



Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin

Prüfarzt: Dr. med. B.Sc. Patrick Bach

Validierungsstudie dreier neu entwickelter Eye-Tracking Paradigmen für den Einsatz bei Suchterkrankungen

Verantwortlichkeiten und Anschriften:

Studienleiter: Dr. med. B.Sc. Patrick Bach

**Anschrift: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Postfach,
D-68072 Mannheim**

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Zahlreiche Befunde sprechen dafür, dass Lernmechanismen in der Entwicklung und im Verlauf einer Abhängigkeitserkrankung sowie bei gestörtem Essverhalten eine zentrale Rolle spielen. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang assoziative Lernprozesse, bei denen vormals neutrale Stimuli und Umgebungskontextvariablen mit den belohnenden Effekten des Substanzkonsums oder des Essverhaltens verknüpft werden. Gemäß der etablierten „Incentive-Sensitization“ Theorie von Robinson und Berridge (1993) [1] führt die wiederholte Einnahme von abhängigkeiterzeugenden Substanzen über eine Sensibilisierung der dopaminergen Aktivität des Striatums zu einer Assoziation von mit der Abhängigkeitserkrankung zusam-

Prüfplan (Version 1.0 vom 10.03.2018)

menhängender und vormals neutraler Stimuli mit den belohnenden Effekten der Substanz selbst. Dies führt in der Folge dazu, dass abhängigkeitsassoziierte Stimuli attraktiv erscheinen und die Aufmerksamkeit des Individuums stark auf sich binden können („attentional bias“). Studien konnten diese theoretische Annahme bestätigen. So konnte gezeigt werden, dass die Darbietung abhängigkeitsassoziiierter Reize zu kürzeren Reaktionszeiten auf einen folgenden Zielreiz führt als die Darbietung neutraler Reize, was als Hinweis auf eine stärkere Aufmerksamkeitslenkung auf die abhängigkeitsassoziierten Reize interpretiert werden kann. Dieser Befund konnte bei Rauchern, alkoholabhängigen Patienten und Individuen mit Adipositas nachgewiesen werden [2-5]. Studien, die andere Maße für eine Aufmerksamkeitslenkung hin zu abhängigkeitsassoziierten Reizen nutzten, z.B. Stroop-Paradigma oder direkt die Augenbewegungen der Probanden untersuchten, konnten diese Ergebnisse replizieren [3, 6, 7]. So konnte ein Zusammenhang zwischen den mittels Eye-Tracking gemessenen Blickbewegungen und der Fixationsdauer während eines „Dot-Probe Paradigmas“ mit alkoholassoziierten Bildstimuli und dem Verlangen nach Alkohol hergestellt werden [8, 9]. Zudem zeigten sich ähnliche Befunde bei Rauchern mit Tabak-assoziierten Reizen [10, 11]. Im Verlauf einer Abhängigkeitserkrankung spielen die Reaktionen auf diese Reize, die auf subjektiver (z. B. Verlangen) und physiologischer Ebene (z. B. Hautleitfähigkeit, affektmodulierter Schreckreflex, Gehirnaktivität, Blickbewegungen) erfasst werden können, eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung bestimmter dysfunktionaler Verhaltensmuster. So konnte ein Zusammenhang zwischen der Darbietung abhängigkeitsassoziiierter Stimuli und Verlangen („Craving“) nach der jeweiligen Substanz nachgewiesen werden, was in einigen Studien auch mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert war [12]. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen der Aufmerksamkeitslenkung auf abhängigkeitsassoziierte Reize

und Rückfallrisiko nachgewiesen werden [13]. Auffällig zeigte sich, dass nicht jeder Stimulus gleich geeignet war eine subjektive oder objektive Reaktion hervorzurufen und Kontextfaktoren der Stimuli (z.B. Darbietung eines Getränkes isoliert oder im Kontext einer Bar) eine wichtige Rolle spielen [14]. Zudem zeigten sich Divergenzen bezüglich der objektiven und subjektiven Reaktionen auf abhängigkeitsassoziierte Stimuli. Aktuell gibt es kaum Befunde dazu, welche Stimulus-Eigenschaften konkret verantwortlich sind, dass Individuen eine subjektive Veränderung erleben (z.B. erhöhtes Verlangen) oder eine physiologische Reaktion stattfindet (z.B. Pupillenreaktion als Maß noradrenerger Aktivität im Locus coeruleus) und wie beide Maße zeitlich assoziiert sind.

Eye-Tracking bietet eine Möglichkeit mit hoher zeitlicher Auflösung willkürliche und unwillkürliche Reaktionen auf die Darbietung von Stimuli zu untersuchen und die Fixation bestimmter Stimulusbereiche mit einer Veränderung subjektiver und objektiver Maße zu assoziieren [15]. Die non-invasive Messung von Augenbewegungen (Fixationen, Sakkaden, Pupillendurchmesser und weiterer Parameter) erfolgt dabei über die Erfassung der Cornea-Reflexe und der Cornea-Größe mit Hilfe einer speziellen Kamera mit hoher zeitlicher Auflösung (1000 Hz), die über einen semi-transparenten Spiegel und mit Unterstützung einer Infrarot-Lichtquelle die Augenbewegungen erfasst, während die Probanden einen Bildschirm betrachten. Der Proband sitzt in definiertem Abstand vor einem LCD-Bildschirm auf den ihm Bildstimuli präsentiert werden. Der Kopf liegt dabei auf einer Kinnstütze auf um Kopfbewegungen zu minimieren. Allerdings stellen sich dabei hohe Anforderungen an das Stimulusmaterial im Hinblick auf die Komplexität, Helligkeit und den Bildkontrast sowie der Übereinstimmung auf subjektiven Wahrnehmungsdimensionen [15, 16] zur adäquaten Erfassung der Augenbewegungen und Pupillenreaktionen. In der Vergangenheit gab es Bemü-

hungen zur Erstellung standardisierter Bild-Sets mit abhängigkeitsassoziierten Reizen [16-18]. Allerdings ist keine der bisher verfügbaren Bild-Sets im Hinblick auf den Einsatz mittels Eye-Tracking optimiert worden. Dies ist relevant, da die Erfassung bestimmter Parameter kritisch von bestimmten objektiven Bildeigenschaften (z.B. Helligkeit – Pupillenreaktion) abhängt [15]. Zudem zeigen einige mittels Eye-Tracking erfasste Parameter eine vom Stimulusmaterial abhängige Latenz (bspw. Geschwindigkeit der Pupillenreaktion) und es existieren bisher keine validierten Paradigmen zur Erfassung dieser physiologischen Antwort. Auf Grund der vorgenannten Vorteile dieser Methodik, des nicht-Invasiven Charakters und der breiten Einsatzmöglichkeit scheint die Methodik geeignet um pathophysiologische Prozesse von Abhängigkeitserkrankungen mit hoher zeitlicher Auflösung zu untersuchen. In verschiedenen Studien wurde eine Abhängigkeit der Reaktion auf suchtasoziierte Reize von humoralen Parametern nachgewiesen. So konnte ein Zusammenhang zwischen Ghrelin und Leptin und dem Ausmaß des Alkohol-Reizinduzierten Cravings nachgewiesen werden [19, 20]. Ähnliche Befunde konnten auch für die Reaktion auf Essenreize [21, 22] und Tabakreize [23] gezeigt werden. Weitere Studien wiesen auf die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und deren Peptide Cortisol und ACTH bei der Modulation reizinduzierter Reaktionen und Suchtverlangen hin [24, 25]. Dies ist relevant für die aktuell geplante Untersuchung, da multiple Studien auf eine Veränderung der Gehirnaktivierung abhängig vom Plasmaspiegel von Leptin, Ghrelin (total, acetyliert), ACTH und Cortisol hinwiesen, u.a. in Bereichen die die Augenbewegung steuern [22, 25]. Eine Abhängigkeit der okulären Reagibilität von diesen Peptiden scheint dementsprechend plausibel und sollte im Rahmen einer Validierungsarbeit berücksichtigt werden.

2. Studienziel

In der Studie soll speziell für den Einsatz mittels Eye-Tracking entwickeltes Bildmaterial im Rahmen zweier experimenteller Paradigmen zur Untersuchung der „Reizreaktivität“ und „Attentional-Bias“ mittels Eye-Tracking in verschiedenen Populationen validiert werden. Die geplante Validierungs-Untersuchung soll an einer Population gesunder Kontrollprobanden sowie an zwei Patientengruppen mit Abhängigkeitserkrankungen (i] alkoholabhängige Patienten, ii] nikotinabhängige Patienten) und an einer Gruppe übergewichtiger Patienten (BMI > 30) durchgeführt werden. Alle Teilnehmer sollen zwischen 18 und 65 Jahren alt sein. Da frühere Studien auf eine mögliche Generalisierung der Reizantwort und des Attentional-Bias hinwiesen [26], sollen in den Validierungs-Untersuchungen Bildstimuli aus unterschiedlichen Kategorien eingeschlossen werden, mit dem Ziel, eine möglichst hohe Validität bei gleichzeitig optimierter Spezifität und Reliabilität für die jeweiligen Stimuli zu erreichen.

Von dieser Studie ist zu erwarten, dass sie zu Erstellung eines standardisierten und für die Methodik des Eye-Tracking optimierten Bildserie dient sowie zur Ermittlung von Referenzwerten für unterschiedliche Patientenpopulationen und für gesunde Kontrollprobanden. Damit ist perspektivisch eine bessere Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu erreichen. Weiterhin ist zu erwarten, dass die Zusammenhänge zwischen der subjektiven Wahrnehmung abhängigkeitsassoziiertes und neutraler Bildstimuli mit objektiven Maßen der Augenbewegung (Fixation, Pupillengröße, Sakkaden) auf bestimmte Stimulus-Charakteristika (Kontext, Komplexität) sowie der zeitliche Verlauf der Aufmerksamkeitslenkung auf diese Reize besser charakterisiert werden kann. Durch die Identifikation der Mechanismen, die einen spezifischen Einfluss auf die Entstehung von Aufmerksamkeitsfokussierung und Alkoholverlangen bei abhängigen Patienten haben, kann perspektivisch eine verbesserte Versorgung von Patienten (z.B. über die Verbesserung bestehender Cue-Exposure Verfahren mit

optimiertem Bildmaterial) und langfristig eine Reduktion der Rückfallwahrscheinlichkeit gewährleistet werden.

3. Studiendesign und Untersuchungsablauf

3.1 Studiendesign

Pseudo-randomisierte (randomisierte Reihenfolge der Bildstimuli mit einheitlicher Abfolge für alle Probanden) vergleichende Studie mit zwei unterschiedlichen Paradigmen mit jeweils vier Stimulus-Kategorien als Inner-Subjekts-Faktor und vier Probandengruppen als Zwischensubjektfaktor

3.2 Untersuchungsablauf

Aufnahme in die Studie:

Die Vergleichsgruppen gesunder Probanden sowie die Gruppe nikotinabhängiger Probanden und übergewichtiger, ansonsten gesunder Probanden, sollen durch Ausgänge, Zeitungsannoncen und Bekanntmachungen im Internet rekrutiert werden. Nach telefonischer Voraufklärung und Screening werden potentielle Probanden zu einer Testung mit vorausgehendem Aufklärungsgespräch geladen, das insbesondere der (erneuten) Prüfung der Eignung zur Studienteilnahme (Ein-/Ausschlusskriterien) dient. Sollte sich im Screening der Probanden der Hinweis auf eine Abhängigkeitserkrankung (außer Nikotin) ergeben, werden die Personen nicht in die Studie eingeschlossen, aber über die Möglichkeit einer qualifizierten Entzugsbehandlung oder einer ambulanten Behandlung in der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin informiert.

Geeignete Teilnehmer für die Stichprobe der alkoholabhängigen Patienten werden von den Prüfärzten der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin identifiziert und über das Studienangebot informiert. Nach Zustimmung erfolgt eine erneute

formale Prüfung der Eignung zu Studienteilnahme (Ein-/Ausschlusskriterien).

Alle Probanden werden umfassend über die Ziele der geplanten Untersuchung und die studienbedingten Maßnahmen informiert. Sie willigen schriftlich ein, eine Kopie des Aufklärungsschreibens/der Einverständniserklärung wird den Studienteilnehmern ausgehändigt. Es erfolgt keine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Eingangsuntersuchung nach Erfüllung der Einschlusskriterien:

Nach Aufklärung und Einwilligung wird mit den Patienten/Probanden die Eingangsuntersuchung durchgeführt, in der neben diagnostischen Interviews zur Überprüfung bzw. Ausschluss einer Abhängigkeitsdiagnose und Erfassung komorbider psychischer Störungen verschiedene Fragebögen (beispielsweise zur Erfassung der Schwere der Abhängigkeit, des Alkoholverlangens und des Alkoholkonsums) vorgelegt werden.

- Standardisierte Erfassung des bisherigen Trinkverhaltens, suchtmedizinischer, psychiatrischer und neurologischer sowie somatischer Vorerkrankungen und der aktuellen Medikation des Probanden (siehe Fragebögen/Interviews)
- Standardisierte Erfassung der soziodemographischen Daten: Geschlecht, Alter, Schulbildung, berufliche Qualifikation, BMI, Waist-to-Hip Ratio
- Drogenurinscreening-Untersuchung auf THC, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine, Barbiturate und Kokain
- Einmalige Blutentnahme (2x 10ml Plasma + 5ml EDTA - kleines Blutbild, Elektrolyte, HbA1c, Blutzucker, Leberwerte, CDT, Leptin, ACTH, Gesamt-Ghrelin, acetyliertes Ghrelin)
- Speichelprobe (Cortisolmessung)
- Atemalkoholtest

Fragebögen/Interviews vor Eye-Tracking Session:

- Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I – Störungen [26]
- Erfassung der aktuellen Medikation
- CIWA-Ar zur Erfassung von Entzugssymptomatik [27]
- Form 90: Alkoholkonsum der letzten 3 Monate [28]
- Fagerström Test of Nicotine Dependence [29]
- durchschnittlicher Nikotinkonsum der letzten 3 Monate
- Alcohol Dependence Scale (ADS [30])
- Inventory of Drinking Situations (IDS [31]).
- Beck Depressionsinventar [32]
- Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [33]
- Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS, [34])
- Alcohol Urge Questionnaire (AUQ)
- Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-NOW)
- State-Trait-Angst-Inventar (STAI) [35]
- Visuelle Analogskala (Dimensionen: Lust auf Alkohol, Absicht Alkohol zu trinken, Erwartung der Verbesserung negativen Empfindens durch Alkoholkonsum, Erwartung einer positiven Wirkung beim Genuss von Alkohol, Wunsch keinen Alkohol zu trinken)

Eye-Tracking:

Mit Hilfe eines stationären EyeLink 1000 Plus Eye-Trackers soll die Augenbewegung (Fixation, Sakkaden, Pupillengröße) und Reaktionszeiten der Probanden sowie die subjektive Bewertung der Bildstimuli während der Bearbeitung zweier Aufgaben untersucht werden. Den Probanden werden dabei Fotos von alkoholischen Getränken,

Tabakstimuli, Essen und neutralen Gegenständen gezeigt. Um eine Ermüdung zu vermeiden sind die einzelnen Durchgänge durch Pausen getrennt sowie die Bildanzahl pro Durchgang minimiert.

- Individuelle Kalibrierung des Eye-Trackers – ca. 1 Minute
- **Reiz-Reaktions-Task** zur Erfassung der Augenbewegungen auf verschiedene Bildstimuli (Alkohol, illegale Drogen, Nikotin, Essen, neutrale Reize mit und ohne sozialen Kontext) mit skalengestützter Erfassung der Valenz, Arousal und des subjektiven Verlangens nach jedem Stimulus – 60 Bilder (15 neutrale Bilder, 15 alkoholassoziierte Bilder, 15 tabakassoziierte Bilder, 15 Essensreize), ca. 10 Minuten
- **Pause** – ca. 5 Minuten
- **Attentional-Bias-Task** – Erfassung der Reaktionszeiten und Blickbewegungen bei gleichzeitiger Darbietung zweier Bildstimuli unterschiedlicher Kategorie (Alkohol, Nikotin, Essensreize, neutrale Reize) und folgender Antwort auf einen Target-Reiz – 40 Bildpaare, ca. 10 Minuten

Fragebögen nach Eye-Tracking Session:

- Visuelle Analogskala (Dimensionen: Lust auf Alkohol, Absicht Alkohol zu trinken, Erwartung der Verbesserung negativen Empfindens durch Alkoholkonsum, Erwartung einer positiven Wirkung beim Genuss von Alkohol, Wunsch keinen Alkohol zu trinken).

3.3 Angaben zur Dauer und Laufzeit der Studie

Die Rekrutierung soll zwischen dem 15.04.2018 und dem 31.12.2020 erfolgen. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Erhalt des schriftlichen Einverständnisses des Probanden wird entschieden, ob der Proband in die Studie aufgenommen

wird.

4. Zielparameter

- Vergleich der subjektiven Bewertung der Bildstimuli auf den Dimensionen Arousal, Valenz und Verlangen („Craving“) mit objektiven Parametern des Eye-Trackings (bspw. Fixationen, Sakkaden, Pupillengröße) während der Darbietung unterschiedlicher Stimuli innerhalb einzelner Probanden und zwischen Probandengruppen
- Vergleich der Reaktionszeiten auf Bildstimuli objektiven Parametern des Eye-Trackings (bspw. Fixationen, Sakkaden) während der Darbietung zweier unterschiedlicher Bildkategorien innerhalb einzelner Probanden und zwischen Probandengruppen
- Identifikation von Bildstimuli anhand o.g. Parameter, die besonders geeignet sind um subjektiv und objektive Reaktionen hervorzurufen
- Identifikation von Bildstimuli anhand o.g. Parameter, bei denen Probandengruppen signifikante Unterschiede zeigen als Hinweis für pathophysiologische Veränderungen bzw. Reaktionsmuster
- Prüfung inwieweit vorbeschriebene Einflussfaktoren der Reiz-Reaktion (bspw. BMI, Leptin, Ghrelin, ACTH, schwere der Abhängigkeit) einen Effekt auf die gemessenen objektiven und subjektiven Stimulus-Reaktionen haben
- Untersuchung der Zusammenhänge zwischen subjektiver Einschätzung der Bildstimuli und objektiven Maßen des Eye-Trackings
- Erstellung einer Datenbank mit den aggregierten Kennwerten (d.h. Werte der Stimuli auf subjektiven und objektiven Parametern) für jedes getestete Bild

5. Probandenrekrutierung

5. 1. Anzahl der Probanden und Dauer der Studie

Anzahl der Probanden: N= 40 alkoholabhängige Patienten, N = 40 nikotinabhängige Patienten, N = 40 übergewichtige Patienten (BMI > 30) und N = 40 gesunde, normalgewichtige Kontrollprobanden. Untersuchungszeit für jeden Probanden beträgt ca. 1,5 Stunden inklusive aller Prozeduren.

Zeitraum der Studie: 15.04.2018– 31.12.2020

5. 2. Auswahl der Probanden

Insgesamt sollen vier Probandengruppen untersucht werden, zur Validierung des Stimulus-Materials: i) alkoholabhängige Patienten, ii) nikotinabhängige Patienten, iii) übergewichtige Patienten mit einem BMI > 30 iv) gesunde nichtrauchende Probanden. Die Rekrutierung der alkoholabhängigen Patienten erfolgt auf den Stationen und in der Suchttagesklinik in der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit durch die Prüfärzte der Studie. Es sollen alkoholabhängige Patienten nach abgeschlossener körperlicher Entgiftung rekrutiert werden. Normalgewichtige gesunde Kontrollprobanden, nikotinabhängige Patienten sowie übergewichtige Patienten mit einem BMI > 30 sollen über Aushänge und Probandenaufrufe in lokalen Medien rekrutiert werden.

5. 2. 1. Einschlusskriterien

- Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren
- Gruppe 1 - Diagnose: Alkoholabhängigkeit (DSM 5)

- Gruppe 2 - Diagnose: Nikotinabhängigkeit (DSM 5)
- Gruppe 3 - Diagnose: Adipositas (WHO); BMI >30kg/m²
- Ausreichende Fähigkeit, sich mit den Untersuchern zu verständigen, Fragen in mündlicher und schriftlicher Form zu beantworten
- Fähigkeit zur Zustimmung nach ausführlicher schriftlicher Aufklärung („Fully Informed Consent“)
- Einwilligung nach Aufklärung muss schriftlich vorliegen („Written Informed Consent“)
- Normale oder korrigierbare (mit Kontaktlinsen) Sehschwäche

5. 2. 2. Ausschlusskriterien

Keines der folgenden Ausschlusskriterien darf vorliegen, damit ein Studienteilnehmer an der Untersuchung teilnehmen kann:

- Rückzug der Einwilligungserklärung
- schwere Entzugssymptomatik (CIWA-R > 4)
- Alkohol-Intoxikation (Atemalkoholkonzentration > 0.3 ‰)
- Entzugskomplikationen oder schwere Entzugssymptomatik in der Vergangenheit
- Achse-I-Störung nach ICD-10 und DSM 5 (außer Alkoholabhängigkeit / Nikotinabhängigkeit bzw. Nikotinmissbrauch und spezifische Phobie innerhalb der letzten 12 Monate)
- Pharmakotherapie mit psychoaktiven Substanzen innerhalb der letzten 14 Tage

- Derzeitiger Drogenmissbrauch (THC, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine, Barbiturate und Kokain)
- Tragen einer Brille (ohne die Möglichkeit Kontaktlinsen zu tragen)

5. 3. Medizinisches Screening

- Eine Drogenurinscreening-Untersuchung auf THC, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Kokain.
- Kontrolle der Routinelaborwerte wie Lebertransaminasen, Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, glomeruläre Filtrationsrate zum Ausschluss schwerwiegender körperlicher Beeinträchtigungen.

6. Methoden

6.1 Eye-Tracking

Eye-Tracking bietet die Möglichkeit mit hoher zeitlicher Auflösung willkürliche und unwillkürliche Reaktionen auf Bild-Stimuli zu untersuchen und die Fixation bestimmter Stimuluseigenschaften mit einer Veränderung subjektiver und objektiver Maße zu assoziieren [15]. Die non-invasive Messung von Augenbewegungen (Fixationen, Sakkaden, Pupillendurchmesser und weiterer Parameter) erfolgt über die Erfassung der Cornea-Reflexe und der Cornea-Größe mit Hilfe einer speziellen Kamera mit hoher zeitlicher Auflösung (1000 Hz), die über einen semi-transparenten Spiegel und mit Unterstützung einer Infrarot-Lichtquelle die Augenbewegungen erfasst, während die Probanden einen Bildschirm betrachten. Der Proband sitzt in definiertem Abstand vor einem LCD-Bildschirm auf dem ihm Bildstimuli präsentiert werden. Der Kopf liegt dabei auf einer Kinnstütze auf um Kopfbewegungen zu minimieren.

Beschreibung des experimentellen Paradigmas:

Mit Hilfe eines stationären Eyelink 1000 Plus Eye-Trackers soll die Augenbewegung

(Fixation, Sakkaden, Pupillengröße) und Reaktionszeiten der Probanden sowie die subjektive Bewertung der Bildstimuli während der Bearbeitung zweier Aufgaben untersucht werden. Den Probanden werden dabei Fotos von alkoholischen Getränken, Tabakstimuli, Essen und neutralen Gegenständen gezeigt. Um eine Ermüdung zu vermeiden sind die einzelnen Durchgänge durch Pausen getrennt sowie die Bildanzahl pro Durchgang minimiert.

Ablauf

- Individuelle Kalibrierung des Eye-Trackers – ca. 1 Minute
- **Reiz-Reaktions-Task** zur Erfassung der Augenbewegungen auf verschiedene Bildstimuli (Alkohol, illegale Drogen, Nikotin, Essen, neutrale Reize mit und ohne sozialen Kontext) mit skalengestützter Erfassung der Valenz, Arousal und des subjektiven Verlangens nach jedem Stimulus – 60 Bilder (15 neutrale Bilder, 15 alkoholassoziierte Bilder, 15 tabakassoziierte Bilder, 15 Essensreize), ca. 10 Minuten
- **Pause** – ca. 5 Minuten
- **Attentional-Bias-Task** – Erfassung der Reaktionszeiten und Blickbewegungen bei gleichzeitiger Darbietung zweier Bildstimuli unterschiedlicher Kategorie (Alkohol, Nikotin, Essensreize, neutrale Reize) und folgender Antwort auf einen Target-Reiz – 40 Bildpaare, ca. 10 Minuten

6.2 Psychometrische Skalen:

- Alcohol Use Identification Test (AUDIT)
 - Selbstauskunftsfragebogen zur Identifikation eines problematischen Alkoholkonsums, er wurde im Zusammenhang mit der

wachsenden Bedeutung der Früherkennung und Frühintervention 1982 von der WHO entwickelt. Er besteht aus insgesamt 10 Fragen. Die minimale Punktzahl beträgt 0 Punkte; die maximale Punktzahl beträgt 40 Punkte. Eine Punktzahl von 8 (bzw. 5 bei Frauen) oder mehr weist auf einen problematischen Konsum oder auf eine Abhängigkeit hin.

- Beck Depression Inventory (BDI)
 - Selbstauskunftsfragebogen, der die Schwere depressiver Symptomatik erfasst. Er besteht aus insgesamt 21 Fragen. Zur Auswertung werden die Punktwerte der einzelnen Fragen addiert. Ab einem Gesamtpunktwert von 11 Punkten ist von einer milden bis mäßigen Ausprägung der depressiven Symptome auszugehen. Ab 18 Punkten ist von einer klinisch relevanten Depression auszugehen.
- State and Trait Anxiety Inventory (STAI)
 - Selbstauskunftsfragebogen, der aus zwei Skalen zur Erfassung der Angst als Zustand (state anxiety) und als Persönlichkeitseigenschaft (trait anxiety) besteht. Beide Subskalen bestehen aus jeweils 20 Einzel-Items Die Beantwortung der Einzelfragen erfolgt jeweils auf einer vierstufigen Skala.
- Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)
 - Selbstauskunftsfragebogen zur Quantifizierung der Schwere der Nikotinabhängigkeit. Er besteht aus sechs Fragen zum Rauchverhalten. Die minimale Punktzahl beträgt 0 Punkte; die maximale Punktzahl beträgt 10 Punkte.

- **Obsessive and Compulsive Drinking Scale (OCDS)**
 - Selbstauskunftsfragebogen zur Quantifizierung des Alkoholverlangens bei Patienten mit alkoholbezogenen Störungen, bestehend aus 14 Fragen.
- **Alcohol Urge Questionnaire (AUQ)**
 - Selbstauskunftsfragebogen zur Quantifizierung des Alkoholverlangens bei Patienten mit alkoholbezogenen Störungen, bestehend aus 8 Fragen.
- **Questionnaire of Smoking Urges (QSU)**
 - Selbstauskunftsfragebogen zur Einschätzung des Rauchverlangens. Er besteht aus zwei Subskalen: Skala eins repräsentiert den Wunsch und die Absicht zu Rauchen sowie die Erwartung positiver Auswirkungen des Rauchens. Skala 2 beschreibt die Erwartung einer Erleichterung von Nikotinentzugssymptomen bzw. negativen Affekten und einen überwältigenden Drang zu Rauchen.
- **Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol–Revised (CIWA-Ar)**
 - Klinische Skala zur Beurteilung der Schwere von Entzugssymptomen anhand von 10 Fragen.
- **Form 90**
 - Erfassung des Substanzkonsums während der letzten 3 Monate
- **Inventory of Drinking Situations (IDS).**
 - Selbstauskunftsfragebogen mit 42 Fragen, der zur Einschätzung der relativen Häufigkeit von Alkoholkonsum in acht Kategorien von Situationen dient.

- Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-NOW)
 - Selbstauskunftsfragebogen mit 47 Fragen, der zur Einschätzung des situativen Alkoholverlangens dient.

6. 3. Risiko-Nutzen-Abwägung und Vorsichtsmaßnahmen

Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn hat keiner der Probanden einen unmittelbaren Gewinn von der Untersuchung. Es sollen im Rahmen der Untersuchungen speziell für die Methode des Eye-Tracking bei Abhängigkeitserkrankungen optimiertes Bildmaterial sowie optimierte Paradigmen validiert werden. Dies wurde in dieser Form bisher noch nicht untersucht.

Mögliche Komplikationen/ Risiken des Eye-Tracking:

Eye-Tracking ist eine etablierte nicht-invasive Untersuchungsmethode, bei der bisher keine Nebenwirkungen beobachtet wurden. Unter Einhaltung ergonomischer Sitzposition sowie ausreichender Pausen zwischen einzelnen Paradigmen ergeben sich für die Studienteilnehmer keine gesundheitlichen Risiken. Sollten sich die Teilnehmer während der Messung wider erwarten unwohl fühlen, kann diese jederzeit unmittelbar beendet werden. Während der gesamten Untersuchung wird Personal anwesend sein, das speziell für die Bedingung des Eye-Tracking Gerätes eingewiesen ist.

Mögliche Komplikationen/ Risiken der Blutabnahme:

Im Rahmen der hier beschriebenen wissenschaftlichen Studie wird den Probanden insgesamt 25 ml Blut nach venöser Punktion von einer medizinischen Fachkraft abgenommen. Eine solche Blutabnahme wird in der Regel gut vertragen. Nur selten kommt es zu Unwohlsein, Kreislaufschwäche oder stärkeren Nachblutungen aus der Einstichstelle. Unwahrscheinlich, aber nicht absolut auszuschließen, sind zudem kleine Gerinnselbildungen oder entzündliche Reaktionen an der Einstichstelle.

Höchst selten kommen Arterienverletzungen oder Nervenverletzungen (die in Einzelfällen irreversibel sein können und chronische Schmerzen nach sich ziehen können) vor. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine der genannten Risiken eintritt, wird als äußerst gering eingeschätzt. Diese Einschätzung ist bedingt dadurch, dass nur eine sehr kleine Menge Blut abgenommen wird, dass alle hygienischen Vorschriften strikt eingehalten werden, und die Blutabnahmen von einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden. Die Studienteilnehmer werden über das Ziel und mögliche Risiken der Blutentnahme hingewiesen.

6.3. Abbruch der Studie bei einem Probanden (Drop-out)

Einer oder mehrere der folgenden Umstände können z.B. zu einem Abbruch der Studie bei einem einzelnen Probanden führen (dieser Proband wird als drop-out gewertet)

- Rücknahme der Einwilligung des Probanden
- Verletzung des Studienprotokolls
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Auftreten von Suizidalität oder Fremdgefährdung während der Untersuchung
- Die Studienteilnehmer haben auch während der Eye-Tracking-Messung jederzeit die Möglichkeit die Untersuchung abzubrechen.
- Bedeutsame Beeinträchtigung des psychischen/ physischen Status des Probanden während der Untersuchung.
- andere Umstände, die die Gesundheit des Probanden gefährden würden, wenn er weiterhin an der Studie teilnimmt.

7. Statistische Auswertung/ Biometrie

Die Auswertung erfolgt primär anhand der während des Eye-Trackings erhobenen Parameter (u.a. Fixationsdauer, Pupillengröße, Sakkadenzahl) sowie den Reaktionszeiten und Anzahl der Fehler und korrekten Antworten während des „Attentional-Bias“ Paradigmas und der subjektiv eingeschätzten Valenz, Arousal und Verlangens nach der Darbietung einzelner Reize während des „Reiz-Reaktions-Paradigmas“. Dabei soll zudem der Einfluss relevanter Parameter kontrolliert werden (bspw. BMI, Leptin, Ghrelin, ACTH, BZ, Schwere der Abhängigkeit). Die Effekte der Stimulus-Kategorien auf die Zielparameter werden dabei als Innersubjektsfaktor getestet und die Effekte der Probandengruppe als Zwischensubjektsfaktor.

7. 1. Biometrisches Design

Kombiniertes Messwiederholungs- „between-within-subject“-Design mit Pseudo-Randomisierung der Versuchsreize (Randomisierung der Reizabfolge, die allerdings für alle Versuchspersonen gleich ist), d.h. die Effekte der verschiedenen Stimulus-Kategorien werden innerhalb der einzelnen Probanden und zwischen den Probandengruppen getestet (Messwiederholungsdesign mit vier Probandengruppen als Zwischensubjektsfaktor)

7. 2. Stichprobenplanung

Insgesamt sollen vier Probandengruppen untersucht werden, zur Validierung des Stimulus-Materials: i) alkoholabhängige Patienten, ii) nikotinabhängige Patienten, iii) übergewichtige, aber ansonsten gesunde Probanden, iv) gesunde nichtrauchende Probanden. Zur Ermittlung der notwendigen Fallzahlen liegen aktuell kaum Daten zur Schätzung der Effektstärken für die einzelnen Maße (bspw. Fixationsdauer, Pupillengröße, ...) vor. Aus den verfügbaren Arbeiten zeigen sich für den intra-individuellen Vergleich über Zeitpunkte hinweg für den Parameter Fixationsdauer

(suchtassoziierte Stimuli vs. Neutrale Stimuli) mittlere Effektstärken [36-39]. Mit Hilfe von G-Power (Version 3.1.9.2) wurde eine Stichprobengröße von ca. 34 Probanden für eine hypothesengeleitete einseitige Testung mit einem alpha-Fehler von 5% und einer Power von 95% ermittelt. Bezüglich der Vergleiche zwischen Probandengruppen kann auf Basis von Vorstudien für die mittlere Fixationsdauer und die mittlere Fixationszahl und der zu erwartenden mittleren Effektstärke von einer zu benötigten Fallzahl von 36 pro Gruppe ausgegangen werden [37-40]. Um pro Probandengruppe die kalkulierte Stichprobengröße von 36 Probanden zu erreichen müssen ca. 40 Probanden pro Gruppe untersucht werden, da mit Ausfällen wegen Eye-Tracking-Artefakten (z.B. technische oder Bewegungs-Artefakte) oder mangelnder Komplianz bei der Bearbeitung der Aufgaben gerechnet werden muss. Dazu müssen insgesamt ca. 200 Probanden gescreent werden (120 am Telefon, ca. 80 persönlich).

7.3. Statistische Methoden

Die Effekte auf die abhängigen Variablen (Pupillengröße, Fixationsdauer auf Reize, Sakkadenanzahl, Zeit bis zur ersten Fixation, Reaktionszeit, Anzahl der Fehler und korrekten Antworten während der Reaktionszeitaufgabe, subjektive Einschätzung der Stimuli auf den Dimensionen Arousal, Valenz und Verlangen) sollen in einem kombiniertem Messwiederholungs- „between-within-subject“-Design mit Stimulus Kategorie (Alkohol, Neutral, Essensreize, Tabak) als vierstufiger „within-subject“ Faktor und Probandengruppe als vierstufiger „between-subject“ Faktor unter Kontrolle von Kovariaten, die mit einer veränderten Reizreaktion in Verbindung gebracht wurden (Leptin, Ghrelin, Cortisol, ACTH, BZ, BMI). Die Analysen erfolgen mittels SPSS Version 24.

8. Ethische und rechtliche Aspekte

Die Empfehlungen des Weltärzteverbandes (Revidierte Deklaration von Helsinki, Oktober 1996, Somerset West, Südafrika) werden eingehalten.

8.1. Status der teilnehmenden Versuchspersonen

Bei den Versuchspersonen handelt es sich um alkoholabhängige und nikotinabhängige Patienten sowie übergewichtige Patienten und gesunde Kontrollen. Für die Teilnehmer ist durch die Studienteilnahme kein individueller gesundheitlicher Vorteil (oder Nachteil) zu erwarten, da im Rahmen der Studie kein Heilversuch erfolgt.

8.2. Gesundheitliches Risiko

Die Durchführung der Eye-Tracking Untersuchung ist bei Beachtung der oben genannten Ausschlusskriterien ebenso wie das Ausfüllen von Fragebögen bzw. das Beantworten von Fragen in den Interviews bis auf den Zeitaufwand für den Probanden nicht beeinträchtigend. Die Blutentnahmen sind für den Probanden als unbedenklich einzustufen.

8.3. Risiko-Nutzen Abwägung

Die o.g. Risiken werden im Rahmen des Möglichen minimiert und sind abzuwägen gegen einen zu erwartenden Nutzen der Studie, dem insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz der untersuchten Störung und ihrer großen sozialen und gesundheitsökonomischen Bedeutung und den bisher noch nicht vollständig geklärten zugrunde liegenden neurobiologischen Prozessen ein hohes Gewicht beizumessen ist.

8.4. Probandeninformation

Die Probanden werden im Vorfeld der Untersuchungen sowohl schriftlich als auch

mündlich von einem Arzt oder wissenschaftlichen Mitarbeiter des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit Mannheim (Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin) über die geplanten Untersuchungen ausführlich informiert. Vor Untersuchungsbeginn erklären die Probanden schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Hierbei besteht erneut die Gelegenheit, noch offene Fragen mit einem Arzt/ wissenschaftlichen Mitarbeiter zu klären. Außerdem wird erneut auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen.

8.5. Versicherungsschutz

Für Schäden, die auf dem Weg zur Untersuchung auftreten, wird zusätzlich beim Badischen Gemeinde-Versicherungs-Verband eine Wege-/Unfallversicherung abgeschlossen (Ute Ujlaky, Friedrich Ganz Versicherungsmakler GmbH Karlsruher Strasse 57 – 59, 76532 Baden-Baden, Tel.: 07221 9526 26). Die Studienteilnehmer werden in der Patienteninformation und Einverständniserklärung über das Bestehen des Versicherungsschutzes informiert. Eine Probandenversicherung entfällt, da kein risikobehaftetes Vorhaben geplant ist.

8.6. Datenschutz

Alle Probanden erhalten eine anonymisierte Kennnummer und die erhobenen Daten werden anonym ausgewertet. Auch alle übrigen Informationen, die im Rahmen der Studie erhoben werden, werden für die Dauer des Projektes nach Entfernung von Namen, Geburtsdatum und Adresse mit der anonymen Kennnummer versehen und anonym ausgewertet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt. Lediglich im Falle eines eingetretenen oder vermuteten studienbedingten Gesundheitsschadens sind Probandendaten an den Träger der Versi-

cherung in nicht-anonymisierter Form zu übermitteln. Für wissenschaftliche Präsentationen werden die erhobenen Daten ausschließlich in anonymisierter Form weitergegeben.

8.7. Publikationen

Alle im Zusammenhang mit dieser Untersuchung erhobenen Daten sind bis zur Publikation vertraulich zu behandeln. Die Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse erfolgt in Absprache mit der Studienleiterin.

9. Literatur

1. Robinson, T.E. and K.C. Berridge, *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*. Brain Res Brain Res Rev, 1993. **18**(3): p. 247-91.
2. Lubman, D.I., et al., *Attentional bias for drug cues in opiate dependence*. Psychol Med, 2000. **30**(1): p. 169-75.
3. Field, M., et al., *Attentional biases for alcohol cues in heavy and light social drinkers: the roles of initial orienting and maintained attention*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **176**(1): p. 88-93.
4. Ehrman, R.N., et al., *Comparing attentional bias to smoking cues in current smokers, former smokers, and non-smokers using a dot-probe task*. Drug Alcohol Depend, 2002. **67**(2): p. 185-91.
5. Bradley, B.P., et al., *Attentional bias in drug dependence: vigilance for cigarette-related cues in smokers*. Psychol Addict Behav, 2003. **17**(1): p. 66-72.
6. Sharma, D., I.P. Albery, and C. Cook, *Selective attentional bias to alcohol related stimuli in problem drinkers and non-problem drinkers*. Addiction, 2001. **96**(2): p. 285-95.
7. Mogg, K. and B.P. Bradley, *A cognitive-motivational analysis of anxiety*. Behav Res Ther, 1998. **36**(9): p. 809-48.
8. Field, M. and B. Eastwood, *Experimental manipulation of attentional bias increases the motivation to drink alcohol*. Psychopharmacology, 2005. **183**(3): p. 350-357.
9. J, T. and D. T., *Attentional bias associated with alcohol cues: differences between heavy and occasional social drinkers*. Psychopharmacology, 2001. **157**(1): p. 67-74.
10. Kang, O.S., et al., *Individual differences in smoking-related cue reactivity in smokers: An eye-tracking and fMRI study*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2012. **38**(2): p. 285-293.
11. Mogg, K., M. Field, and B.P. Bradley, *Attentional and approach biases for smoking cues in smokers: an investigation of competing theoretical views of addiction*. Psychopharmacology, 2005. **180**(2): p. 333-341.

12. Seo, D. and R. Sinha, *The neurobiology of alcohol craving and relapse*. Handb Clin Neurol, 2014. **125**: p. 355-68.
13. Marissen, M.A., et al., *Attentional bias predicts heroin relapse following treatment*. Addiction, 2006. **101**(9): p. 1306-12.
14. Nees, F., et al., *The role of context in the processing of alcohol-relevant cues*. Addict Biol, 2012. **17**(2): p. 441-51.
15. Eckstein, M.K., et al., *Beyond eye gaze: What else can eyetracking reveal about cognition and cognitive development?* Dev Cogn Neurosci, 2017. **25**: p. 69-91.
16. Pulido, C., et al., *Alcohol cue reactivity task development*. Addict Behav, 2010. **35**(2): p. 84-90.
17. Lopez-Caneda, E. and C. Carbia, *The Galician Beverage Picture Set (GBPS): A standardized database of alcohol and non-alcohol images*. Drug Alcohol Depend, 2018. **184**: p. 42-47.
18. Billieux, J., et al., *The Geneva Appetitive Alcohol Pictures (GAAP): development and preliminary validation*. Eur Addict Res, 2011. **17**(5): p. 225-30.
19. Koopmann, A., R. Schuster, and F. Kiefer, *The impact of the appetite-regulating, orexigenic peptide ghrelin on alcohol use disorders: A systematic review of preclinical and clinical data*. Biol Psychol, 2016.
20. Haass-Koffler, C.L., et al., *Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving*. Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e646.
21. Grosshans, M., S. Loeber, and F. Kiefer, *Implications from addiction research towards the understanding and treatment of obesity*. Addict Biol, 2011. **16**(2): p. 189-98.
22. Grosshans, M., et al., *Association of leptin with food cue-induced activation in human reward pathways*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(5): p. 529-37.
23. von der Goltz, C., et al., *Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a link between smoking, appetite and reward*. Psychoneuroendocrinology, 2010. **35**(4): p. 570-7.
24. Sinha, R., *New Findings on Biological Factors Predicting Addiction Relapse Vulnerability*. Current Psychiatry Reports, 2011. **13**(5): p. 398.
25. Sinha, R., *The role of stress in addiction relapse*. Current Psychiatry Reports, 2007. **9**(5): p. 388-395.
26. Wittchen, H.U., M. Zaudig, and T. Fydrich, *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II) [The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I and SCID II)]*. 1997, Göttingen: Hogrefe.
27. Sullivan, J.T., et al., *Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. Br.J Addict, 1989. **84**(11): p. 1353-1357.
28. Scheurich, A., et al., *Reliability and validity of the form 90 interview*. Eur Addict Res., 2005. **11**(1): p. 50-56.
29. Heatherton, T.F., et al., *The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire*. British Journal of Addiction, 1991. **86**(9): p. 1119-1127.
30. Skinner, H.A. and B.A. Allen, *Alcohol dependence syndrome: measurement and validation*. J Abnorm Psychol, 1982. **91**(3): p. 199-209.
31. Annis, H.G., J. M.; Davis, C.S., *Inventory of drinking situations (IDS): User's guide*. 1987, Toronto: Addiction Research Foundation.

32. Hautzinger, M., et al., *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. [Beck Depression Inventory (BDI). Manual.]*. 2 ed. 1995, Bern.
33. Reinert, D.F. and J.P. Allen, *The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research*. Alcohol Clin Exp Res, 2002. **26**(2): p. 272-279.
34. Mann, K. and K. Ackermann, *Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale [The OCDS-G: Psychometric characteristics of the German Version of the Obsessive Compulsive Drinking Scale]*. Sucht, 2000. **46**(2): p. 90-100.
35. Laux, L., et al., *STAI: Das State-Trait Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung [STAI: The State-Trait Anxiety. Theoretical Background and Manual]*. 1981, Weinheim: Beltz.
36. Bonhage, C.E., et al., *Combined eye tracking and fMRI reveals neural basis of linguistic predictions during sentence comprehension*. Cortex, 2015. **68**: p. 33-47.
37. Kang, O.S., et al., *Individual differences in smoking-related cue reactivity in smokers: an eye-tracking and fMRI study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012. **38**(2): p. 285-93.
38. Mogg, K., et al., *Eye movements to smoking-related pictures in smokers: relationship between attentional biases and implicit and explicit measures of stimulus valence*. Addiction, 2003. **98**(6): p. 825-36.
39. Rose, A.K., et al., *Alcohol devaluation has dissociable effects on distinct components of alcohol behaviour*. Psychopharmacology (Berl), 2018.
40. Baschnagel, J.S., *Using mobile eye-tracking to assess attention to smoking cues in a naturalized environment*. Addictive Behaviors, 2013. **38**(12): p. 2837-2840.