziierte Region (Pat.: n = 13; Gesunde: n = 14) Sham: nicht Craving-assoziiert (Pat.: N = 2; Gesunde: N = 5)	Keine spezifischen Strategien	Doppelblind randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: Verum/Patienten: ↓ Aktivität u. a. in ACC, Insula, PFC im Vergleich zu Verum/Gesunde; Sham: keine Reduktion der Aktivität Klinisch: geringfügige ↓ des Cravings
Kim et al. (2015)	Hoher Tabakkonsum	1. Aktivitätsbasiertes NFB 2. Konnektivitätsbasiertes NFB Jeweils Craving-assoziierte Regionen (n = 7)	Keine spezifischen Strategien	Randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: konnektivitätsbasiertes NFB: ↑ Aktivität und ↑ funktionelle Konnektivität zwischen den Zielregionen im Vergleich zum aktivitätsbasierten NFB Klinisch: konnektivitätsbasiertes NFB: ↓ Craving im Vergleich zum aktivitätsbasierten NFB
Kirsch et al. (2016)	Hoher Alkoholkonsum	Verum: VS (n = 13) Kontrollgruppen: neuronale Aktivität eines anderen Probanden (n = 13); kein Feedback (n = 12)	Keine spezifischen Strategien	Kontrolliert	Neurobiologisch: ↓ striatale Aktivität v. a. bei Verum Verum: Korrelation der Aktivität in PFC mit der Abnahme der Aktivität im VS Klinisch: unverändertes Craving bei Verum und Sham Erhöhtes Craving bei Gruppe ohne Feedback
Linden et al. (2012)	MDD	Verum: Emotionsnetzwerk (n = 8) Kontrollgruppe: kognitives Training (n = 8)	Keine spezifischen Strategien	Kontrolliert	Neurobiologisch: Verum: ↑ Aktivität in der Zielregion Klinisch: Verum: ↓ Symptomatik Kontrollgruppe: keine klinisch relevante Verbesserung
Nicholson et al. (2017)	PTBS	Verum: Amygdala (n = 10)	Keine spezifischen Strategien	–	Neurobiologisch: ↓ Aktivität in der Amygdala, ↑ funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und PFC Klinisch: negative Korrelation der Aktivität im PFC, Insula, rostralem zingulärem Kortex mit dissoziativen Symptomen
Ruiz et al. (2013)	Schizophrenie	Verum: anteriore Insula (bilateral; n = 9)	Erinnern emotional relevanter Ereignisse	–	Neurobiologisch: ↑ Selbstregulation der Aktivität der Insula, ↑ effektive Konnektivität im Emotionsnetzwerk Klinisch: keine signifikanten Veränderung der Symptomatik ↑ Erkennen negativer, ↓ Erkennen positiver Gesichter
Young et al. (2017a)	MDD	Verum: Amygdala (n = 18) Sham: parietal (n = 16)	Erinnern positiver autobiografischer Informationen	Doppelblind randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: Verum im Vergleich zu Sham: ↑ Amygdalaaktivität bei frohen/traurigen Gesichtern; Verbesserung der Verarbeitung positiver Stimuli Klinisch: reduzierter MADRS-Wert bei Verum im Vergleich zu Sham beim Follow-up; Remission: Verum: 6 Patienten; Sham: 1 Patient

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Stichprobe	Zielregion/Anzahl der Probanden	Strategie	Studienart	Ergebnisse
Young et al. (2017b)	MDD	Verum: Amygdala ($n = 19$) Sham: parietal ($n = 17$)	Erinnern positiver autobiografischer Informationen	Doppelblind randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: Verum: ↑ Aktivität in der Amygdala und Rate an positiven Erinnerungen im Vergleich zur Baseline und zu Sham Klinisch: ↓ des MADRS-Werts >50%; Verum: 12 Patienten; Sham: 2 Patienten; Remission: Verum: 6 Patienten; Sham: 1 Patient
Yuan et al. (2014)	MDD Gesunde	Verum: Amygdala L (Patienten: $n = 14$; Gesunde: 27) Sham: Intraparietaler Sulcus (Patienten: $n = 13$)	Erinnern positiver autobiografischer Informationen	Doppelblind kontrolliert	Neurobiologisch: Verum und Sham: ↑ Konnektivität mit der Amygdala L, Verum: ↑ Konnektivität: Amygdala vs. temporaler Kortex Klinisch: keine Unterschiede der Symptomatik zwischen Verum und Sham; Verum: ↓ der depressiven Symptomatik korreliert mit ↑ der Konnektivität mit der Amygdala
Zotov et al. (2011)	Gesunde	Verum: Amygdala ($n = 14$) Sham: Nichtemotionsnetzwerk ($n = 14$)	Erinnern positiver autobiografischer Informationen	Randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: Verum: ↑ Konnektivität: Amygdala vs. anderen Regionen des Emotionsnetzwerks/PFC
Zotov et al. (2018)	PTBS	Verum: L Amygdala ($n = 20$) Sham: L intraparietaler Sulcus ($n = 11$)	Erinnern positiver autobiografischer Informationen	Randomisiert kontrolliert	Neurobiologisch: ↑ funktionelle Konnektivität der Amygdala L mit OFC/DLPFC; ↑ α -Kohärenz L Klinisch: Klinisch relevante ↓ des CAPS-Gesamtwert: Verum: 80 % der Patienten; Sham: 28 % der Patienten; Unterschied zwischen den Gruppen nichtsignifikant Verum: ↓ der komorbiden Depression

↑ Zunahme, ↓ Abnahme, ACC anteriorer zingulärer Kortex, CAPS Clinician-Administered PTSD Scale für DSM-5, DLPFC dorsolateraler präfrontaler Kortex, L linksseitig, MADRS Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MDD „major depressive disorder“, NFB Neurofeedback, OFC orbitofrontaler Kortex, PFC präfrontaler Kortex, PTBS posttraumatische Belastungsstörung, R rechtsseitig, VS ventrales Striatum

ke der Craving-assoziierten neuronalen Reaktionen einer individuell bestimmten Zielregion präsentiert (▣ **Abb. 1**): Die Region mit den individuell stärksten, Craving-assoziierten Reaktionen bei der Präsentation von Hinweisreizen für Tabakkonsum wurde gewählt.

Patienten mit einem Rückfall innerhalb der ersten 3 Monate ($n = 12$) wiesen im Vergleich zu abstinenten Patienten ($n = 10$) bereits bei der ersten NFB-Sitzung eine stärkere Aktivität in Regionen auf, die mit Verhaltenskontrolle und emotionalen Prozessen assoziiert sind. Dies könnte dafür sprechen, dass ein früher Rückgang der Aktivität in kontroll- und emotionsrelevanten Zentren während des NFB-Trainings mit einer guten Prognose bezüglich einer Tabakabstinenz einhergeht. Demnach könnten schon die Ergebnisse der ersten NFB-Sitzung entscheidende Hinweise für die Vorhersage eines Therapieerfolgs liefern und eine Art funktionellen Biomarker darstellen (Karch et al. 2019).

Über die rauchstimulibasierte fMRT hinaus konnten auch funktionelle Aufzeichnungen im Ruhezustand potenziell prädiktive Muster hinsichtlich der Therapieresponse aufweisen. Dies zeigte sich auf Gruppenebene (▣ **Abb. 2**) und auch auf individuellem Level. Letzteres hat insbesondere Bedeutung für eine zukünftige Translation des NFB in die klinische Praxis. In der Gruppe von Patienten, die nach dem NFB abstinent blieben, fand sich eine deutlich stärker reduzierte Aktivität im Default-mode-Netzwerk (DMN) zum restlichen Kortex als in der Gruppe von Patienten, die wieder zu rauchen anfangen. Mit einer Seed-basierten Analyse des DMN konnte dargestellt werden, dass Patienten mit einem Rückfall deutliche Koaktivierungen über das DMN hinaus in frontalen, temporalen und parietalen Gehirnregionen aufwiesen, die alle auch mit unterschiedlichen Symptomen der Sucht diskutiert werden. Bei den jetzigen Befunden handelt es sich um erste Pilotergebnisse. Interessant ist allerdings, dass die DMN-Koaktivität zum Rest des Kortex ein statistisch hochsignifikantes Muster in die Richtung zeigt, dass eine positive Koaktivität mit dem Rest des Kortex mit einem negativen Therapieergebnis (Rückfall) assoziiert ist, während

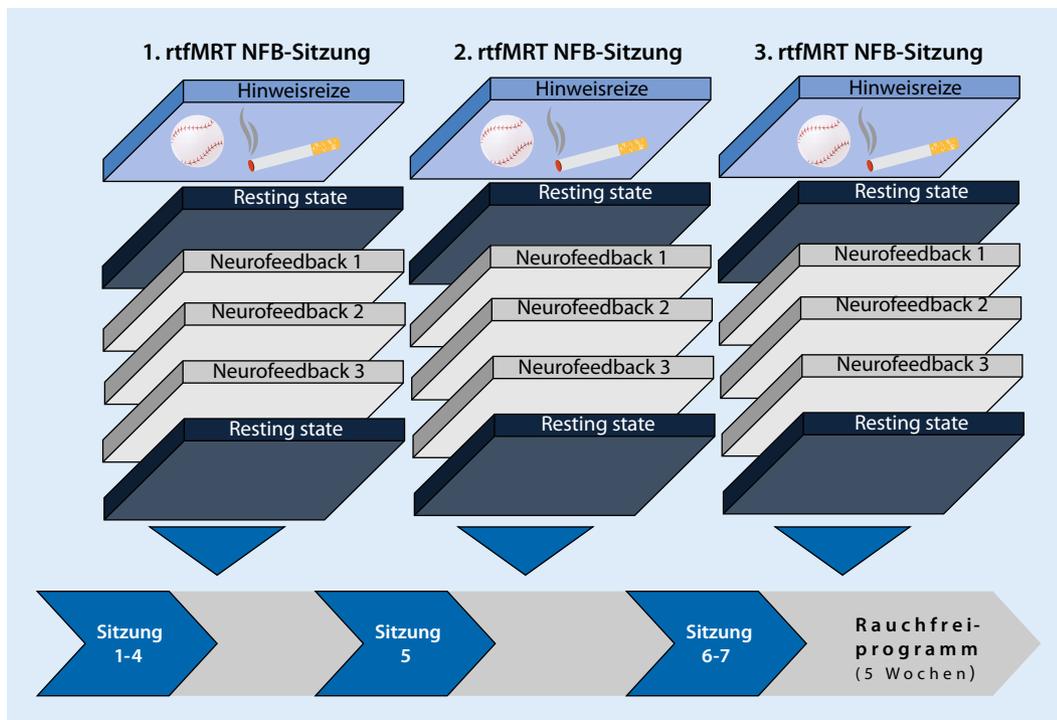


Abb. 1 ◀ Studienparadigma: Auswahl der Zielregion entsprechend den individuellen neuronalen Reaktionen bei der Präsentation der Hinweisreize für Tabakkonsum; Reduktion der neuronalen Aktivität in der Zielregion während der Präsentation von tabakassoziierten Informationen während des NFB-Trainings; NFB-Training an 3 verschiedenen Tagen nach den Sitzungen 4, 5 und 7 des Rauchfreikurses. rtfMRT „real-time functional magnetic resonance imaging“, NFB Neurofeedback

eine negative Korrelation mit einem Therapieerfolg einherging.

Limitationen

Die Studienlage zur Effektivität von rtfMRT-NFB ist insgesamt noch eingeschränkt: Die meisten Ergebnisse beziehen sich auf kleine Stichproben. In der Vergangenheit wurden viele verschiedene methodische Ansätze u. a. im Hinblick auf die Umsetzung der Kontrollbedingungen/-gruppe, die Auswahl der Zielregionen, die Art des Feedbacks, Art der Instruktion, die Zielparameter bei der Modulation und die Anzahl der NFB-Sitzungen umgesetzt. Aktuell gibt es noch keinen Konsens zu einheitlichen Kriterien für eine erfolgreiche Umsetzung. Studien, die die Effektivität verschiedener Strategien direkt mit einander vergleichen, sind bisher selten. Auch liefern nicht alle Studien Hinweise darauf, ob die Veränderungen des NFB-Trainings überdauernd sind. Die Effekte auf die Symptomatik bzw. den Erfolg der Therapie sind bisher nur teilweise erfasst.

Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt konnte in ersten Studien gezeigt werden, dass eine Modulation von neuronalen Reaktionen in Hirnregionen, die mit der Emotionsverarbeitung in Zusammenhang gebracht werden, möglich ist (u. a. Caria et al. 2007; Zotev et al. 2018). Funktionelle Veränderungen zeigten sich nicht ausschließlich in der Zielregion, sondern auch in damit assoziierten Bereichen (u. a. Caria et al. 2007; Karch et al. 2015) sowie in Bezug auf die Konnektivität (u. a. Zotev et al. 2011, 2018; Yuan et al. 2014). Die Durchführbarkeit von rtfMRT-NFB konnte bei diversen klinischen Populationen belegt werden (u. a. Linden et al. 2012; Ruiz et al. 2013; Karch et al. 2015, 2019; Hartwell et al. 2016; Nicholson et al. 2017; Young et al. 2017a, 2017b; Zotev et al. 2018). Neurofeedback gehört zu den Ansätzen der Neuromodulation, die neue Therapieoptionen anbieten können, indem sie unmittelbar auf erkrankungsbedingte Veränderungen in neuronalen Verschaltungen Einfluss nehmen. Die bisherigen Studien ermittelten durchaus vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf eine klinische Anwendbarkeit (u. a. Zotev et al. 2011, 2018; Young et al. 2017b). Insbesondere vor dem Hintergrund der Dis-

kussion über individualisierte Therapien bietet rtfMRT-NFB aussichtsreiche Möglichkeiten, u. a., weil die individuelle Anpassung der Wahl der Zielregion und der verwendeten Strategien möglich sind.

Um das Potenzial von rtfMRT-NFB-Trainings als ergänzende Therapieoption für psychische Erkrankungen zu bestimmen, werden mehr randomisierte, placebokontrollierte Studien benötigt, die Kurz- und Langzeiteffekte einer klinischen Anwendung untersuchen. Insbesondere erscheint die Detektion von potenziellen Parametern sinnvoll, die sich günstig oder ungünstig auf den klinisch-therapeutischen Erfolg eines Trainings auswirken. Auch wären Untersuchungen zur erfolgreichen Einbettung der Methode in ein therapeutisches Gesamtkonzept hilfreich, um rtfMRT-NFB als ergänzendes Behandlungsangebot zu etablieren. Bisher sind die (analyse-)technischen Anforderungen für die Umsetzung hoch. Dies könnte sich durch Weiterentwicklungen in den kommenden Jahren reduzieren. Vorteil der Methode ist, dass im Unterschied zu EEG-NFB nur relativ wenige Sitzungen notwendig sind, um neurobiologische Änderungen zu erlangen. Dies birgt die Chance der Anwendung von rtfMRT-NFB-Training als ergänzende Therapieoption, z. B. im Rah-

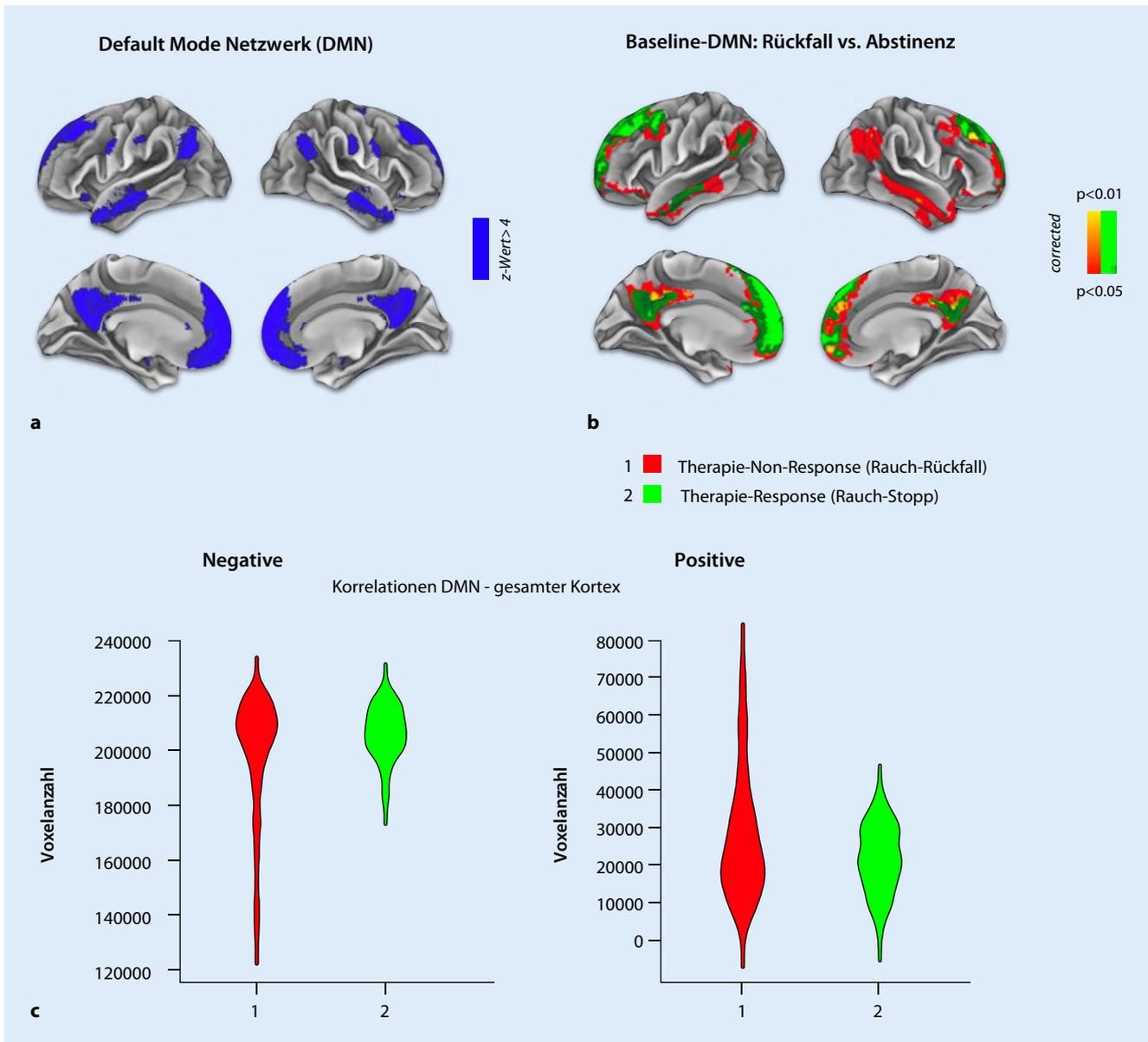


Abb. 2 **a** Default-mode-Netzwerk (DMN), Template der UK Biobank (Miller et al. 2016). Das Template wurde als „seed“ für die Berechnung der funktionellen Ruhenetzwerkkonnektivität des DMN benutzt (Schwellenwert: $z > 4$; $p < 0,000032$); **b** DMN-Aktivität während Baseline im Template und im gesamten Kortex der Rückfallgruppe (1, rot-gelbe Aktivierungen) und der Rauchstoppgruppe (2, grüne Aktivierungen). Die DMN-Aktivität zeigt erhöhte Koaktivierungen für die Rückfallgruppe während Baseline: größere Anzahl positiver Voxelkorrelationen vom DMN-Kortex sowie eine geringere Anzahl negativ korrelierter Voxel; für die Rauchstoppgruppe fand sich ein entgegengesetztes Muster; **c** DMN-Koaktivität zum Gesamtkortex: positive Koaktivität war mit einem Rückfall assoziiert, negative mit einem Therapieerfolg

men eines stationären Klinikaufenthalts. Allerdings sind zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussagen bezüglich der Dissemination von rtfMRT-NFB sowie zu einer Kosten-Nutzen-Relation möglich: Eine mögliche Dissemination der Methode hängt u. a. von den Ergebnissen der aktuell laufenden klinischen Studien mit höheren Fallzahlen ab. Eine Kosten-Nutzen-Analyse wäre nach Meinung der Au-

toren erst möglich, wenn es verlässliche Hinweise darauf gibt, wie viele NFB-Sitzungen notwendig sind. Auch dazu ist die Befundlage aktuell noch inkonsistent.

Fazit für die Praxis

- Neurofeedback (NFB) ermöglicht die Modulation von neuronalen Korrelaten, die mit kognitiven Prozessen, Emotionsregulation und Verhalten assoziiert sind.
- Das NFB-Training mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie in Echtzeit (rtfMRT) ist ein

innovativer Ansatz, bei dem neuronale Aktivität in und zwischen Hirnregionen modulierbar wird.

- Klinische Anwendungen in Bezug auf die Regulation von Emotionen liefern erste Hinweise für einen positiven Effekt des NFB-Trainings u. a. auf die Symptomatik bei Patienten mit Depressionen, posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) und Abhängigkeitserkrankungen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum, LMU München
Nußbaumstr. 7, 80336 München, Deutschland
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de

Danksagung. Wir danken M. Hartmann für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Karch, M. Paolini, H. Jeanty, A. Reckenfelderbäumer, S. Gschwendtner, M. Maywald, B.-S. Rauchmann, A. Rabenstein, A. Chrobok, M. Gertzen, B. Ertl-Wagner, O. Pogarell, T. Rütger und D. Keeser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

Arns M, Batail JM, Bioulac S, Congedo M, Daudet C, Drapier D, Fovet T et al (2017) Neurofeedback: one of today's techniques in psychiatry? *Encephale* 43:135–145

Canterberry M, Hanlon CA, Hartwell KJ, Li X, Owens M, LeMatty T, Prisciandaro JJ et al (2013) Sustained reduction of nicotine craving with real-time neurofeedback: exploring the role of severity of dependence. *Nicotine Tob Res* 15:2120–2124

Caria A, Sitaram R, Birbaumer N (2012) Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. *Neuroscientist* 18:487–501

Caria A, Sitaram R, Veit R, Begliomini C, Birbaumer N (2010) Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 68:425–432

Caria A, Veit R, Sitaram R, Lotze W, Weiskopf N, Grodd W, Birbaumer N (2007) Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage* 35:1238–1246

deCharms RC (2007) Reading and controlling human brain activation using real-time functional magnetic resonance imaging. *Trends Cogn Sci* 11:473–481

deCharms RC, Christoff K, Glover GH, Pauly JM, Whitfield S, Gabrieli JD (2004) Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *Neuroimage* 21:436–443

Hamilton JP, Glover GH, Hsu JJ, Johnson RF, Gotlib IH (2011) Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. *Hum Brain Mapp* 32:22–31

Hartwell KJ, Hanlon CA, Li X, Borckardt JJ, Canterberry M, Prisciandaro JJ, Moran-Santa M et al (2016) Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. *J Psychiatry Neurosci* 41:48–55

Johnston SJ, Boehm SG, Healy D, Goebel R, Linden DE (2010) Neurofeedback: a promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage* 49:1066–1072

Karch S, Keeser D, Hummer S, Paolini M, Kirsch V, Karali T, Kupka M et al (2015) Modulation of craving related brain responses using real-time fMRI in patients with alcohol use disorder. *PLoS ONE* 10:e133034

Karch S, Paolini M, Gschwendtner S, Jeanty H, Reckenfelderbäumer A, Yaseen O, Maywald M et al (2019) Real-time fMRI neurofeedback in patients with tobacco use disorder during smoking cessation: Functional differences and implications of the first training session in regard to future abstinence or relapse. *Front Hum Neurosci* 13:65. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00065>

Kim DY, Yoo SS, Tegethoff M, Meinschmidt G, Lee JH (2015) The inclusion of functional connectivity information into fMRI-based neurofeedback improves its efficacy in the reduction of cigarette cravings. *J Cogn Neurosci* 27:1552–1572

Kirsch M, Gruber I, Ruf M, Kiefer F, Kirsch P (2016) Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback can reduce striatal cue-reactivity to alcohol stimuli. *Addict Biol* 21:982–992

Lee S, Ruiz S, Caria A, Veit R, Birbaumer N, Sitaram R (2011) Detection of cerebral reorganization induced by real-time fMRI feedback training of insula activation: a multivariate investigation. *Neurorehabil Neural Repair* 25:259–267

Linden DE, Habes I, Johnston SJ, Linden S, Tatineni R, Subramanian L, Sorger B et al (2012) Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS ONE* 7:e38115

Miller KL, Alfaro-Almagro F, Bangarter NK, Thomas DL, Yacoub E, Xu J, Bartsch AJ et al (2016) Multimodal population brain imaging in the UK Biobank prospective epidemiological study. *Nat Neurosci* 19:1523–1536

Nicholson AA, Rabellino D, Densmore M, Frewen PA, Paret C, Kluesch R, Schmahl C et al (2017) The neurobiology of emotion regulation in posttraumatic stress disorder: amygdala downregulation via real-time fMRI neurofeedback. *Hum Brain Mapp* 38:541–560

Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16:331–348

Rota G, Handjaras G, Sitaram R, Birbaumer N, Dogil G (2011) Reorganization of functional and effective connectivity during real-time fMRI-BCI modulation of prosody processing. *Brain Lang* 117:123–132

Ruiz S, Lee S, Soekadar SR, Caria A, Veit R, Kircher T, Birbaumer N et al (2013) Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 34:200–212

Weiskopf N, Sitaram R, Josephs O, Veit R, Scharnowski F, Goebel R, Birbaumer N et al (2007) Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn Reson Imaging* 25:989–1003

Yoo SS, Jolesz FA (2002) Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport* 13:1377–1381

Young KD, Misaki M, Harmer CJ, Victor T, Zotev V, Phillips R, Siegle GJ et al (2017a) Real-time functional magnetic resonance imaging amygdala neurofeedback changes positive information processing in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 82:578–586

Young KD, Siegle GJ, Zotev V, Phillips R, Misaki M, Yuan H, Drevets WC et al (2017b) Randomized clinical trial of real-time fMRI amygdala neurofeedback for major depressive disorder: effects on symptoms and autobiographical memory recall. *Am J Psychiatry* 174:748–755

Yuan H, Young KD, Phillips R, Zotev V, Misaki M, Bodurka J (2014) Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. *Brain Connect* 4:690–701

Zotev V, Krueger F, Phillips R, Alvarez RP, Simmons WK, Bellgowan P, Drevets WC et al (2011) Self-regulation of amygdala activation using real-time fMRI neurofeedback. *PLoS ONE* 6:e24522

Zotev V, Phillips R, Misaki M, Wong CK, Wurfel BE, Krueger F, Feldner M et al (2018) Real-time fMRI neurofeedback training of the amygdala activity with simultaneous EEG in veterans with combat-related PTSD. *Neuroimage Clin* 19:106–121