

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Physiologische Prädiktoren der Herzfrequenzvariabilität und
frontalen Hirnaktivität für die Rückfallwahrscheinlichkeit bei
chronisch Alkoholabhängigen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Daniel Björn Krause
aus
Köln**

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: PD Dr. G.W. Eschweiler

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Stetter

gewidmet meiner Familie

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Abkürzungsverzeichnis	7
3	Vorbemerkung	9
4	Einleitung	11
4.1	Alkoholabhängigkeit in Deutschland	11
4.2	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit	14
4.3	Therapie der Alkoholabhängigkeit	15
4.4	Vorhersage des Rückfalls durch Prädiktoren	15
4.4.1	Anforderungen an einen idealen Prädiktor	16
4.4.2	Demographische und soziale Faktoren	16
4.4.3	Klinische Faktoren	17
4.4.4	Prämorbide Persönlichkeitseigenschaften	18
4.4.4.1	Aggressivität	18
4.4.4.2	Ängstlichkeit	18
4.4.4.3	Novelty Seeking	18
4.4.4.4	Harm Avoidance	18
4.4.5	Psychiatrische Komorbidität	18
4.4.5.1	Depression	19
4.4.5.2	Persönlichkeitsstörungen	19
4.4.5.3	Kognitive Dysfunktion	19
4.4.6	Gesamtbewertung klinischer und soziodemographischer Faktoren	20
4.4.7	Physiologische Faktoren	21
4.4.7.1	Ereigniskorrelierte Potentiale	21
4.4.7.2	Schlafuntersuchungen	22
4.4.7.3	EEG-Untersuchungen	22
4.4.7.3.1	Interpretation der beobachteten EEG-Veränderungen	23
4.4.7.3.2	EEG-Parameter als Prädiktor?	23

4.4.7.3.3	Autonome Dysbalance als Ursache der EEG-Veränderungen?	24
4.5	Herzfrequenzvariabilität (HFV)	27
4.5.1	Einfluss von Alkohol auf die HFV	27
4.5.2	HFV als Rückfall-Prädiktor?	28
5	Zusammenfassung der Fragestellung	31
5.1	Hauptziele	31
5.2	Nebenziele	32
6	Material und Methoden	33
6.1	Patientenkollektiv	33
6.1.1	Einschlusskriterien	33
6.1.1.1	Zeitraum	33
6.1.1.2	Das ambulant-stationäre Entwöhnungsprogramm der Station B6	33
6.1.1.3	Ermittelte Patienten	33
6.1.2	Ausschlusskriterien	34
6.1.2.1	Übersicht über die Ausschlussgründe	35
6.1.2.2	Körperliche Erkrankungen	36
6.1.2.2.1	Kardiale autonome Neuropathie	36
6.1.2.2.2	Andere schwere körperliche Erkrankungen	37
6.1.2.3	Medikamente	38
6.1.2.3.1	Betablocker	38
6.1.2.3.2	Clomethiazol	38
6.1.2.3.3	Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva	38
6.1.2.3.4	Antiarrhythmika	38
6.1.2.3.5	Sonstige Medikamente	39
6.1.2.4	Psychiatrische Erkrankungen	39
6.1.2.4.1	Depression	39
6.1.2.4.2	Panikstörung	39
6.1.2.4.3	Sonstige psychiatrische Erkrankungen	39
6.1.2.5	Abstinenzdauer zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung	40
6.1.2.6	Technische Ausschlussgründe und Sonstiges	40

6.2	Rückfalldefinition	41
6.3	Datenerhebung und Datenberechnung	42
6.3.1	Soziodemographische und klinische Daten	42
6.3.2	Daten für die EEG- und EKG-Auswertung	43
6.3.3	Aufbereitung und Berechnung der EEG-Daten	43
6.3.4	Aufbereitung und Berechnung der EKG-Daten	46
6.3.4.1	Grundlagen der HFV-Analyse	46
6.3.4.2	Physiologische Bedeutung der Werte	48
6.3.4.3	Auswertung des EKG-Datenmaterials	49
6.4	Statistische Verfahren	52
7	Ergebnisse	53
7.1	Vergleich ein- und ausgeschlossener Patienten bezüglich soziodemographischer und klinischer Daten	53
7.1.1	Geschlechterverteilung	55
7.1.2	Trinkmenge	55
7.1.3	Bewertung beider Gruppen	56
7.2	Rückfall- und Abstinenzergebnisse der Studienpatienten	56
7.2.1	Rückfallquote	56
7.2.2	Abstinenzdauer	56
7.2.3	Geschlechtsunterschiede bezüglich Rückfallquote und erreichten Abstinenzzeiten	60
7.3	Überprüfen der Hypothesen	61
7.3.1	Vorhersage des Rückfalls mittels EEG-Quotienten und HF/LF-Quotient der HFV	61
7.3.2	Korrelation von EEG- mit HFV-Parametern	63
7.4	Prädiktion von Rückfall und Abstinenz für 3 Monate	63
7.5	Weitere Charakteristika der EEG- und HFV-Parameter	64
7.5.1	Korrelation der HFV-Parameter untereinander	64
7.5.2	Korrelation der EEG-Werte untereinander	64

7.5.3	Korrelation von klinischen und soziodemographischen Variablen mit EEG- und HFV-Parametern	64
7.6	Sonstige Unterschiede zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten	65
7.7	Rückfallergebnisse bei ausgeschlossenen Patienten	67
7.7.1	Rückfallergebnisse der Patienten mit Betablockern	69
7.7.2	Rückfallergebnisse der Patienten mit psychiatrischer Komorbidität	71
8	Diskussion	72
8.1	Prädiktion des Rückfalls durch Spektralanalyse des EEGs	73
8.1.1	Ergebnisse	73
8.1.2	Vergleich der Methoden und des Studiendesigns	73
8.1.2.1	Ableitungsbedingungen und Frequenzbänder	73
8.1.2.2	Patienten und Abstinenzzeitraum	74
8.1.2.3	Elektrodenauswahl und Quotientenbildung	77
8.1.2.4	Klassifizierung von Rückfall und Abstinenz	77
8.1.3	Mögliche weitere Einflussfaktoren auf den Abstinenzserfolg	79
8.1.3.1	Einfluss von Anticravingsubstanzen	79
8.1.3.2	Einfluss des Therapieprogramms	80
8.1.3.3	Beobachtungszeitraum	80
8.1.4	Zusammenfassung Rückfallvorhersage durch Spektralanalyse des EEGs	81
8.2	Prädiktion des Rückfalls durch die Herzfrequenzvariabilität (HFV)	83
8.2.1	Ergebnisse	83
8.2.2	Verhältnis von HF und LF als Marker für autonome Balance?	84
8.2.3	Möglicher Einfluss der Methodik	85
8.2.3.1	Ableitungsbedingungen	85
8.2.3.2	Einfluss von Störgrößen auf die HFV	85
8.2.3.3	Einfluss von Störgrößen in der vorliegenden Studie	87
8.2.3.4	Einfluss des umfassten Abstinenzzeitraums	87
8.2.3.5	Weitere mögliche Einflüsse durch die verwendeten Methoden	88
8.2.4	Bewertung der HFV als Rückfallprädiktor	89

8.3	Mögliche Ursachen der in der Literatur beschriebenen EEG-Veränderungen	90
8.4	Nebenfragestellungen und mögliche Konsequenzen für das Therapieprogramm	91
8.4.1	Einfluss von Betablockern auf das Rückfallergebnis	91
8.4.2	Einfluss von psychiatrischer Komorbidität auf das Rückfallergebnis	92
8.4.3	Rückfallzeitpunkte	92
8.4.4	Geschlechterverhältnis	94
8.5	Abschließende Bewertung	95
8.5.1	Mögliches Potential von physiologischen Prädiktoren	95
8.5.2	Nachteile von physiologischen Prädiktoren	96
8.5.3	Rolle von klinischen Variablen	96
8.5.4	Grenzen der Rückfallvorhersage	97
9	Zusammenfassung	98
10	Anhang: Tabellen und weitere Abbildungen	100
11	Literaturverzeichnis	119
12	Danksagung	135
13	Lebenslauf	137

2 Abkürzungsverzeichnis

ASR	Achillessehnenreflex
B6-Programm	Entgiftungs- und Motivationsbehandlung auf der Station B6 der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
BAK	Blutalkoholkonzentration
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BRF	Booklet Version of Rod and Frame Test
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CAN	Kardiale autonome Neuropathie (englisch: cardiac autonomic neuropathy)
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CV	Variationskoeffizient (englisch: coefficient of variation)
Df	Freiheitsgrade (englisch: degrees of freedom)
DSM	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
f.	folgende
ff.	fortfolgende
FFT	Fast Fourier Transformation
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAMD	Hamilton Depression Scale
HF	High Frequency
HFV	Herzfrequenzvariabilität
i.S.	im Sinne
ICD	International Classification of Diseases
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low Frequency
M.	Morbus
MCV	Mittleres Corpusculäres Volumen

MF	Mid Frequency
Mrd.	Milliarden
ms	Millisekunden
N.	Nervus
n.u.	normalized units
Ncl.	Nucleus
Pat.	Patient bzw. Patienten
PCIT	Patterned Cognitive Impairment Test
PNP	Periphere Polyneuropathie
PSR	Patellarsehnenreflex
REM	Rapid Eye Movement
RMSSD	Root Mean Square of Succesive Differences
SD	Standardabweichung (englisch: standard deviation)
STAI	Stait-Trait Anxiety Inventory
TPQ	Tridimensional Personalitiy Questionnaire
UKPP	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
V.a.	Verdacht auf
VLF	Very Low Frequency
z.g.T.	zum größten Teil
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

3 Vorbemerkung

In der vorliegenden Dissertation soll die Eignung von physiologischen Prädiktoren untersucht werden, den möglichen Rückfall von entwöhnten Alkoholikern noch während der stationären Behandlung vorherzusagen. Wie im Nachfolgenden ausgeführt wird, ist die Prävalenzrate der Alkoholabhängigkeit in Deutschland hoch und trotz diverser Therapieoptionen betragen die Rückfallquoten ca. 50%. Eine frühzeitige, zuverlässige Identifikation von Hochrisikopatienten würde gezielte Anschlussmaßnahmen ermöglichen und könnte so dazu beitragen, die Rückfallquoten zu reduzieren.

Es werden bisher untersuchte Risikofaktoren und deren Eignung zur Rückfallprädiktion erörtert. Dabei wird aufgrund bisheriger Ergebnisse in der Literatur den physiologischen Prädiktoren besondere Bedeutung beigemessen und die These aufgestellt, dass eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus prädiktiv für den Rückfall ist. Diese Dysbalance soll in der vorliegenden Studie mittels spektraler Analysen der Aktivität im EEG und der Herzfrequenzvariabilität erfasst werden und so eine frühzeitige Prädiktion eines späteren Rückfalls ermöglichen.

4 Einleitung

4.1 Alkoholabhängigkeit in Deutschland

Der Missbrauch und die Abhängigkeit von Alkohol spielen in der Bundesrepublik Deutschland eine wichtige Rolle. Das Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM) IV unterscheidet zwischen Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit (siehe Tabelle 1 und 2). In einer bundesweiten Studie fanden Bühringer et al. (2000) bei einem bedeutenden Anteil der Bevölkerung ein unter medizinischen Gesichtspunkten relevantes Alkoholkonsumverhalten. In dieser Studie wurde für 2,7 Millionen Bundesbürger ein Alkoholmissbrauch gemäß DSM IV Kriterien angenommen. Bei weiteren 1,6 Millionen nahm man eine Alkoholabhängigkeit gemäß DSM IV an. Bei weiteren 3,2 Millionen wurde ein riskanter Alkoholkonsum angenommen (>20g Alkohol/Tag bei Frauen, >40g Alkohol/Tag bei Männern). Nach dieser Studie ergibt sich also für 6,5 Millionen Bundesbürger ein bedenkliches Konsumverhalten. Da die Studie primär auf der Auswertung von verschickten Fragebögen basierte und somit nur Personen mit festem Wohnsitz und der Fähigkeit und Bereitschaft solche Fragebögen auszufüllen erfasst wurden, wird auch angenommen, dass die wahren Zahlen noch höher liegen (Wienberg, 2002).

Tabelle 1: Definition von Substanzmissbrauch nach DSM IV

<p>Substanzmissbrauch nach DSM IV:</p> <p>A.) Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate manifestierte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Wiederholter Substanzgebrauch, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt. 2.) Wiederholter Substanzgebrauch in Situationen, in denen es auf Grund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann. 3.) Wiederkehrende Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch. 4.) Fortgesetzter Substanzgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkungen der psychotropen Substanz verursacht oder verstärkt werden. <p>B.) Die Symptome haben niemals die Kriterien für Substanzabhängigkeit der jeweiligen Substanzklasse erfüllt.</p> <p>American Psychiatric Association, 1994</p>

Tabelle 2: Definition von Substanzabhängigkeit nach DSM IV

<p>Substanzabhängigkeit nach DSM IV:</p> <p>A.) Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens drei der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate manifestieren, die zu irgend einer Zeit in demselben 12-Monatszeitraum auftreten:</p> <p>1.) Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien: <u>a.)</u> Verlangen nach einer ausgeprägten Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizurufen, <u>b.)</u> deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.</p> <p>2.) Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern. <u>a.)</u> charakteristisches Entzugssymptom der jeweiligen Substanz, <u>b.)</u> dieselbe (oder eine sehr ähnliche Substanz) wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.</p> <p>3.) Die Substanz wird häufig in grösseren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.</p> <p>4.) Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.</p> <p>5.) Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen, sie zu nehmen oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.</p> <p>6.) Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden auf Grund des Substanzmissbrauches aufgegeben oder eingeschränkt.</p> <p>7.) Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde.</p> <p>American Psychiatric Association, 1994</p>

Derartiges Konsumverhalten hat umfangreiche gesundheitliche, soziale und ökonomische Folgen. Eine Vielzahl von Organsystemen wird durch größere Alkoholmengen geschädigt. Neben den „bekanntem“ Problemen wie Leber- und Pankreasschädigung mit Zirrhose und Pankreatitis als Folge (Chari et al., 2002; Bode et al., 2002) und alkoholbedingten Stürzen und Unfällen, begünstigt hoher Alkoholkonsum auch das Auftreten von zahlreichen Krebsformen. Neben dem hepatozellulären Karzinom ist das Auftreten von Karzinomen in fast allen Bereichen des Verdauungstraktes von der Mundhöhle über den Ösophagus bis hin zum Rektum bei Alkoholikern erhöht (Teschke, 2002).

Über 42.000 Menschen sterben jährlich in der Bundesrepublik durch die Folgen des Alkoholkonsums (Bühringer et al., 2000). Das Spektrum reicht von alkoholbedingtem Organversagen über Unfälle bis hin zum alkoholassozierten Suizid (Überblick über die Todesursachen bei (Rehm, 2002)).

Psychiatrisch-neurologische Folgen umfassen neben alkoholbedingter Polyneuropathie und dem Wernicke-Korsakow-Syndrom die Entzugsfolgen und -komplikationen wie Delirium tremens und Entzugskrämpfe (Singer und Teysen, 2001; Gass und Hennerici,

2002; Soyka, 2002a; Soyka, 2002b). Die Entzugsfolgen können sich schon nach wenigen Tagen Abstinenz zeigen (Tölle und Windgassen, 2003) und damit bei stationär aufgenommenen Patienten in allen Fachrichtungen der Medizin relevant werden.

Die oft mit Alkoholabhängigkeit verbundenen Ernährungsgewohnheiten sind ebenfalls gesundheitsgefährdend. Der hohe Energiegehalt des Alkohols kann zu deutlicher Adipositas führen. Bei Alkoholikern mit ausgeprägter Abhängigkeit, die ihren Energiebedarf fast ausschließlich über Alkohol decken, kann die Alkoholabhängigkeit zu Mangelernährung führen, die wiederum zu einer ganzen Reihe von weiteren Erkrankungen führen oder beitragen kann (Suter, 2002).

Hoher Alkoholkonsum führt daher zu einer Vielzahl von medizinischen Problemen. Entsprechend haben Alkoholiker im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine hohe Morbidität (Rehm, 2002). 1999 wurde die Entlassdiagnose Alkoholabhängigkeit allein bei männlichen stationären Patienten über 130.000 Mal gestellt und liegt damit in dieser Gruppe auf Platz 5 aller Entlassdiagnosen (Statistisches Bundesamt Deutschland, 1999). Im Bundesland Berlin war 1997 Alkoholabhängigkeit sogar die zweithäufigste Krankenhausdiagnose bei männlichen Patienten (Statistisches Landesamt Berlin, 1999). In psychiatrischen Landeskliniken stellen Alkoholiker die größte Patientengruppe mit einem Anteil von 30% bis zu 40% (Laux, 2001).

Diese Zahlen verdeutlichen die enormen Kosten, die dem Gesundheitssystem und damit der Allgemeinheit durch die Alkoholabhängigkeit entstehen. Die durch Alkoholismus entstehenden volkswirtschaftlichen Kosten (durch Arbeitsausfälle, Sozialleistungen und medizinische Behandlungen) werden auf 20 bis 40 Mrd. Euro pro Jahr geschätzt (Singer und Teysen, 2001; Hüllinghorst, 2002).

Dabei ist zu betonen, dass die schädlichen Auswirkungen nicht nur auf die Abhängigen selbst beschränkt bleiben. Freunde, Arbeitskollegen und Familienmitglieder, insbesondere Kinder von Abhängigen, haben z.T. massiv unter deren Abhängigkeit zu leiden (Tölle, 2001; Laux, 2001).

Die hohe Anzahl an Betroffenen mit den entsprechenden Folgekosten verdeutlicht neben der Notwendigkeit einer Prävention auch den Bedarf an effektiven Therapien.

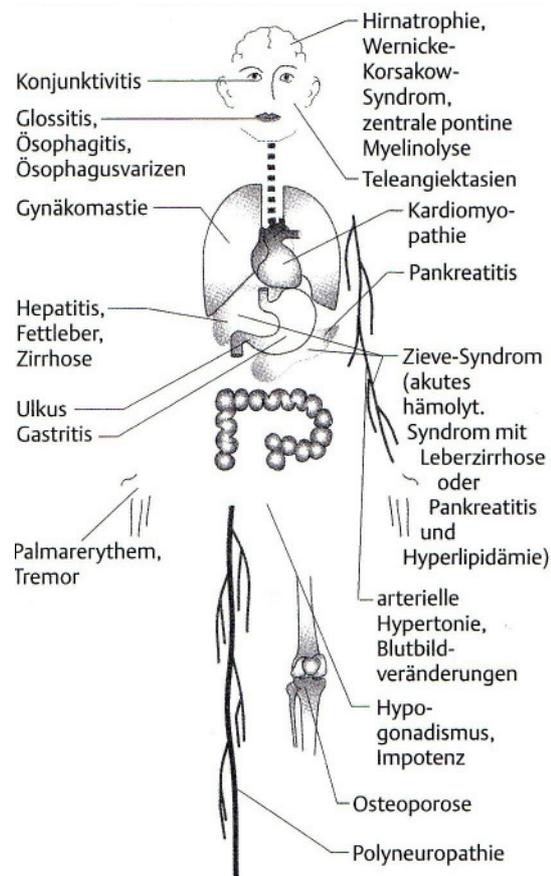


Abbildung 1: Mögliche organische Folgeerkrankungen der Alkoholabhängigkeit. (Aus (Laux, 2001))

4.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit

Viel Forschungsaufwand wurde betrieben, um herauszufinden, warum manche Menschen abhängig werden, während andere ein Leben lang einen kontrollierten Konsum betreiben können. Allgemein anerkannt ist heute, dass es bei der Alkoholabhängigkeit eine starke erbliche Komponente gibt. Dies wurde durch Adoptions- und Zwillingsstudien belegt. Kinder von Alkoholabhängigen haben ein deutlich erhöhtes Risiko abhängig zu werden (Schuckit, 1996; Agarwal-Kozlowski und Agarwal D.P., 2002). Auch andere Faktoren wie der kulturell-religiöse Hintergrund, bestimmte Berufsgruppen, das Trinkverhalten der peer-group und ähnliches haben sich als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit herausgestellt (Feuerlein, 2002).

Diese Risikofaktoren sagen jedoch nicht automatisch auch etwas über den Therapieerfolg bei Alkoholikern aus. Kinder von Alkoholikern müssen nicht zwangsläufig lebenslang aktive Trinker sein. Die peer-group, die in früheren Lebensjahren zum steigenden Alkoholkonsum beigetragen hat, existiert u.U. zum Zeitpunkt der Therapie schon nicht mehr. Risikofaktoren für eine Abhängigkeitsentwicklung müssen deshalb von Risikofaktoren für einen Rückfall (nach erfolgter Therapie) getrennt werden.

4.3 Therapie der Alkoholabhängigkeit

Mittlerweile existieren zahlreiche Ansätze zur Therapie der Alkoholabhängigkeit. Das Spektrum reicht von Selbsthilfegruppen und Interventionen des Hausarztes über ambulante Entgiftungsprogramme bis hin zu mehrmonatigen stationären Entwöhnungs- und Motivationsprogrammen (Mann, 2002).

In Deutschland werden mittlerweile bei stationären Entwöhnungsbehandlungen Abstinenzquoten innerhalb eines Jahres von ca. 50% berichtet (Mann und Stetter, 2002). Die Psychiatrische Universitätsklinik Tübingen bietet eine als Tübinger Modell bekannte stationär-ambulante Kombinationsbehandlung auf der Station B6 (B6-Programm) an. Die Behandlung besteht aus einem sechswöchigen stationären Aufenthalt und einem nachfolgendem einjährigen ambulanten Teil. Das Tübinger Modell hat vergleichsweise gute Abstinenzquoten von 50 bis 60% (Mann und Batra 1993, Mundle 1998). Das bedeutet allerdings, dass immer noch 40 bis 50% der Patienten rückfällig werden.

4.4 Vorhersage des Rückfalls durch Prädiktoren

In Anbetracht der immer noch beträchtlichen Rückfallquoten der zur Verfügung stehenden Therapien ist die Identifikation von Faktoren anzustreben, die in der Lage sind, einen Rückfall frühzeitig vorherzusagen. Eine Identifikation besonders gefährdeter Patienten noch während der stationären Behandlung würde es ermöglichen, für diese Patientengruppe gezielt besondere Anschlussmaßnahmen zu treffen, um dem erhöhten Risiko Rechnung zu tragen. Denkbar wären unter anderem eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes, intensivere ambulante Nachbetreuung, zusätzliche Einzeltherapien und der Einsatz von Anticravingsubstanzen wie z.B. Acamprosat. So ließe sich die Rückfallquote verringern bei einem gleichzeitig schonenden Umgang mit

den begrenzten und knapper werdenden Ressourcen. Ein Ziel der vorliegenden Studie ist es, solche Prädiktoren zu identifizieren.

4.4.1 Anforderungen an einen idealen Prädiktor

Ein idealer Prädiktor ist bei möglichst allen Patienten anwendbar. Für einen breiten Routineeinsatz sind einfach und schnell anzuwendende, möglichst nicht-invasive Verfahren anzustreben, die geringe Anforderungen an die Ausstattung der Therapieeinrichtung wie auch an die Compliance der Patienten stellen und nach Möglichkeit weitgehend vom Untersucher unabhängige und quantifizierbare Ergebnisse liefern. Um bei immer knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitswesen eine optimale Mittelverteilung zu ermöglichen, sind eine hohe Sensitivität bei hoher Spezifität und eine kostengünstige Durchführung zu fordern. Idealerweise lassen sich diese Verfahren ohne gegenseitige Wechselwirkungen auch mehrmals hintereinander anwenden und erlauben so aktuelle Einschätzungen des Gefährungsgrades eines Patienten über den Therapie- und Abstinenzverlauf.

Eine Vielzahl von Studien hat bereits diverse Variablen auf ihre Prädiktorqualitäten untersucht und kam zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

4.4.2 Demographische und soziale Faktoren

In mehreren Studien wurde untersucht, inwieweit soziodemographische Faktoren den Therapieerfolg vorhersagen können.

Der **Familienstand** alleine war in den meisten Studien nicht geeignet, Abstinente und Rückfällige zu trennen (Gillin et al., 1994; Craig et al., 1997). Wohl waren aber Angaben wie das Zusammenleben mit Anderen oder das Vorhandensein enger Freunde mit einem besseren Therapieerfolg verbunden (Goldbeck et al., 1997; Nielsen et al., 2000).

Die **Beschäftigungssituation** war in mehreren Studien ohne signifikanten Einfluss (Booth et al., 1991; Gillin et al., 1994; Craig et al., 1997).

Über den Einfluss des **Patientenalters** wurden ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse berichtet: In manchen Studien zeigte das Alter keinen Einfluss (Booth et al., 1991; Gillin et al., 1994; Goldbeck et al., 1997). In anderen Studien erzielten ältere Patienten den

besseren Therapieerfolg (Ornstein und Cherepon, 1985). Bei Polysubstanzabhängigkeit hatten Jüngere besseren Erfolg i.S. einer Abstinenz (Callaghan und Cunningham, 2002). Auch das **Geschlecht** ist in den meisten Studien nicht für den Abstinenzserfolg entscheidend gewesen (Callaghan und Cunningham, 2002; Smolka und Mann, 2002). Der **Bildungsstand** (in Ausbildungsjahren) war ebenfalls in mehreren Studien ohne signifikanten Einfluss auf die Abstinenzergebnisse (Booth et al., 1991; Craig et al., 1997).

Insgesamt waren die Vorhersageergebnisse der soziodemographischen Variablen nicht überzeugend.

4.4.3 Klinische Faktoren

Klinische Faktoren zeigten teilweise höhere prädiktive Werte.

Das **Alter, in dem ein regelmäßiger Konsum begonnen** wurde, war teilweise geeignet, den Rückfall vorherzusagen (Goldbeck et al., 1997). In anderen Studien konnte dieses Ergebnis dagegen nicht in allen Gruppen bestätigt werden (Gillin et al., 1994) oder zeigte gar keinen Einfluss (Craig et al., 1997).

Die **bisherige Abhängigkeitsdauer** war teils geeignet den Rückfall vorherzusagen (Booth et al., 1991), teils nicht (Gillin et al., 1994). Die **Trinkmenge** war in manchen Studien signifikant unterschiedlich zwischen Rückfälligen und Abstinenten (Booth et al., 1991), in anderen Studien hingegen nicht (Gillin et al., 1994; Goldbeck et al., 1997).

Die **Anzahl an (erfolglosen) vorherigen Therapien** war in mehreren Studien ein negativer Prädiktor (Glenn und Parsons, 1991; Booth et al., 1991; Winterer et al., 1998), aber wiederum konnte dieses Ergebnis nicht in allen Studien bestätigt werden (Goldbeck et al., 1997; Callaghan und Cunningham, 2002).

4.4.4 Prämorbidie Persönlichkeitseigenschaften

Bestimmte Persönlichkeitseigenschaften wurden ebenfalls auf ihren Einfluss auf die Abstinenzfolge untersucht.

4.4.4.1 *Aggressivität*

Aggressivität (Freiburger Persönlichkeits Inventar, Aggressivitäts-Subskala) war zwar mit einem frühen Beginn des Konsums assoziiert, aber nicht in der Lage, zwischen Rückfälligen und Abstinentern zu unterscheiden (Mann et al., 1998).

4.4.4.2 *Ängstlichkeit*

Willinger et al. fanden signifikante Unterschiede bezüglich des Scores im State-Trait Anxiety Inventory zwischen Rückfälligen und Abstinentern. Rückfällige hatten einen signifikant höheren Score als die abstinenten Patienten (Willinger et al., 2002). Wieviel Prozent der Patienten aufgrund dieses Unterschiedes richtig klassifiziert werden konnten, wurde jedoch nicht berichtet.

4.4.4.3 *Novelty Seeking*

Ein hoher Score auf der Skala Novelty Seeking des Tridimensional Personality Questionnaire war in mehreren Studien ein Prädiktor für den Rückfall, allerdings jeweils nur bei männlichen Patienten (Meszaros et al., 1999; Janowsky et al., 2001; Willinger et al., 2002).

4.4.4.4 *Harm Avoidance*

Ein niedriger Score auf der Skala Harm Avoidance des Tridimensional Personality Questionnaire war bei Frauen mit einer höheren Rückfallquote assoziiert (Willinger et al., 2002).

4.4.5 Psychiatrische Komorbidität

Die Rolle der psychiatrischen Komorbidität ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Beschrieben worden sind vor allem höhere Rückfallquoten bei Depression, bei antisozialer Persönlichkeitsstörung und bei Polysubstanzabhängigkeit (Rounsaville et al., 1987; Jung, 1996; Modesto-Lowe und Kranzler, 1999).

4.4.5.1 *Depression*

Glenn und Parsons beschrieben depressive Verstimmung, mit dem Beck Depression Inventory ermittelt, als Prädiktor für einen Rückfall (Glenn und Parsons, 1991).

Hingegen berichteten Greenfield et al. zwar eine kürzere Dauer bis zum Rückfall bei depressiven Patienten, stellten aber auch fest, dass die alleinige Erfassung depressiver Symptome über das Beck Depression Inventory keine signifikanten Unterschiede zeigen konnte (Greenfield et al., 1998). In anderen Studien war das Vorliegen einer Depression nach der Hamilton Depression Scale nicht geeignet, einen Rückfall vorherzusagen (Booth et al., 1991; Gillin et al., 1994). Rounsaville et al. beschrieben für Frauen sogar einen protektiven Effekt einer Depression (DSM III – major depression) bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Rounsaville et al., 1987).

4.4.5.2 *Persönlichkeitsstörungen*

Immer wieder wurde das Vorliegen einer **antisozialen Persönlichkeitsstörung** als Risikofaktor für einen Rückfall beschrieben (Schuckit, 1985; Kranzler et al., 1996). Andere Studien hingegen fanden keinerlei Einfluss auf das Rückfallverhalten (Booth et al., 1991; Powell et al., 1992).

Andere Persönlichkeitsstörungen. Eine neuere Studie, die ausschließlich Alkoholiker untersuchte, fand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Alkoholikern mit und ohne Persönlichkeitsstörung bezüglich der Rückfallquote (Bottlender et al., 2003).

4.4.5.3 *Kognitive Dysfunktion*

Auch das Vorliegen einer kognitiven Dysfunktion (Digit Symbol Subtest des Wechsler Adult Intelligence Test) wurde als Risikofaktor für einen Rückfall beschrieben (Allsop et al., 2000). Bezüglich des Rückfalls innerhalb von 6 Monaten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinente. Abott und Gregson fanden ebenfalls signifikante Unterschiede in der kognitiven Funktion zwischen später Rückfälligen und Abstinente (erfasst mit Patterned Cognitive Impairment Test (PCIT) und Booklet Version of Rod and Frame Test (BRF), 5 bis 6 Wochen nach Beginn des Entwöhnungsprogramms). Aber auch zusammen mit anderen klinischen und

soziodemographischen Variablen konnten maximal 64% der gesamten Fälle korrekt klassifiziert werden (Abbott und Gregson, 1981).

4.4.6 Gesamtbewertung klinischer und soziodemographischer Faktoren

Die bisherigen Ergebnisse soziodemographischer und klinischer Faktoren sind teilweise widersprüchlich und bezüglich der Vorhersageergebnisse eher enttäuschend. Unter den klinischen und soziodemographischen Variablen hat sich bisher kein konsistenter Faktor herausgestellt, der in der Lage ist, einen individuellen Rückfall zuverlässig vorherzusagen (Winterer et al., 1998). Zwar fanden sich bei einer Vielzahl von Variablen signifikante Unterschiede in einzelnen Studien; dieser Umstand ermöglicht es jedoch noch nicht, eine individuelle Risikoeinschätzung für einzelne Patienten zu treffen. Werden z.B., wie in der zuvor erwähnten Studie zur kognitiven Dysfunktion, nur 64% der Patienten richtig klassifiziert, ist für einen individuellen Patienten eine zuverlässige Risikoeinschätzung anhand der Testergebnisse nicht möglich.

Ein Teil der widersprüchlichen Ergebnisse kann sicherlich auf Unterschiede in den untersuchten Populationen, Therapien und den Rückfall- und Diagnosekriterien zurückgeführt werden. Die bisher aufgeführten Variablen bergen aber auch grundsätzliche Probleme. Die Erfassung klinischer und soziodemographischer Variablen ist meist von der Selbstauskunft des Patienten abhängig. Es ist erstens fraglich, ob in allen Fällen die Einzelheiten der Trinkgewohnheiten dem Patienten noch exakt erinnerlich sind. Zweitens ist es fraglich, ob diese immer wahrheitsgemäß mitgeteilt werden oder aus Scham bzw. wegen vermeintlicher sozialer Erwünschtheit „geschönt“ dargestellt werden (Mundle, 1998).

Bei der Erfassung psychiatrischer Begleiterkrankungen ist man ebenfalls auf die Compliance und auf wahrheitsgemäße Angaben des Patienten angewiesen. Zudem können Alkoholabhängige im Entzug zahlreiche Symptome der Angststörung oder einer Depression entwickeln, so dass die Diagnosestellung im Rahmen einer Entzugsbehandlung nur eingeschränkt zu verwerten ist (Jung, 1996). Auch zeigen Alkoholiker eine Vielzahl von antisozialen Verhaltensweisen und vice versa, so dass die Abgrenzung von antisozialer Persönlichkeit und Alkoholabhängigkeit mit frühem Beginn schwierig ist (Jung, 1996).

Die Möglichkeit, objektiv messbare Marker, welche nicht von der Zuverlässigkeit der Patientenaussagen abhängen, zur Verfügung zu haben, würde die Abschätzung des Rückfallrisikos vereinfachen und verbessern und so die ressourcenschonende Planung von sekundären Präventionsmaßnahmen ermöglichen (Bauer, 2001).

4.4.7 Physiologische Faktoren

Diese oben erwähnten Anforderungen könnten physiologische Prädiktoren erfüllen. Bei EEG-, EKG-, Potential- oder Schlafuntersuchungen lassen sich zahlreiche vegetative Größen objektiv messen, quantifizieren und vergleichen.

Insbesondere die Balance von sympathischem und parasympathischem Nervensystem könnte entscheidend für das Wohlbefinden und damit letztendlich auch für die Abstinenzfähigkeit bzw. das Rückfallrisiko von Alkoholikern sein. Diese Balance kann über Spektralanalysen des EEGs und der Herzfrequenzvariabilität (HFV) im EKG erfasst werden.

4.4.7.1 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale sind Ausdruck von hirnelektrischen Prozessen, die mit zeitlicher Koppelung vor oder nach bestimmten Ereignissen auftreten. Ein gut untersuchtes ereigniskorreliertes Potential ist die P300, die mit einer Latenz von ca. 300 ms nach unerwarteten, aufgabenrelevanten Stimuli in einer Stimulusreihe, aber auch im Rahmen anderer Paradigmen zur Darstellung kommt. Sie wird als Ausdruck inhibitorischer kortikaler Prozesse interpretiert (Hegerl, 1998). Bei Alkoholabhängigen und auch bei ihren Verwandten wurde eine Verminderung der P300 im Vergleich zu nicht abhängigen Kontrollen festgestellt und als Vulnerabilitätsmarker für eine Alkoholabhängigkeit gedeutet (van der Stelt, 1999; Justus et al., 2001; Enoch et al., 2001; Hesselbrock et al., 2001). In einer Studie (Glenn et al., 1993) wurden die ereigniskorrelierten Potentiale bei rückfälligen und abstinenten Alkoholikern untersucht. Es fanden sich signifikante Unterschiede in mehreren ereigniskorrelierten Potentialen zwischen den beiden Gruppen, unter anderem in der frühen Komponente der P300. Mit einer Diskriminanzanalyse ließen sich bei einer Sensitivität von 61% und Spezifität von 65% insgesamt 63% der Fälle korrekt vorhersagen (Glenn et al., 1993).

4.4.7.2 *Schlafuntersuchungen*

Physiologische Parameter wie Schlafpolygraphien zeigten höhere prädiktive Werte. So fanden Gann et al. signifikante Unterschiede im REM-Druck (Kombination aus REM-Latenz, Anteil REM-Schlaf und REM-Dichte) zwischen Abstinenten und Rückfälligen und konnten damit 70% der Fälle korrekt klassifizieren (Gann et al., 2001). Gillin gelang es anhand des REM-Drucks 76% bis 82% der untersuchten Patienten richtig zu klassifizieren (Gillin et al., 1994).

Untersuchungen wie die Polysomnographie sind jedoch aufwendig und damit auch teuer. So verbrachten z.B. die Patienten in beiden Studien drei aufeinander folgende Nächte im Schlaflabor, um eine Adaption an die neue Umgebung zu ermöglichen. Die entsprechenden Schlaflabore sind zudem nicht in jeder Therapieeinrichtung verfügbar. Damit ist die Polysomnographie für den breiten Routineeinsatz weniger geeignet.

4.4.7.3 *EEG-Untersuchungen*

Im Gegensatz dazu ist die EEG-Ableitung mittlerweile eine fast überall verfügbare Routineuntersuchung. Spektralanalysen sind mit den meisten digitalen EEG-Geräten direkt oder durch den Einsatz zusätzlicher Software ohne großen Zeitaufwand möglich.

Schon früh wurden auffällig niedergespannte EEGs bei Alkoholikern beschrieben, wenn auch zunächst nicht auf Prädiktorqualitäten untersucht (vergleiche (Gallinat und Hergerl, 1998)).

Mittlerweile wurden mehrere unterschiedliche Ruhe-EEG Typen beschrieben, die gehäuft bei Alkoholikern und deren direkten Verwandten zu finden sind. Am häufigsten wurde eine Zunahme der Beta-Aktivität beschrieben (Bauer, 1994), oft mit gleichzeitiger Reduzierung im Bereich der Alpha-Aktivität (Ehlers und Schuckit, 1991; Rangaswamy et al., 2002). Allerdings wurde vereinzelt auch eine erhöhte Alpha-Aktivität (Ehlers und Phillips, 2003) sowie erhöhte Theta-Aktivität beschrieben (Pollock et al., 1992; Rangaswamy et al., 2003).

In Schlaf-EEGs zeigte sich bei Alkoholikern in einem Entwöhnungsprogramm (mindestens 14 Tage abstinent) weniger Delta-Aktivität sowie eine Verringerung der gesamten spektralen Power (Irwin et al., 2000).

4.4.7.3.1 Interpretation der beobachteten EEG-Veränderungen

Die beobachteten EEG-Auffälligkeiten bei Alkoholikern sind unterschiedlich interpretiert worden.

Ein Großteil der Studien wurde erst nach dem akuten Entzug durchgeführt, so dass deren Ergebnisse nicht durch akute Entzugsreaktionen erklärt werden können. In der oben erwähnten Studie von Pollock et al. zeigten sich die im Thetabereich beschriebenen EEG-Veränderungen noch nach 5 Jahren Abstinenz.

Unklar bleibt weiterhin, ob die gefundenen Auffälligkeiten die Folge jahrelangen Konsums (sogenannte state-marker) sind oder, zumindest zum Teil, vererbare Eigenschaften, die schon vor Beginn des Konsums bestehen und zur Abhängigkeit prädisponieren (trait-marker).

Rangaswamy et al. untersuchten die EEGs von mehr als 300 Alkoholikern und fanden im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöhte Betapower. Diese Powerwerte zeigten dabei keinerlei Abhängigkeit von Alter oder Trinkgewohnheiten der Patienten (Rangaswamy et al., 2002). Finn und Justus konnten zeigen, dass die Angehörigen von Alkoholabhängigen im Vergleich zu Kontrollpersonen mehr frontale Beta- und weniger Alphapower hatten (Finn und Justus, 1999). Zwei Gruppen (Gabrielli et al., 1982; Pollock et al., 1995) fanden ein gehäuftes Auftreten von schneller Beta-Aktivität bei Verwandten von Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen mit negativer Familienanamnese. Die Unabhängigkeit von den Trinkgewohnheiten und das Auftreten bei Verwandten von Alkoholikern sprechen dafür, dass diese EEG-Veränderungen eher prädisponierende Risikofaktoren (trait-marker) als Folgen des Konsums (state-marker) sind.

4.4.7.3.2 EEG-Parameter als Prädiktor?

Ohne diese Frage letztendlich zu beantworten, wurde in wenigen Studien untersucht, ob EEG-Veränderungen bei Alkoholikern zur Prädiktion eines möglichen Rückfalls nach einer Therapie geeignet sind.

Bauer konnte bei Patienten mit Polysubstanz-Abhängigkeit zeigen, dass schnelle Betapower im EEG später Rückfällige von Abstinenten mit einer Spezifität von 85% bei einer Sensitivität von 61% trennte (Bauer, 2001).

In einer weiteren Ruhe-EEG-Studie (Winterer et al., 1998) wurden bei Alkoholikern die spektralen Parameter des EEGs über dem Frontalkortex als Prädiktor für einen Rückfall untersucht. Mithilfe einer Diskriminanzanalyse wurde immerhin eine Sensitivität von 70% bei einer Spezifität von 88% bezüglich eines Rückfalls nach drei Monaten anhand von fünf EEG Variablen erzielt. So zeigten Rückfällige im Vergleich zu Abstinente:

- weniger frontocentrale Alpha-Aktivität
- weniger links-frontale relative Theta-Aktivität
- höhere links-frontale Korrelationsdimension D2 (fraktaler Parameter)
- vermehrte links-temporale relative Beta3-Power
- vermehrte links-frontale relative Beta3-Power

Wurden diese Daten in ein neuronales Netz eingegeben, erhöhte sich die Sensitivität auf 92% bei einer zufriedenstellenden Spezifität von 74%.

In den beiden erwähnten EEG-Studien wurde der den beobachteten Veränderungen zugrunde liegende pathophysiologische Zusammenhang nicht abschließend geklärt und mit einer frontalen Dysbalance umschrieben.

4.4.7.3.3 Autonome Dysbalance als Ursache der EEG-Veränderungen?

Die bisher beobachteten EEG-Veränderungen könnten durch eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i.S eines erhöhten Sympathikus erklärt werden.

Betrachtet man die physiologische Bedeutung des EEGs, ist der Alpha-Rhythmus bei den meisten Individuen während des entspannten Wachseins vorherrschend, wohingegen Betawellen primär im angespannten Wachzustand auftreten (Gallinat und Hergerl, 1998). Eine Zunahme der Betapower, insbesondere im Vergleich zur Alphapower, deutet auf eine Dysbalance im Exzitations-Inhibitions-System des Kortex im Sinne einer Exzitation des ZNS (Rangaswamy et al., 2002).

Eine neuere Studie (Saletu-Zyhlarz et al., 2004) fand ebenfalls erhöhte Betapower im EEG bei später rückfälligen Alkoholikern und führte dies auf ein erhöhtes Erregungsniveau des ZNS zurück. Dieses erhöhte Erregungsniveau könnte auf einen erhöhten Sympathikotonus zurückzuführen sein, der letztendlich entscheidend für einen Rückfall sein könnte.

Auch die Ergebnisse der erwähnten Schlafuntersuchungen (siehe Schlafuntersuchungen, S.22) ließen sich durch einen erhöhten Sympathikotonus als Ursache erklären. Der REM-Schlaf zeichnet sich durch einen hohen Sympathikotonus aus, während der nonREM-Schlaf einen höheren Parasympathikotonus aufweist (Monti et al., 2002; Charloux et al., 2002; Versace et al., 2003). Eben diese REM-Phasen mit relativ hohem Sympathikotonus waren ein negativer Prädiktor hinsichtlich des Rückfalles.

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, die guten Prädiktionswerte der EEG-Studien an einem Tübinger Patientenkollektiv zu reproduzieren. Darüber hinaus soll als neuer physiologischer Parameter die Herzfrequenzvariabilität (HFV) auf Prädiktorqualitäten untersucht werden. Wie nachfolgend ausgeführt wird, erlaubt die Analyse der HFV eine Beurteilung von Sympathikus- und Parasympathikusaktivität. Es wird erwartet, dass die rückfälligen Patienten neben einem hohen Anteil schneller Betapower im EEG auch einen erhöhten Sympathikotonus in der HFV-Analyse zeigen und diese Werte miteinander korrelieren. Damit stünde mit der HFV nicht nur ein neuer physiologischer Prädiktor zur Verfügung, sondern die bisher beobachteten EEG-Veränderungen ließen sich auf einen im Verhältnis erhöhten Sympathikotonus als Ursache zurückführen.

Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt in einem stark vereinfachten Schema, wie das autonome Nervensystem mit Sympathikus und Parasympathikus die Innervation des Herzens und den zerebralen Kortex beeinflusst.

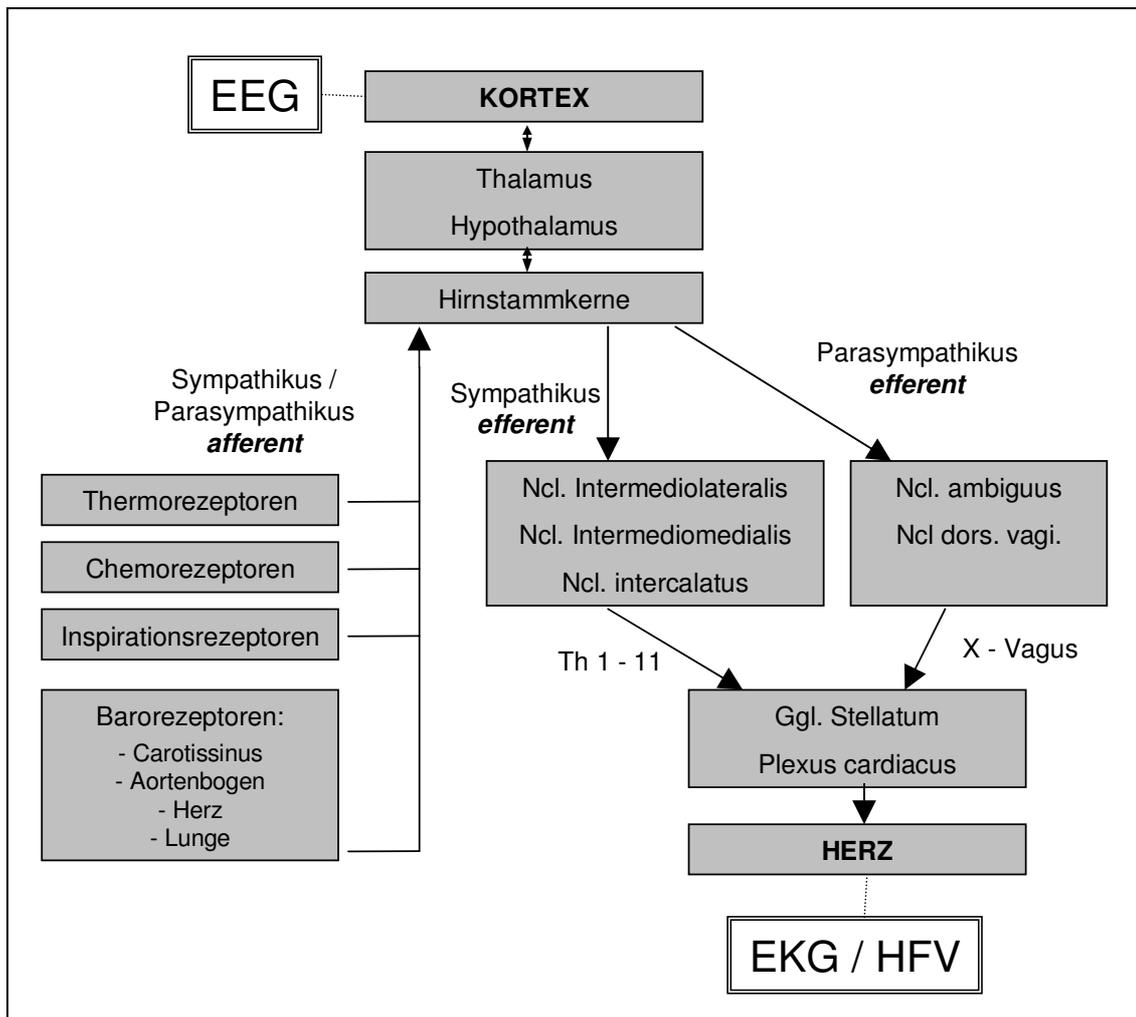


Abbildung 2: Einfluss des autonomen Nervensystems von Sympathikus und Parasympathikus auf die Innervation des Herzens und den zerebralen Kortex. Modifiziert nach Rechlin 1998.

4.5 Herzfrequenzvariabilität (HFV)

Die HFV beschreibt, wie der Name schon sagt, die Variabilität der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz ändert sich ständig. Nicht nur beim Wechsel von Ruhe zu Belastung und umgekehrt sondern auch im völligem Ruhezustand variiert sie in bestimmten Grenzen. Bekannt ist z.B. die respiratorische Arrhythmie: bei der Inspiration nimmt die Herzfrequenz zu und bei der Expiration ab (Kuschinsky, 1999).

Im EKG zeigt sich diese Variabilität durch unterschiedlich lange Intervalle zwischen den R-Zacken, den RR-Intervallen. Diese Unterschiede lassen sich mit mehreren Methoden erfassen (Details siehe Material und Methoden, S. 46).

Unter anderem kann die Herzfrequenzvariabilität spektralanalytisch untersucht werden. Dabei unterscheidet man verschiedene Frequenzbänder. Es gibt sympathisch kontrollierte Frequenzbereiche (Low Frequency (LF)) und parasympathisch kontrollierte Frequenzbereiche (High Frequency (HF)). Das Verhältnis dieser Frequenzbereiche zueinander liefert Hinweise auf das Verhältnis von Sympathikus zu Parasympathikus (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Malliani et al., 1997; Evans et al., 2001).

Eine erhöhte vegetative Erregbarkeit i.S. eines hohen Sympathikotonus würde sich demnach in einem niedrigen HF- und einem hohen LF-Anteil und damit in einem entsprechend erniedrigten HF/LF-Quotienten zeigen.

Eine Verminderung von parasympathisch kontrollierten HFV-Parametern wie der HF-Power oder des HF/LF-Powerquotienten, die über den akuten Entzug hinaus persistiert, könnte Zeichen einer mangelnden Fähigkeit sein sich zu entspannen bzw. eine persistierende vegetative Übererregbarkeit anzuzeigen, die ein negativer Prädiktor für einen Rückfall sein könnte.

4.5.1 Einfluss von Alkohol auf die HFV

Alkoholiker zeigen im akuten Entzug eine nervale Hypererregbarkeit einhergehend mit Unruhe, Schlafstörungen, Tremor und weiteren vegetativen Symptomen (Laux, 2001). Entsprechend waren in Untersuchungen der HFV bei kurzzeitig abstinenten Alkoholikern die parasympathisch kontrollierten HFV-Parameter vermindert bei gleichzeitiger Erhöhung der sympathisch kontrollierten. Jedoch zeigte sich eine

Normalisierung dieser Parameter innerhalb von 7 Tagen sowohl nach Therapie mit Acamprosat (Agelink et al., 1998a) wie auch ohne Medikation (Weise et al., 1985).

Studien über vegetative Veränderungen während des akuten Alkoholkonsums bei Freiwilligen zeigten eine Reduzierung der HFV (Weise et al., 1986; Gonzalez-Gonzalez et al., 1992). Spektralanalytische Untersuchungen zeigten hingegen nach Alkoholaufnahme eine Reduzierung der LF-Power und eine Zunahme der HF-Power, entsprechend einer Zunahme des Parasympathikotonus (Flanagan et al., 2002).

Rajan berichtete, dass Alkoholabhängige im Vergleich zu Gesunden eine Erhöhung der HFV beim Präsentieren von alkoholassoziierten Reizen aufwiesen (Zunahme von CV, LF und VLF) (Rajan et al., 1998). Auch Injalldsson berichtete von einer Zunahme bestimmter HFV-Parameter, wenn abstinenten Alkoholiker alkoholassoziierten Reizen ausgesetzt waren (Ingjalldsson et al., 2003). Diese parasymphatische Reaktion deutet auf eine Antizipation der alkoholassoziierten Wirkung hin.

4.5.2 HFV als Rückfall-Prädiktor?

Studien, die die HFV bezüglich einer Prädiktion des Rückfalls bei abstinenten Alkoholikern untersucht haben, sind dem Verfasser nicht bekannt. Aus folgenden Gründen wird angenommen, dass ein niedriger HF/LF-Quotient ein Prädiktor für den Rückfall ist:

Wie schon weiter oben erwähnt, wird postuliert, dass eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i.S. eines erhöhten Sympathikotonus prädiktiv für den Rückfall ist. Die erhöhte Betapower in EEG-Studien, wie auch der erhöhte REM-Druck in der Polysomnographie bei später Rückfälligen deutet auf diese Dysbalance, die sich in der HFV in einem erniedrigten HF/LF-Quotienten zeigen würde.

Weitere Schlafstudien, die die HFV mit untersucht haben, zeigten im REM-Schlaf einen hohen Anteil (sympathisch kontrollierter) LF-Power und im nonREM-Schlaf einen hohen Anteil (parasymphatisch kontrollierter) HF-Power (Berlad, I et al., 1993; Trinder et al., 2001; Crasset et al., 2001). Die REM-Phasen, die für den Rückfall prädiktiv waren, zeigen also in der HFV-Analyse einen hohen sympathisch kontrollierten LF-Anteil.

Zusammenfassend wird postuliert, dass Patienten mit erniedrigtem HF/LF-Quotienten ein erhöhtes Rückfallrisiko haben. Dies würde einem erhöhten Sympathikotonus

entsprechen und wäre vereinbar mit einem hohen Erregungsniveau, einhergehend mit subjektivem Unwohlsein und erhöhtem Trinkdruck. Dies würde sich auch mit den Ergebnissen der oben erwähnte Schlafuntersuchungen decken (siehe S. 22) und könnte mit der im EEG feststellbaren frontalen Dysbalance i.S. einer erhöhten Betapower einhergehen bzw. diese mit bedingen.

Die Messung der HFV und die Spektralanalyse des EEG lassen sich schnell, nicht-invasiv und ggf. mehrmals durchführen, stellen geringe Anforderungen an die Compliance des Patienten und liefern vom Untersucher unabhängige, quantifizierbare Ergebnisse und kommen diesbezüglich den Anforderungen an einen „idealen“ Prädiktor nahe.

5 Zusammenfassung der Fragestellung

5.1 Hauptziele

Ziel der vorliegenden Studie ist es, mittels spektraler Analysen von EEG und HFV im EKG von abstinenten Alkoholpatienten des Tübinger B6-Programmes bereits während der stationären Phase einen möglichen Rückfall im anschließenden ambulanten Teil vorherzusagen. Es wird postuliert, dass eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i. S. eines erhöhten Sympathikotonus entscheidend für einen Rückfall sein könnte. Diese Dysbalance sollte sich im EEG und in der HFV-Analyse des EKG messen lassen. Folglich wird eine Korrelation der EEG-Ergebnisse mit den Ergebnissen der HFV im EKG erwartet.

Von diesen Überlegungen ausgehend wurden die folgenden vier Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Vorhersage des Rückfalls mittels EEG-Analyse

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinenter im EEG mehr frontale und frontopolare Beta1- und Beta3-Power.

Hypothese 2: Vorhersage des Rückfalls mittels EEG-Analyse

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinenter im EEG weniger frontale und frontopolare Alphanpower.

Hypothese 3: Vorhersage des Rückfalls mittels HFV-Analyse

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinenter in der HFV-Analyse einen kleineren HF/LF-Quotienten (als Ausdruck eines im Vergleich zum Parasympathikotonus erhöhten Sympathikotonus).

Hypothese 4: Korrelation von HFV- und EEG-Parametern

Ein niedriger HF/LF-Quotient im EKG korreliert positiv mit hoher Beta- und niedriger Alphanpower im EEG.

5.2 Nebenziele

Zusätzlich sollen die gewonnenen Daten zur Beantwortung einer Reihe von weiteren Fragen beitragen, die möglicherweise weitere Erkenntnisse über das Auftreten von Rückfällen und deren Vorhersage ermöglichen:

Frage 1: Inwieweit sind auch klinische und soziale Variablen zur Vorhersage des Rückfalls geeignet?

Frage 2: Gibt es einen Zusammenhang zwischen den EEG- und HFV-Parametern mit den klinischen Variablen?

Frage 3: Sind die berichteten Ein-Jahres-Abstinenzquoten von ca. 50% des Tübinger B6-Programms reproduzierbar?

Frage 4: Wie verteilen sich die Rückfälle innerhalb eines Jahres zeitlich?

Frage 5: Wie sind die Rückfallquoten in bestimmten Patientensubgruppen (Patienten mit psychiatrischer Komorbidität, Patienten mit Betablockern)?

6 Material und Methoden

6.1 Patientenkollektiv

6.1.1 Einschlusskriterien

6.1.1.1 Zeitraum

Im Rahmen einer retrospektiven Aktenauswertung wurden Patienten erfasst, die im Zeitraum von November 1999 bis Oktober 2001 an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen (UKPP) an dem stationär-ambulanten Entwöhnungsprogramm der Station B6 (B6-Programm) teilgenommen haben.

Es wurden ausschließlich routinemäßig erhobene Daten retrospektiv ausgewertet. Die Ethik-Kommission hatte bei der Anmeldung der Arbeit keine Einwände gegen die geplanten Auswertungen (Medizinische Fakultät, 2001).

6.1.1.2 Das ambulant-stationäre Entwöhnungsprogramm der Station B6

Die Behandlung auf der Station B6 bestand aus einem sechswöchigen stationären Aufenthalt und einem nachfolgenden einjährigem ambulanten Teil. Die Behandlung erfolgte ausschließlich in geschlossenen Gruppen, d.h. alle 12 bis 14 Patienten wurden an einem Tag gemeinsam aufgenommen und 6 Wochen später gemeinsam entlassen. Die stationäre Behandlung bestand aus psychotherapeutischen Einzelgesprächen, Gruppentherapie, pädagogischem Rollenspiel, Bewegungs- und Beschäftigungstherapie, autogenem Training und Informationsgruppen. Der Schwerpunkt der Behandlung lag dabei auf der Gruppentherapie (Längle, 1990; Mann, 1999).

Die nachfolgende ambulante Gruppentherapie fand einmal wöchentlich für eine Stunde statt und erstreckte sich jeweils über den Zeitraum von 52 Wochen.

Das Tübinger Modell hat zwar vergleichsweise gute Abstinenzquoten von 50% bis 60% (Mann und Batra 1993), entsprechend beträgt die Rückfallquote jedoch immer noch 40% bis 50%.

6.1.1.3 Ermittelte Patienten

Insgesamt wurden aus der EEG-Datenbank der UKPP 173 Patienten ermittelt, die zwischen November 1999 und Oktober 2001 an dem Entwöhnungsprogramm teilgenommen haben. Dabei wurden solche Patienten nicht miterfasst, die im Rahmen

des Aufenthalts im Entwöhnungsprogramm keine EEG-Ableitung erhielten. Unter Berücksichtigung der Anzahl an Startterminen des Programms im untersuchten Zeitraum und der durchschnittlichen Gruppengröße (12 Patienten) beläuft sich die erwartete Anzahl an Patienten auf etwa 216. Circa 45 Patienten wurden also nicht miterfasst. Dies kam vor, wenn im Rahmen einer direkt vorausgegangenen Entgiftungsbehandlung bereits ein EEG in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen (UKPP) abgeleitet worden war, wenn Patienten die Ableitung verweigerten oder wenn Patienten vor der EEG-Ableitung die Therapie abbrachen.

Von den 173 ermittelten Patienten wurden anschließend 88 anhand der nachfolgenden Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

6.1.2 Ausschlusskriterien

Für die Fragestellung dieser Studie sollten alle Patienten ausgeschlossen werden, bei denen aufgrund von Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme oder anderen Gründen Veränderungen der HFV und/oder des EEGs zu erwarten waren.

Medikamenteneinnahme und Abstinenzdauer wurden aus den Patientenakten entnommen. Die Begleiterkrankungen wurden anhand der Aufnahmeanamnese und der ICD-10-Diagnosen der Entlassbriefe erfasst.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Ausschlussgründe.

6.1.2.1 Übersicht über die Ausschlussgründe

Tabelle 3: Übersicht über die Ausschlussgründe. Die einzelnen Ausschlussgründe werden im nachfolgenden Text besprochen. n = Fallzahl.

Übersicht Ausschlussgründe:		
(Mehrfachnennungen, auch in den Untergruppen, möglich)		
	n =	%
Grundgesamtheit	173	100
Ausschlussgründe:		
Abstinenzdauer	22	12,7
zu kurz (<10 Tage)	11	6,4
zu lang (>60 Tage)	11	6,4
PNP	8	4,6
Andere schwere körperliche Erkrankungen	10	5,8
<i>Medikamente:</i>		
Beta- Blocker	35	20,2
Psychopharmaka insgesamt	25	14,5
-Antidepressiva	16	9,2
-Benzodiazepine	2	1,2
-Neuroleptika	3	1,7
-Clomethiazol	4	2,3
Sonstige Medikamente	6	3,5
-Clonidin	1	0,6
-Acamprosat	3	1,7
-Carbamazepin	1	0,6
-Salbutamol	1	0,6
Psychiatrische Komorbidität insg.	28	16,2
-Depression	16	9,2
-Substanzabhängigkeit	4	2,3
-Panik oder Angststörung	2	1,2
-Sonstiges (s. Text)	6	3,5
Technische Gründe		
-EEG nicht verwertbar	1	0,6
-EKG nicht verwertbar	3	1,7
-Sonstiges	1	0,6
Insgesamt ausgeschlossen	88	50,9
Insgesamt eingeschlossen	85	49,1

6.1.2.2 Körperliche Erkrankungen

6.1.2.2.1 Kardiale autonome Neuropathie

Alkoholranke mit einer kardialen autonomen Neuropathie (CAN) sollen ausgeschlossen werden. Bleibende Schädigungen der autonomen Innervation des Herzens durch Alkohol würden sich auf die HFV-Analyse auswirken.

In Untersuchungen wurde gezeigt, dass fast alle (lediglich ein Patient nicht) (Monforte et al., 1995) bzw. alle Alkoholiker mit einer kardialen autonomen Neuropathie auch eine periphere Polyneuropathie (PNP) haben (Agelink et al., 1998b) (umgekehrt hatten 40% der Patienten mit PNP eine CAN). Bei fehlender PNP kann eine CAN also mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Alle Patienten mit einer PNP wurden deshalb ausgeschlossen.

Definition der PNP. Das Ausmaß der PNP wurde anhand von 5 Einzeluntersuchungen beurteilt und ein Summenscore wurde erstellt, der Werte von 0 bis 15 annehmen konnte. Das Vorliegen einer PNP wurde definiert als ein PNP-Summenscore von größer sechs Punkten. Dieser PNP-Summenscore wurde als Additionsscore von folgenden Einzelscores ermittelt. Alle Einzelscores hatten dabei eine Skala von 0 (gesund) bis 3 (ausgeprägt pathologisch):

- Tiefensensibilität (Vibrationsempfinden am Innenknöchel, überprüft mit Stimmgabel)
- Muskeigenreflex: Patellarsehnenreflex (PSR)
- Muskeigenreflex: Achillessehnenreflex (ASR)
- Oberflächensensibilität (distale, nicht-radikuläre Hypalgesie)
- Muskelatrophie

Die entsprechenden Untersuchungen wurden von den Stationsärzten während der ersten Tage des Aufenthaltes im Rahmen der Eingangsuntersuchung durchgeführt und im Untersuchungsbogen und/oder im Arztbrief dokumentiert. Für diese Studie wurde die Codierung anhand der entsprechenden Angaben in der Patientenakte vorgenommen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Codierung im Einzelnen.

Tabelle 4: Codierung des PNP-Scores

mögliche Gesamtpunktzahl von 0 bis maximal 15, Definition einer PNP: Gesamtpunktzahl > 6.

Art der Untersuchung	Punktezahl			
	0	1	2	3
Vibrationsempfinden	8/8, 7/8	6/8, 5/8	4/8, 3/8	2/8, 1/8, 0/8
Patellarsehnenreflex (PSR)	normal	abgeschwächt	gebahnt	nicht auslösbar
Achillessehnenreflex (ASR)				
Muskelatrophie	keine	schwach	mäßig	stark
Oberflächensensibilität				

Aus der Grundgesamtheit von 173 Patienten wurden 8 Patienten (4,6%) wegen des Vorliegens einer PNP ausgeschlossen.

6.1.2.2.2 Andere schwere körperliche Erkrankungen

Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt, Angina pectoris oder mit Kardiomyopathie wurden ausgeschlossen, da diese Erkrankungen mit Veränderungen in der HFV einhergehen (Malpas et al., 1991).

Ein Patient mit Kardiopathie und Z.n. Schrittmacher-Implantation, ein Patient mit Arrhythmia absoluta und ein Patient mit KHK und Z.n. Stent-Einlage bei gleichzeitiger Betablocker-Einnahme wurden ausgeschlossen.

Außerdem wurden ausgeschlossen: Ein Patient wegen Leberzirrhose, ein Patient wegen eines äthyltoxischen Leberschadens mit Cholestasezeichen, ein Patient wegen einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, drei Patienten wegen eines Schlaganfalles bzw. Insults und ein Patient wegen eines primären Hyperparathyreoidismus, da aufgrund der Schwere der Krankheitsbilder von einer Mitbeeinträchtigung des autonomen Nervensystems ausgegangen werden musste.

6.1.2.3 *Medikamente*

6.1.2.3.1 Betablocker

Patienten, die Betablocker im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes einnahmen, wurden ausgeschlossen, da sich Betablocker ebenfalls auf die HFV auswirken und die Konstruktqualitäten der HFV für vegetative Übererregbarkeit einschränken würden (Acanfora et al., 2000; Aronson und Burger, 2001).

Aus der Grundgesamtheit von 173 Patienten wurden 35 Patienten (20,2%) wegen der Einnahme von Betablockern ausgeschlossen. Betablocker waren damit der häufigste Ausschlussgrund.

6.1.2.3.2 Clomethiazol

Eine Clomethiazoleinnahme zur Behandlung der Entzugssymptomatik bei Beginn der Aufnahme war kein Ausschlussgrund, jedoch war Voraussetzung für einen Einschluss der Patienten, dass zum Zeitpunkt der Ableitung die letzte Einnahme mindestens vier Tage zurück lag.

Aus der Grundgesamtheit von 173 Patienten wurden 4 Patienten (2,3%) wegen der Einnahme von Clomethiazol während oder kurz vor der Ableitung ausgeschlossen.

6.1.2.3.3 Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva

Die Einnahme von Psychopharmaka im Rahmen des stationären Aufenthaltes führte ebenfalls zum Ausschluss der Patienten. Sowohl Neuroleptika (Eschweiler et al., 2002), Antidepressiva (Rechlin et al., 1994a), als auch Benzodiazepine (Agelink et al., 2002) wirken sich auf die HFV aus und können zusätzlich das EEG beeinflussen (Kursawe und Ludwig, 1985; Siepmann et al., 2002).

6.1.2.3.4 Antiarrhythmika

Die Einnahme von Antiarrhythmika wäre wegen der Beeinflussung der HFV ein Ausschlussgrund gewesen, jedoch nahm kein Patient Antiarrhythmika während des stationären Aufenthaltes ein.

6.1.2.3.5 Sonstige Medikamente

Die Einnahme von Alpharezeptoragonisten (Clonidin, n=1) oder Betamimetika (Salbutamol, n=1) führte ebenfalls zum Ausschluss. Gleiches galt für die Einnahme von Anticravingsubstanzen (Acamprosat, n=3) oder Antiepileptika (Carbamazepin, n=1).

6.1.2.4 *Psychiatrische Erkrankungen*

6.1.2.4.1 Depression

Patienten mit der Diagnose einer Depression wurden ebenfalls ausgeschlossen, weil sie in der Regel mit Antidepressiva behandelt worden sind (s.o.), zum anderen weil auch eine Depression Auswirkungen auf die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus und die HFV haben kann (Agelink et al., 2001a). Alle Patienten, die aktuelle depressive Symptome beklagten wurden auch medikamentös behandelt (n = 16, 9,2%).

Patienten, bei denen lediglich in der Vergangenheit eine depressive Episode diagnostiziert wurde, die aber aktuell keine depressiven Symptome angaben und nicht wegen einer Depression behandelt wurden, wurden in die weitere Untersuchung eingeschlossen.

6.1.2.4.2 Panikstörung

Patienten mit der Diagnose einer Angst- oder Panikstörung zeigten in Studien sowohl einen erhöhten Sympathikotonus (Rechlin et al., 1994b) wie auch eine rechts-frontale Aktivierung, die sich im Sinne einer reduzierten rechts-frontalen Alphanpower im EEG zeigte (Wiedemann et al., 1999). Patienten mit diesen Diagnosen wurden deshalb ausgeschlossen. Aus der Grundgesamtheit wurde ein Patient mit Panikstörung sowie einer mit einer nicht näher bezeichneten Angststörung ausgeschlossen.

6.1.2.4.3 Sonstige psychiatrische Erkrankungen

Ein Patient mit schwerer Agoraphobie und einer mit einer nicht näher bezeichneten Phobie wurden ausgeschlossen. Ein Patient wurde wegen des Verdachts auf M. Pick mit begleitender Demenz ausgeschlossen. Außerdem wurde bei zwei Patienten, die Neuroleptika erhielten, das Vorliegen einer psychiatrischen Komorbidität angenommen, auch wenn im Entlassbrief keine entsprechende ICD-10 Diagnose vermerkt war.

6.1.2.5 *Abstinenzdauer zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung*

Alle untersuchten EEGs und die daraus exportierten EKG-Ableitungen wurden zwischen 10 und 60 Tagen nach der letzten Alkoholaufnahme abgeleitet. Durch den Mindestabstand von 10 Tagen wird eine Verfälschung der Ableitungen durch akute Entzugsfolgen weitgehend minimiert. Der Zeitraum von 2 Monaten ermöglicht einen Einschluss auch der Patienten, die das Entwöhnungsprogramm im Anschluss an eine Entgiftungsbehandlung aufgesucht haben und deshalb in der Regel bei stationärer Aufnahme bereits mehrere Wochen abstinent waren. Patienten, die zum Zeitpunkt der Ableitung bereits länger als 60 Tagen abstinent waren, wurden nicht mit eingeschlossen, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die Ableitung sollte aus der Anfangszeit der Abstinenz stammen.

Aus der Grundgesamtheit von 173 Patienten wurden 22 Patienten (12,7%) wegen zu kurzer oder zu langer Abstinenzdauer ausgeschlossen.

6.1.2.6 *Technische Ausschlussgründe und Sonstiges*

Hatte sich durch Extrasystolen, Artefakte oder andere Störungen kein hinreichend langer EKG-Abschnitt auswerten lassen, wurden die Patienten ebenfalls ausgeschlossen. Dies war bei drei Patienten der Fall.

Auch bei Artefakten oder anderen Störungen in den EEG-Abschnitten, die eine Auswertung nicht zuließen, wurden die Patienten ausgeschlossen. Dies war bei einem Patienten der Fall.

Ein Patient konnte wegen unvollständiger Akte nicht ausgewertet werden.

6.2 Rückfalldefinition

Die Patientengruppen wurden bezüglich des Rückfalls dichotomisiert. Für die Patienten des B6-Programmes wurden ca. 50% bis 60% Abstinenzquote nach 12 Monaten erwartet (Mann und Stetter, 2002).

Zu Rückfallkontrolle dienten Interviews und wöchentliche Atemalkoholkontrollen. Bei Verdacht auf Rückfall erfolgte eine Blutentnahme (MCV, GGT, CDT, Blutalkoholkonzentration (BAK)).

CDT (carbohydrate deficient transferrin) ist ein sensitiver und hochspezifischer Marker zu Erfassung von hohem Alkoholkonsum innerhalb der letzten 14 Tage (Mundle, 1998; Schmidt, 2002). Die Bestimmung des CDT erlaubt so auch das Erkennen von Rückfällen, die schon mehrere Tage zurückliegen.

Als rückfällig wurden folgende Patienten eingestuft:

- Patienten, die selbst über einen Rückfall berichteten.
- Patienten, deren Angehörige oder Mitpatienten vom Rückfall berichteten.
- Patienten, die eine positive Atemalkoholkontrolle hatten.
- Patienten bei denen aufgrund von Laboruntersuchungen von einem Alkoholkonsum ausgegangen werden musste (erhöhtes CDT, positive BAK, stark erhöhte γ -GT ohne Leber- oder andere Erkrankungen).
- Patienten, deren Rückfall auf andere Art offensichtlich wurde (z.B. Einlieferung in intoxiziertem Zustand).
- Patienten, die die Therapie plötzlich abgebrochen haben. Hier ist nach langjähriger Erfahrung der Stationsärzte in fast allen Fällen von einem Rückfall auszugehen.

Die Einstufung als rückfällig oder abstinent erfolgte anhand der Angaben in den Ambulanzkarten erst am Ende der Datenerfassung. Das Sammeln, Codieren und Aufbereiten sowohl der klinischen und soziodemographischen Variablen als auch die EEG- und EKG-Analyse erfolgte bezüglich des Rückfalls also verblindet.

6.3 Datenerhebung und Datenberechnung

6.3.1 Soziodemographische und klinische Daten

Die soziodemographischen und klinischen Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten sowie den Dokumentationen der ambulanten Gruppen erhoben.

Erfasst wurden unter anderem folgende Variablen:

Trinkmenge: Hier wird die durchschnittliche Trinkmenge in Gramm Alkohol im Monat vor der stationären Aufnahme erfasst.

Abstinenzdauer: Anzahl an abstinenten Tagen seit dem letzten Alkoholkonsum bis zum Zeitpunkt der EEG -Ableitung.

Partnersituation: Es gab 5 Antwortmöglichkeiten: 1. Feste Partnerschaft mit gemeinsamer Wohnung, 2. feste Partnerschaft mit getrennten Wohnungen, 3. Trennung vom festen Partner, 4. Single (kurzfristige bzw. zeitweilige Partnerschaften), 5. keine Partnerschaften. Diese Angaben wurden entweder in einem speziellen Fragebogen bereits bei Aufnahme oder für diese Studie anhand der Angaben im Arztbrief und der Sozialanamnese nachträglich codiert. Um dichotome Variablen zu erhalten wurden die Antworten 1 und 2 (feste Partnerschaft) und 3-5 (keine feste Partnerschaft) in der Variable **Partnergruppe** zusammengefasst (1=feste Partnerschaft, 0=keine feste Partnerschaft).

Sport: Erfasst wurde die durchschnittliche Anzahl an Stunden Sport pro Woche, basierend auf Patientenangaben.

Sportgruppe: Zusammenfassung in Sport ja (2 und mehr Stunden pro Woche) und Sport nein (1 Stunde und weniger pro Woche).

Anzahl bisheriger Therapien: Hier wurden sämtliche erfolglose alkoholbezogene Therapien in der Vergangenheit gezählt. Eine unmittelbar dem stationären Aufenthalt vorausgegangene Entgiftungstherapie wurde nicht mitgezählt. Es handelt sich dabei um eine Vorbereitungsbehandlung für die folgende Entwöhnungs- und Motivationsbehandlung und kann deshalb nicht als erfolglose Therapie in der Vergangenheit gewertet werden.

Z.n. Entgiftung: Hier wurde festgehalten, ob die Patienten vor dem Entwöhnungs- und Motivationsprogramm der Station B6 ein Entgiftungsprogramm durchlaufen haben.

6.3.2 Daten für die EEG- und EKG-Auswertung

Routinemäßig wurde bei allen Patienten im Rahmen ihres stationären Aufenthalts ein EEG abgeleitet. Es handelte sich dabei um ein 32kanaliges digitales EEG (Nihon Kohden, Neurofile V2.91, Japan) mit einer Sampling-Rate von 256 Hz. Zur Ableitung wurden Silberelektroden verwendet, die nach dem internationalen 10-20 Standard platziert wurden (siehe Abbildung). Maximal erlaubter Widerstand war 20 k Ω . Verwendet wurde das zehnmünütige Standard-EEG-Protokoll der UKPP:

- 5 Minuten abwechselnd Augen zu (30s) und Augen auf (5s).
- 3 Minuten Hyperventilation
- 2 Minuten follow-up

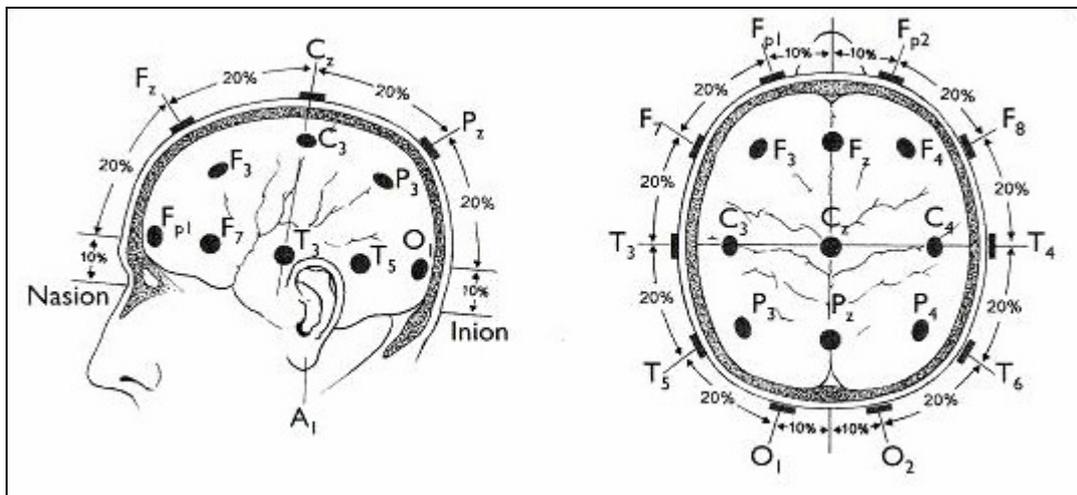


Abbildung 3: Elektrodenplatzierung nach 10-20 Standard. Aus Delank und Gehlen 1999.

EEG-Ableitung und der EKG-Kanal wurden exportiert, gefiltert und spektralanalytisch untersucht.

6.3.3 Aufbereitung und Berechnung der EEG-Daten

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte mit dem Programm EEG-Tool (Version 0.9.0.1, entwickelt von Dipl.-Psych. Matthias Nickola, Tübingen 2001). Dieses Programm importiert die digitalen Daten des EEG-Gerätes und erlaubt weitere Analysen und Berechnungen.

Im Einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

Für jeden Patienten wurden im digitalen EEG die beiden Ohrelektroden $(a_1 + a_2 / 2)$ als neue Referenzelektroden festgelegt.

Anschließend wurde jedes EEG mit einem Bandpass-Filter gefiltert. Die untere Filtergrenze wurde bei 1 Hz gesetzt, die obere bei 40 Hz.

Danach suchte das Programm selbstständig die folgenden Abschnitte der Routine-EEGs auf: 1000ms, nachdem der EEG - Untersucher das Kommando „Augen zu“ gegeben hat, bis 3000ms danach.

Die so entstanden EEG-Abschnitte haben Längen von jeweils zwei Sekunden Dauer. Diese wurden danach nochmals visuell überprüft, ob sie artefaktfrei sind. Abschnitte, die nicht artefaktfrei waren, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Anschließend erfolgte die Spektralanalyse. Die Software berechnet mittels einer Fast Fourier Transformation (FFT) 256 Power-Werte, entsprechend der Frequenz von 1 bis 128 Hz, und zwar sowohl für jede Elektrode, wie auch für jeden Abschnitt.

Der entsprechende Abschnitt wurde mit einer Fensterbewertungsfunktion nach Hamming gefiltert. Die Formel für die Fensterbewertungsfunktion befindet sich im Anhang (siehe S.118).

Der Frequenzbereich von 1 bis 128 Hz wurde zu folgenden Power-Spektren zusammengefasst:

Alpha von 8,5 bis 12,5 Hz,

Beta1 von 12,5 - 18 Hz,

Beta3 von 21 - 30 Hz,

Total von 1-128 Hz.

Die relative Power der einzelnen Frequenzbänder wurde definiert als absolute Power im jeweiligen Frequenzband dividiert durch die totale Power. Anschließend wurde sowohl für die absolute als auch für die relative Power der Durchschnittswert für jede Elektrode aus den einzelnen EEG-Abschnitten gebildet.

Die so erhaltenen Werte waren teilweise nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$) oder zumindest deutlich linksschief. Sie wurden deshalb log-transformiert. Diese logarithmierten Werte waren Grundlage für die weitere Berechnung.

Da die absoluten Powerwerte der einzelnen Elektroden starken interindividuellen Schwankungen unterliegen, wurden für alle Untersuchungen nur die (logarithmierten) relativen Powerwerte verwendet.

Um das Ausmaß bzw. die Verteilung von frontaler und frontopolarer Alpha- und Betapower besser vergleichen zu können, wurden zusätzlich Quotienten gegen die Power im okzipitalen Bereich gebildet. Dazu wurden die entsprechenden Powerwerte der frontalen Elektroden f7 und f8 bzw. der frontopolaren Elektroden fp1 und fp2 durch die Werte der okzipitalen Elektroden o1 und o2 dividiert. Damit ergeben sich folgende Quotienten:

Für die frontalen Elektroden:

$$(f7 + f8) / (o1 + o2)$$

Für die frontopolaren Elektroden:

$$(fp1 + fp2) / (o1 + o2)$$

Diese Quotienten wurden jeweils in allen drei Frequenzbändern (Alpha, Beta1, Beta3) für die relative, logarithmierte Power gebildet. Diese Quotienten werden im Weiteren als Alpha frontal, Alpha frontopolar, Beta1 frontal usw. bezeichnet.

6.3.4 Aufbereitung und Berechnung der EKG-Daten

6.3.4.1 Grundlagen der HFV-Analyse

Die HFV lässt sich durch mehrere Methoden beschreiben.

Zum einem lassen sich die Unterschiede im Zeitbereich untersuchen (so genannte time domain methods). Folgende Werte werden häufig berechnet: Die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN = Standard Deviation of the NN-Intervalls), die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der mittleren quadratischen Abweichung der RR-Intervalle (RMSSD = Root Mean Square of Successive Differences) und der Variationskoeffizient (CV = Coefficient of Variation) als Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert der RR-Intervalle.

Die HFV lässt sich auch durch Unterschiede im Frequenzbereich beschreiben. Nach Fourier lässt sich jedes periodische Signal als eine eventuell unendliche Summe von Sinusschwingungen darstellen, deren Frequenzen ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz sind. Betrachtet man ein Sinus oder Cosinus-Signal im Zeitbereich, so wird es durch seine Amplitude A_1 und durch den zeitlichen Abstand zwischen zwei Maxima (Schwingungsdauer) T_1 charakterisiert. Dieses Signal lässt sich auch im Frequenzbereich darstellen. Die Frequenz f ist so definiert, dass gilt $f \approx 1/t$. Man erhält dann eine Darstellung des Signals als Spektrallinien (siehe folgende Abbildung).

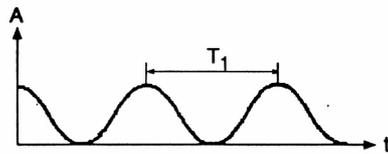


Fig. 1a
Cosinus-Signal im Zeitbereich

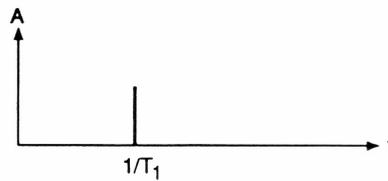


Fig. 1b
Cosinus-Signal im Frequenzbereich

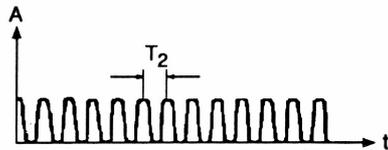


Fig. 2a
Cosinus-Signal im Zeitbereich

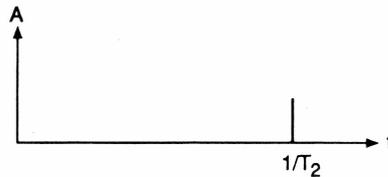


Fig. 2b
Cosinus-Signal im Frequenzbereich

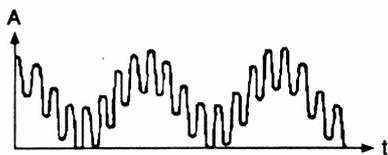


Fig. 3a
Summensignal aus Fig. 1a und 2a

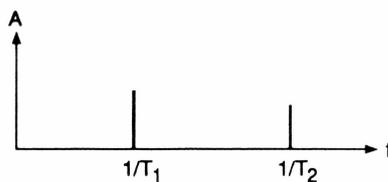


Fig. 3b
Summensignal im Frequenzbereich

Abbildung 4: Darstellung von Cosinussignalen im Zeit- und Frequenzbereich.
(Abbildung aus User Guide, Cardiovit AT-10, Schiller AG, CH-6341 Switzerland)

So lässt sich auch die Verteilung der RR-Intervalle im Frequenzbereich mithilfe einer FFT darstellen. Man unterscheidet dabei üblicherweise drei Frequenzbereiche: High Frequency (HF), Low Frequency (LF) und Very Low Frequency (VLF). Die Grenzen für diese Frequenzbänder wurden dabei wie folgt festgelegt:

- High Frequency (HF): $> 0,15$ Hz
- Low Frequency (LF): $0,05 - 0,15$ Hz
- Very Low Frequency (VLF): $0,005\text{Hz} - 0,05$ Hz

Die Frequenzbereiche entsprechen damit weitgehend den Richtlinien der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and

Electrophysiology (1996), bis auf die Grenze zwischen LF und VLF, die dort etwas niedriger, nämlich bei 0,04 Hz angesetzt wird.

Im nachfolgenden Text beziehen sich die Bezeichnungen High Frequency, Low Frequency und Very Low Frequency immer auf die oben angegebenen Frequenzbereiche.

Mit den spektralanalytischen und den so genannten „time domain methods“ stehen also zwei Methoden zur Beschreibung der HFV zur Verfügung. Spektralanalytische Methoden eignen sich dabei mehr für die Analyse kurzer Abschnitte im Minutenbereich, während die Zeitmethoden (time domain methods) sich für längere Aufzeichnungen im Stunden-Bereich eignen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

6.3.4.2 *Physiologische Bedeutung der Werte*

Herzfrequenz, Rhythmus und Variabilität sind zum größten Teil unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems. Der parasympathische Einfluss wird durch den N. Vagus über Acetylcholin vermittelt, das auf die muscarinischen Acetylcholinrezeptoren am Herzmuskel wirkt (Agelink et al., 2002). Der sympathische Einfluss auf das Herz wird durch Adrenalin und Noradrenalin vermittelt. Die Aktivierung von beta-adrenergen Rezeptoren, insbesondere β_1 -Rezeptoren, führt zu einer cAMP vermittelten Phosphorylierung von Membranproteinen und damit zu einem verstärkten Einstrom von Natrium und Kalzium. Dies führt zu einer Beschleunigung der langsamen diastolischen Depolarisation und damit zu einer Zunahme der Herzfrequenz (Kuschinsky, 1999). Da die Regelmäßigkeit des Herzschlags vom Wechselspiel von Sympathikus und Parasympathikus abhängt, lässt die Bestimmung der HFV und insbesondere ihre spektrale Analyse im Frequenzbereich eine Beurteilung der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus zu.

Für Frequenzen über 0,15 Hz (HF) ist der Einfluss des Sympathikus verschwindend gering. Dieses Frequenzspektrum wird hauptsächlich vom Parasympathikus bestimmt (Akselrod et al., 1981; Pomeranz et al., 1985; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Der LF-Bereich wird als Marker für die sympathische Aktivität angesehen (Furlan et al.,

1990; Montano et al., 1994; Evans et al., 2001). Einigkeit besteht weitgehend darin, dass der Quotient von LF und HF die autonome Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus widerspiegelt (Malliani et al., 1994; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Malliani et al., 1997).

Bezüglich der time domain methods ist allgemein anerkannt, dass der Variationskoeffizient (CV) und die RMSSD-Werte hauptsächlich von der parasympathischen Aktivität abhängen und durch den N. Vagus vermittelt werden (Rechlin, 1995).

Eine erhöhte vegetative Erregbarkeit würde sich demnach in einem erniedrigten HF/LF-Quotienten zeigen. Eine Hemmung des Parasympathikus zeigt sich in einer Reduktion der höherfrequenten Spektralbereiche (HF) und einer Reduktion parasympathisch kontrollierter Werte wie RMSSD und CV.

6.3.4.3 Auswertung des EKG-Datenmaterials

Mittels der Software HRV-Analyzer (Version 1.1.2.7. Nickola und Eschweiler, Tübingen 2000) wurde der EKG-Kanal aus dem EEG extrahiert und analysiert. Das Programm verwendet eine automatische R-Zacken-Erkennung. Der Algorithmus erkennt die R-Zacken anhand des Überschreitens eines einstellbaren Schwellenwertes. Die so analysierten Abschnitte wurden visuell überprüft. Nicht erkannte R-Zacken wurden manuell ergänzt, Artefakte die als R-Zacken fehlinterpretiert worden sind, wurden entfernt. Als RR-Intervall wurde die Zeit zwischen zwei benachbarten RR-Zacken definiert.

Es wurden 256 s lange Abschnitte verwendet. Wenn keine entsprechend langen Abschnitte artefaktfrei waren, wurden 64 s lange Abschnitte verwendet (n = 21). Patienten, bei denen auch kein 64 s langer Abschnitt artefaktfrei war, wurden ausgeschlossen (siehe technische Ausschlussgründe S.33). Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die Auswertung der HFV mit der verwendeten Software anhand von zwei Beispielen.

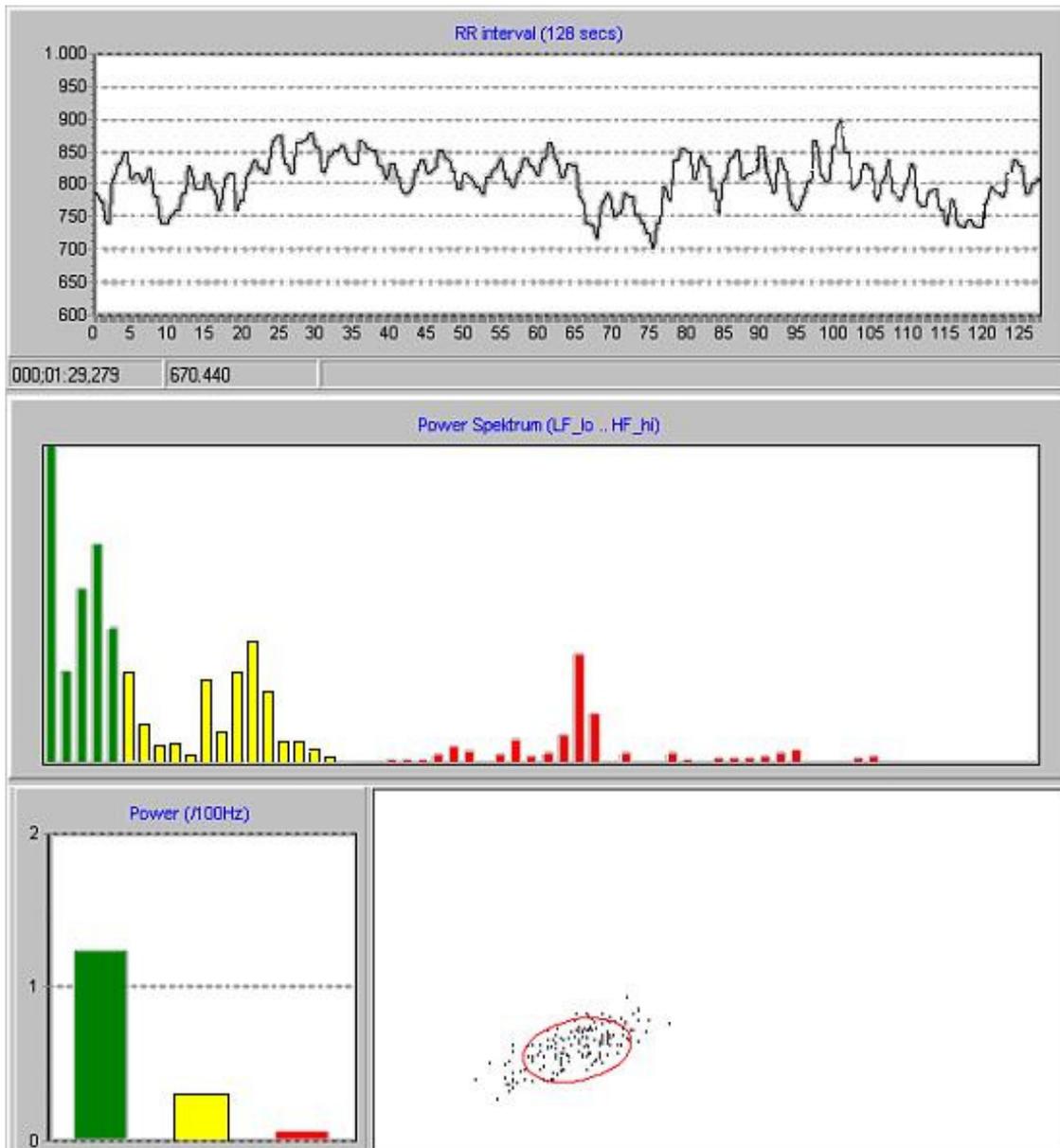


Abbildung 5: Analyse der HFV mit der Software HRV-Analyser, Beispiel 1: Im oberen Fenster sieht man die unterschiedlich lange Dauer der RR-Intervalle in ms (Y-Achse) über den Verlauf der Messzeit (X-Achse). Im vorliegenden EKG variiert die Dauer der RR-Abstände von 700ms bis 900ms. Im mittleren Fenster ist die Power (Y-Achse) in den einzelnen Frequenzbereichen (X-Achse) dargestellt. Die drei unterschiedlichen Farben repräsentieren die drei Frequenzbänder VLF, LF, HF. Im linken unteren Fenster ist die kumulative absolute Gesamtpower für die drei Frequenzbänder dargestellt. Im rechten unteren Fenster ist der Abstand zweier R-Zacken in ms gegenüber dem Abstand der beiden früheren R-Zacken in einen Point-Carre-Plot aufgetragen.

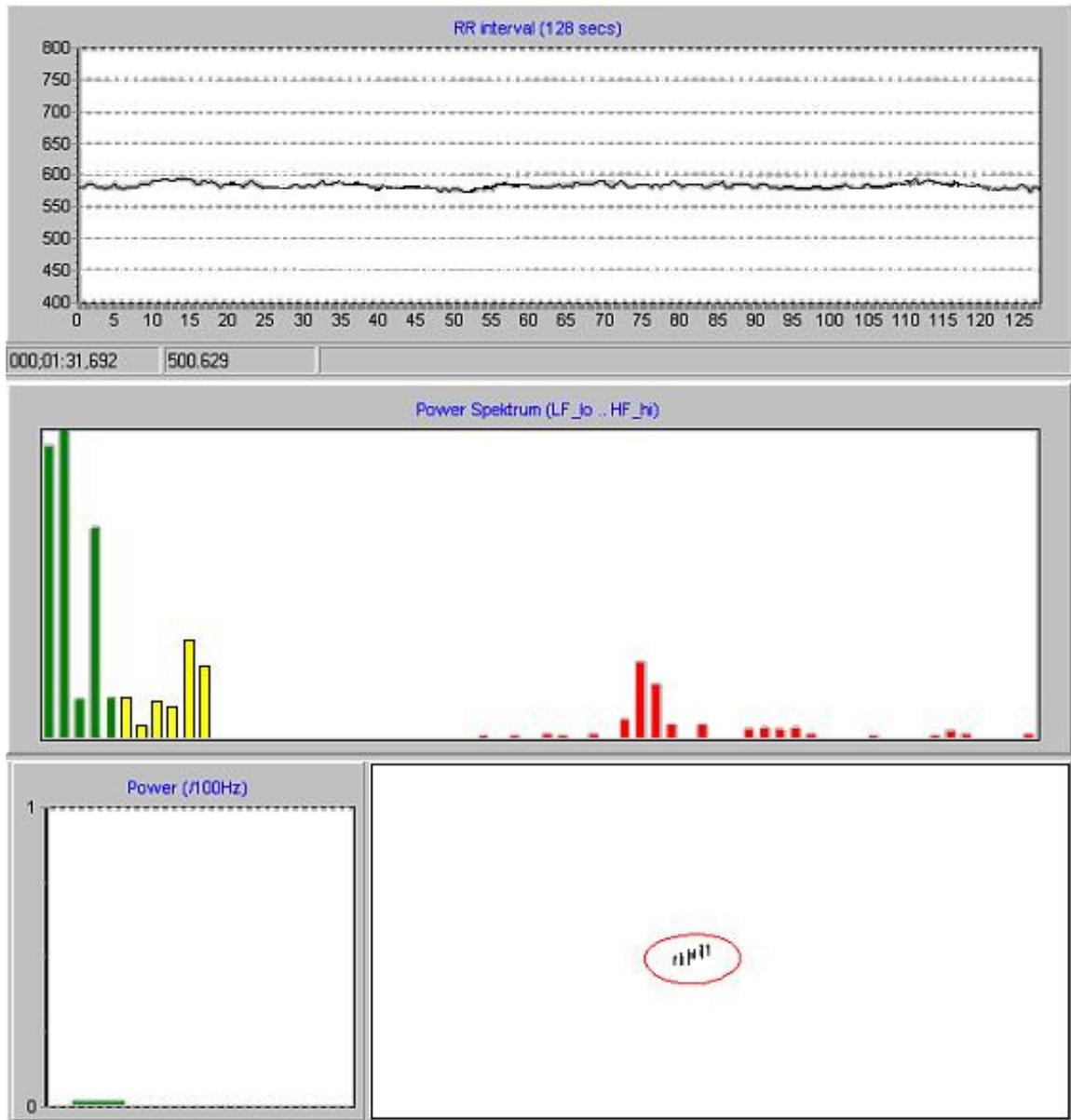


Abbildung 6: Analyse der HFV mit der Software HRV-Analyzer, Beispiel 2: Reduzierte HFV (Hier bei einem Patienten unter Clozapin-Einnahme). Zur Bedeutung der einzelnen Fenster siehe Abb. 5. Im Vergleich zur Vorabbildung fällt auf, dass in diesem EKG die Variabilität deutlich geringer ist. Im oberen Fenster zeigt die Linie, trotz höherer Zeitauflösung auf der Y-Achse als in der Vorabbildung, kaum Ausschläge. Das bedeutet, dass die einzelnen RR-Intervalle fast gleich lang sind, im vorliegenden Fall ca. 580 ms (Effekt des Neuroleptikums Clozapin). Entsprechend zeigt das linke untere Fenster kaum Power in den höheren Frequenzbereichen und der Point-Carre-Plot unten rechts zeigt deutlich weniger Variation als im ersten Beispiel.

Die Berechnung der time domain methods (CV, RMSSD, SDNN) wurde nach den oben beschriebenen Definitionen durchgeführt. Die so erhaltenen Daten waren nicht normalverteilt und wurden deshalb log-transformiert.

Zur Berechnung der spektralen Power sollte der zu untersuchende Abschnitt in Abhängigkeit von der Grenze des untersuchten Frequenzbereiches gewisse Mindestlängen haben, ungefähr zwei Minuten für das LF-Band und mindestens fünf Minuten für das VLF-Band. (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Da in den untersuchten Abschnitten nicht bei allen Patienten entsprechend lange artefaktfreie EKG-Signale vorhanden waren, fehlen die Angaben für VLF-Power bei einigen Patienten (n = 21, s. o.).

Das Ausmaß der Power lässt sich sowohl in absoluten Werten angeben (Einheit: ms^2), wie auch als Anteil der jeweiligen Power-Komponente an der gesamten Power. Letzteres wird in so genannten normalized units (n.u.) angegeben. In der vorliegenden Studie sind alle Powerangaben in n.u. angegeben. Durch die Angabe von HF- und LF-Power in n.u. lässt sich das Verhältnis zwischen den beiden Komponenten des autonomen Nervensystems besser darstellen.

6.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit Frau Dr. Herberts vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen besprochen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 11.5.1 deutsch und Version 12.0.1 deutsch, SPSS Inc. München).

Um Unterschiede in verschiedenen Gruppen auf Signifikanz zu überprüfen, wurden folgende statistische Verfahren angewendet:

- T-Test für unverbundene Stichproben für intervallskalierte, normalverteilte Variablen,
- Mann-Whitney-Test für intervallskalierte, nicht normalverteilte Variablen und ordinal skalierte Daten,
- Exakter Fischer-Test für nominal dichotom verteilte Variablen.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zur Überprüfung auf Normalverteilung verwendet. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde bei einer asymptotischen Signifikanz von $p > 0,05$ angenommen.

7 Ergebnisse

7.1 Vergleich ein- und ausgeschlossener Patienten bezüglich soziodemographischer und klinischer Daten

Da durch die umfangreichen Ausschlusskriterien in die EEG- und HFV-Analysen nur knapp 50% der ursprünglich ermittelten Patienten eingehen, wurde untersucht inwieweit die so erhaltene Stichprobe für das gesamte Patientenkollektiv repräsentativ ist. Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Anteile bzw. Durchschnittswerte der wichtigsten Variablen in beiden Gruppen.

Tabelle 5: Vergleich von ein- und ausgeschlossenen Patienten bezüglich klinischer und soziodemographischer Variablen (dichotom codiert).

	Prozentangaben	
	Eingeschlossene Pat. (n = 85)	Ausgeschlossene Pat. (n = 88)
Anteil männliche Patienten	79 %	76 %
Raucher	83 %	65 %
Arbeit	73 %	89 %
Kinder	76 %	78 %
Entgiftungsbehandlung vor Aufnahme	33 %	34 %
Clomethiazol-Einnahme	18 %	18 %
Entzugskrampf in Krankengeschichte	17 %	11 %
Delir in Krankengeschichte	2 %	6 %

Tabelle 6: Vergleich von ein- und ausgeschlossenen Patienten bezüglich klinischer und soziodemographischer Variablen (normalverteilt). Angaben in „arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung“. *Die Variable Trinkmenge ist nicht normalverteilt, die Angaben hier dienen nur zur groben Orientierung.

	Eingeschlossene Pat. (n = 85)	Ausgeschlossene Pat. (n = 88)
Alter [Jahre]	42,3 ± 7	47,5 ± 9,6
BMI	24,7 ± 3,5	25,7 ± 3,8
Ausbildungsjahre	13,8 ± 2	12,6 ± 2,3
Trinkmenge [g]*	206,2 ± 180,6 *	184,8 ± 82,75 *

Tabelle 7: Vergleich von ein- und ausgeschlossenen Patienten bezüglich klinischer und soziodemographischer Variablen (nicht normalverteilte Variablen). Das 50. Perzentil (Median) ist fett hervorgehoben. n = Fallzahl.

	Eingeschlossene Pat. (n = 85)	Ausgeschlossene Pat. (n = 88)
Stunden Sport pro Woche		
Minimum / Maximum	0 – 12	0 – 10
25. / 50. / 75. Perzentil	0 / 0 / 1,5	0 / 0 / 1
Anzahl Pat. mit mehr als 0 Stunden Sport pro Woche	24	24
Abstinenzdauer bis zur Ableitung [Tage]		
Minimum / Maximum	10 – 60	1 – 150
25. / 50. / 75. Perzentil	15 / 19 / 26,5	14 / 22 / 48
BAK bei stationärer Aufnahme [Promille]		
Minimum / Maximum	0 – 3,32	0 – 2,38
25. / 50. / 75. Perzentil	0 / 0 / 0,18	0 / 0 / 0,29
Anzahl Pat. mit BAK > 0	33	21
Anzahl vorheriger Therapien		
Minimum / Maximum	0 - 3	0 – 8
25. / 50. / 75. Perzentil	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1
Anzahl Pat. mit vorh. Therapien	27	32
Trinkmenge [g Alkohol / Tag]		
Minimum / Maximum	20 – 450	50 – 500
25. / 50. / 75. Perzentil	130 / 180 / 240	140 / 160 / 200
PNP-Score		
Minimum / Maximum	0-6	0 – 10
25. / 50. / 75. Perzentil	0 / 1 / 3	0 / 2 / 4
Anzahl Pat. mit Score > 0	52	62

Alle hier aufgeführten Variablen wurden auf signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der ein- und ausgeschlossenen Patienten überprüft. Signifikante Unterschiede fanden sich bei drei Variablen:

- PNP-Score: Er war signifikant höher bei den ausgeschlossenen Patienten (Median: 2:1) (p = 0,008, zweiseitige Signifikanz, Mann-Whitney-Test).
- Abstinenzdauer: Sie war signifikant länger bei den ausgeschlossenen Patienten (Median: 22:19 Tagen) (p = 0,032, zweiseitige Signifikanz, Mann-Whitney-Test).
- Alter: ausgeschlossene Patienten waren signifikant älter ($47,5 \pm 9,6$ zu $42,3 \pm 7$ Jahre) (p < 0,001, (t – Test, zweiseitige Signifikanz)).

Ein hoher PNP-Score und eine lange Abstinenzdauer waren Ausschlussgründe. Unterschiede zwischen den Gruppen waren hier aufgrund des Studiendesigns zu erwarten. Die ausgeschlossenen Patienten waren im Schnitt um 5,2 Jahre älter. Hierfür sind mehrere Erklärungen denkbar: Der häufigste Ausschlussgrund war die Einnahme von Betablockern. Grund für die Einnahme war in fast allen Fällen die Behandlung einer

arteriellen Hypertonie (lediglich bei einem Patienten ist ein essentieller Tremor behandelt worden). Die arterielle Hypertonie manifestiert sich meist erst im höheren Lebensalter. So ergibt sich ein Durchschnittsalter von 49,2 Jahren für die Gruppe der Betablocker einnehmenden Patienten. Damit ist diese Untergruppe älter, als der Rest der ausgeschlossenen Patienten und erhöht so das Durchschnittsalter.

Auch ein Teil der anderen körperlichen Erkrankungen, die zum Ausschluss geführt haben, wie KHK oder Schlaganfall, manifestieren sich eher im höheren Alter.

Gleiches gilt für das Vorliegen einer PNP. Alkoholinduzierte Polyneuropathien sind Folgen eines langandauernden chronischen Konsums und manifestieren sich dementsprechend erst in einem höherem Lebensalter (Gass und Hennerici, 2002). So korreliert bei den ausgeschlossenen Patienten auch der PNP-Score hochsignifikant mit dem Alter (Korrelationskoeffizient = 0,292, $p = 0,006$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)).

7.1.1 Geschlechterverteilung

Das Geschlechterverhältnis ist in beiden Gruppen fast identisch. In beiden Gruppen sind männliche Patienten mit Anteil von 76% bzw. 79% dreimal so häufig vertreten wie weibliche Patienten. Dem entspricht, dass in der BRD Männer drei mal häufiger als Frauen Alkohol in größeren Mengen zu sich nehmen (Bühringer et al., 2000).

In der Gruppe der eingeschlossenen Patienten ergibt sich ein Verhältnis von 18 Frauen zu 67 Männern, entsprechend 21,2% zu 78,8%.

7.1.2 Trinkmenge

Die durchschnittliche Trinkmenge an Alkohol ist bei den eingeschlossenen Patienten mit einem Medianwert von 180g etwas höher als die 160g bei den ausgeschlossenen Patienten, der Unterschied ist aber nicht signifikant ($p = 0,456$, asymptotische Signifikanz, 2seitig, Mann-Whitney-Test).

7.1.3 Bewertung beider Gruppen

Mit Ausnahme der oben erwähnten Einschränkungen sind die beiden Gruppen sowohl hinsichtlich demographisch-sozialer Faktoren (Geschlecht, Ausbildungsjahre, Arbeitssituation, Kinder) wie auch hinsichtlich klinischer Faktoren (Trinkmenge, Raucher, bisherige Delire und Krampfanfälle) vergleichbar. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind also, wenn auch mit geringen Einschränkungen beim Alter, für das typische Patientenklitel der Station B6 repräsentativ.

7.2 Rückfall- und Abstinenzergebnisse der Studienpatienten

7.2.1 Rückfallquote

Innerhalb eines Jahres sind 51,8% (n = 44) der 85 Patienten rückfällig geworden. 47,1% der Patienten (n = 40) sind abstinent geblieben. Von einem Patienten (1,2%) ließ sich wegen nicht vorhandener Ambulanzkarte kein Rückfallstatus erheben. Die Rückfallquote liegt damit im Bereich des Erwarteten von ca. 50% (siehe S.33).

Tabelle 8: Rückfallquote der Studienpatienten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rückfall:	Nein	40	47,1	47,6	47,6
	Ja	44	51,8	52,4	100,0
	Gesamt	84	98,8	100,0	
Fehlend		1	1,2		
Gesamt		85	100,0		

7.2.2 Abstinenzdauer

Die durchschnittliche Dauer bis zum Rückfall betrug 16,3 Wochen. Die bei den Rückfälligen erreichten Abstinenzzeiten erstreckten sich dabei von einer Woche bis zu 46 Wochen (vergleiche die nachfolgende Tabelle 9).

Tabelle 9: Abstinenzdauer der rückfälligen Studienpatienten. Mittelwert, Spannweite, Standardabweichung und Varianz. Angaben mit Ausnahme der Varianz in Wochen.

Dauer bis zum Rückfall (n =44) [Wochen]	
Mittelwert	16,3
Median	14
Modus	1
Standardabweichung	13,6
Varianz	181,9
Spannweite	45
Minimum	1
Maximum	46

Die folgende Abbildung zeigt die Abstinenz als Überlebensfunktion gegen die Zeit.

Kaplan - Meier Überlebensfunktion

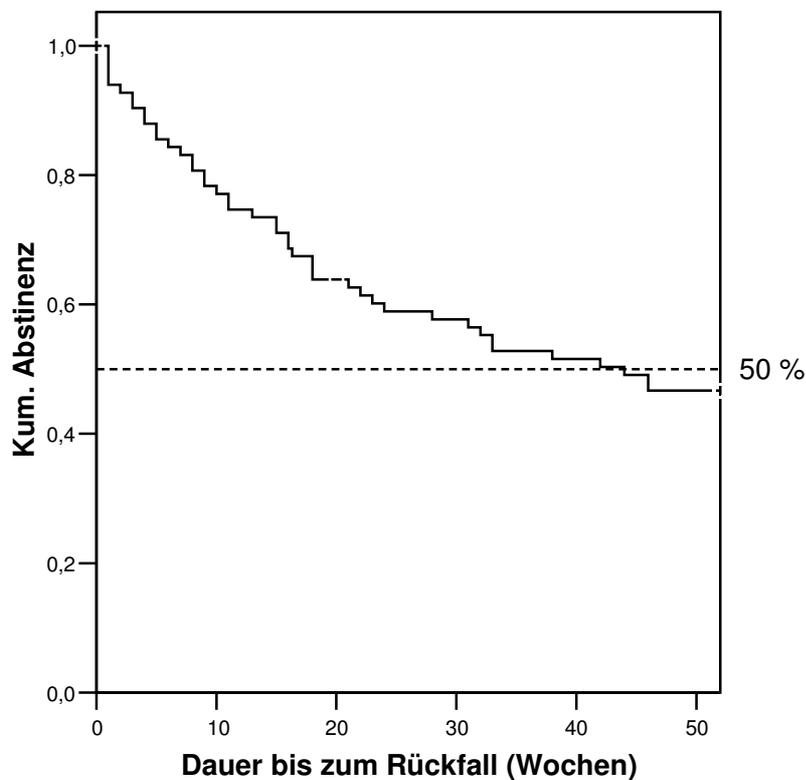


Abbildung 7: Abstinenzdauer als Überlebensfunktion nach Kaplan Meier.

Betrachtet man die obige Abbildung 7, zeigt sich, dass die Kurve der Abstinenzbleibenden zu Beginn steil abfällt und gegen Ende flacher wird. Zu Beginn der ambulanten Phase treten also mehr Rückfallereignisse auf, als am Ende des ambulanten Jahres. Unterteilt man den Beobachtungszeitraum von einem Jahr in vier Quartale, so zeigt sich dass 50% der Rückfälle innerhalb des ersten Quartals auftreten, während nur noch 9,1% der Patienten im letzten Quartal rückfällig werden (siehe dazu die nachfolgende Tabelle und Abbildung (S.58)).

Tabelle 10: Rückfallzeitpunkte auf Quartale verteilt. n = Fallzahl.

	n	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1. Quartal	22	50,0	50,0
2. Quartal	12	27,3	77,3
3. Quartal	6	13,6	90,9
4. Quartal	4	9,1	100,0
Gesamt	44	100,0	

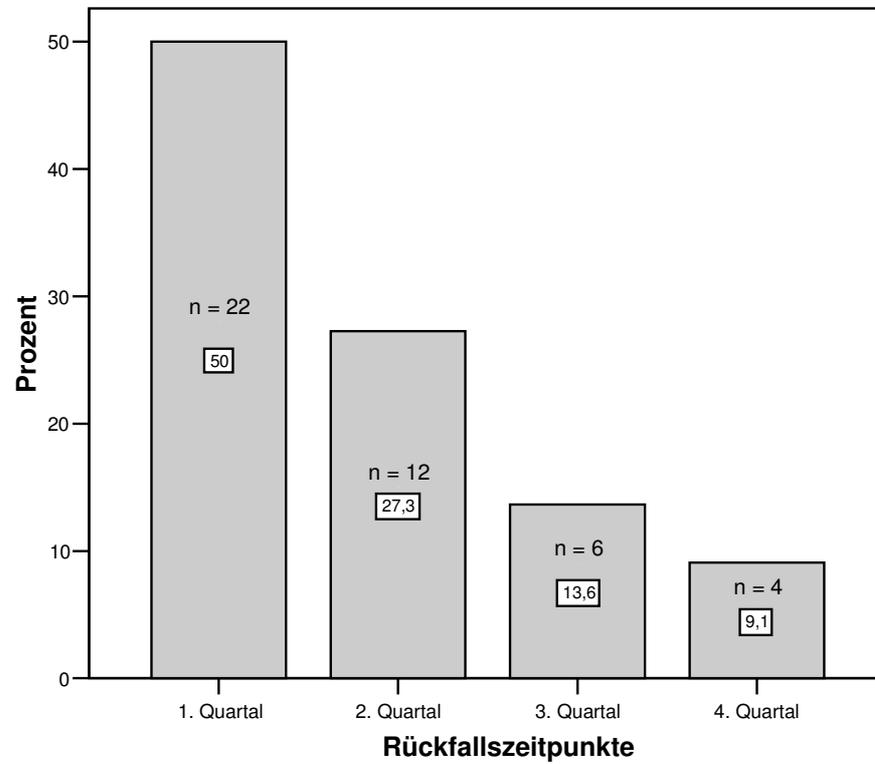


Abbildung 8: Rückfallereignisse auf Quartale verteilt. Zahlen in den weißen Rechtecken: Prozentangaben, bezogen auf die Gesamtzahl der beobachteten Rückfälle. n = Fallzahl.

7.2.3 Geschlechtsunterschiede bezüglich Rückfallquote und erreichten Abstinenzzeiten

Männliche Patienten hatten eine Rückfallquote von 46,3% (siehe Tabelle 11). Demgegenüber wiesen die weiblichen Patienten mit einer Rückfallquote von 72,2% ein deutlich schlechteres, allerdings noch nicht signifikantes Ergebnis auf ($p=0,067$, exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer). Allerdings muss in diesem Zusammenhang auf die geringere Fallzahl ($n=18$) bei den weiblichen Patienten hingewiesen werden. Siehe dazu auch die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 11: Rückfallquoten nach Geschlechtern getrennt aufgeführt. n = Fallzahl.

	Männer (n = 66)		Frauen (n = 18)	
	rückfällig	abstinent	rückfällig	Abstinent
Anzahl (n=)	31	35	13	5
Prozent	46,3 %	52,2 %	72,2 %	27,8 %

Bezüglich der erzielten Abstinenzzeiten zeigten sich zwischen männlichen und weiblichen rückfälligen Patienten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,82$, zweiseitige asymptotische Signifikanz, Mann-Whitney-Test), siehe dazu auch die nachfolgende Tabelle 12.

Tabelle 12: Dauer bis zum Rückfall nach Geschlechtern aufgetrennt. Angaben in Wochen. Die Rückfalldauer war bei den männlichen Patienten nicht normalverteilt (Kolmogorv-Smirnov-Test: $p<0,001$).

Rückfalldauer [Wochen]		
	Männer	Frauen
Mittelwert	16,4	16,1
Median	15	8
Minimum	1	1
Maximum	46	44
Standardabweichung	12,5	16,1
Verteilung der Rückfallzeitpunkte	nicht normalverteilt	normalverteilt

7.3 Überprüfen der Hypothesen

7.3.1 Vorhersage des Rückfalls mittels EEG-Quotienten und HF/LF-Quotient der HFV

Gemäß den Hypothesen 1 bis 3 sollten sich rückfällige von abstinenten Patienten sowohl im HF/LF Quotienten, wie auch den aufgestellten EEG-Quotienten unterscheiden (vergleiche Fragestellung, S.31). Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt die Durchschnittswerte bzw. den Median für die entsprechenden Quotienten.

Tabelle 13: Durchschnittswerte der EEG-Quotienten für rückfällige und abstinente Patienten. Für den nicht normalverteilten HF/LF-Quotienten ist zusätzlich der Median und die mittlere Rangsumme angegeben. SD = Standardabweichung. t = zweiseitige Signifikanz im t-Test. m = Mann-Whitney-Test, zweiseitige asymptotische Signifikanz.

	Rückfällige Patienten		Abstinente Patienten		Signifikanz der Unterschiede
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alpha frontal	,805	,105	,772	,106	0,15 ^t
Beta1 frontal	,944	,233	,940	,198	0,94 ^t
Beta3 frontal	1,322	,422	1,223	,249	0,20 ^t
Alpha frontopolar	,783	,121	,759	,126	0,36 ^t
Beta1 frontopolar	,848	,234	,817	,211	0,53 ^t
Beta3 frontopolar	1,193	,402	1,106	,290	0,26 ^t
HF/LF	,121	,172	,260	,721	
	Median	Mittlere Rangsumme:	Median	Mittlere Rangsumme:	
HF/LF	0,51	44,48	0,51	40,70	0,48 ^m

Nach Absprache mit dem Institut für medizinische Biometrie erfolgte die Eingabe dieser 7 Quotienten als unabhängige Variablen in eine binär logistische Regression. Zuerst wurden alle eingeschlossenen Patienten (n = 84) untersucht.

Bei gleichzeitigem Einschluss aller Variablen in die Regressionsgleichung wurden 65,5% der gesamten Fälle richtig vorhergesagt mit einer Sensitivität von 72,7% bei einer Spezifität von 57,5% (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 14: Rückfallvorhersage mit binärer logistischer Regression. Abhängige Variable: Rückfall innerhalb von 12 Monaten. Einflussvariablen: HF/LF, Alpha frontal, Alpha frontopolar, Beta1 frontal, Beta1 frontopolar, Beta3 frontal, Beta3 frontopolar. Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Einflussvariablen).

		Beobachtet		Vorhergesagt		
				Rückfall		Prozentsatz der Richtigen
				Nein	Ja	
Schritt 1	Rückfall	Nein		23	17	57,5
		Ja		12	32	72,7
	Gesamtprozentsatz					65,5

Bei einem schrittweisen Einschluss der Variablen (Vorwärtsselektion nach Likelihoodfunktion) wurden jedoch alle Variablen aus der Regressionsgleichung ausgeschlossen. Bei einer Diskriminanzanalyse aller 85 Patienten war ebenfalls bei schrittweisem Einschluss keine der Variablen zur Vorhersage des Rückfalles geeignet. Die erstellten HFV- und EEG-Quotienten waren also alleine nicht in der Lage einen Rückfall vorherzusagen.

Um den möglichen Einfluss von **Alter und BMI** auf die HFV und die EEG-Quotienten zu berücksichtigen, wurden Alter und BMI zusätzlich als unabhängige Variablen eingegeben. Bei gleichzeitiger Eingabe aller Variablen verschlechterte sich dadurch das Ergebnis sogar geringfügig auf 64,2% korrekt klassifizierte Fälle. Bei schrittweiser Eingabe wurden wiederum alle Variablen ausgeschlossen

Auch bei zusätzlicher Miteinbeziehung des **Geschlechtes** und der **Herzfrequenz** wurden bei schrittweiser Eingabe alle Variablen verworfen. Gleiches gilt für die Miteinbeziehung von **Raucherstatus** und **Sportstatus (j/n)** oder Anzahl **Stunden Sport/Woche** und der **Abstinenzdauer**.

Die EEG-Quotienten und der HF/LF Quotient waren also auch bei Miteinbeziehung diverser Stör- bzw. Einflussgrößen nicht in der Lage, den Rückfall vorherzusagen.

Ursprünglich war geplant, nach erfolgter binär logistischer Regression, mit den Quotienten, die die höchste Signifikanz aufzeigten, eine Diskriminanzfunktion aufzustellen. Die Patienten sollten in zwei Untergruppen aufgeteilt werden. An der ersten Untergruppe sollte die Diskriminanzfunktion aufgestellt werden, die dann an der zweiten Untergruppe überprüft werden sollte. Aufgrund der Ergebnisse wurde darauf verzichtet.

7.3.2 Korrelation von EEG- mit HFV-Parametern

Nach der aufgestellten Hypothese 4 sollte ein niedriger HF/LF-Quotient positiv mit Betapower und negativ mit Alphapower korrelieren (vergleiche Fragestellung, S.31). Die Power im VLF-Bereich der HFV zeigte eine signifikante negative Korrelation mit Alpha frontal im EEG. Ansonsten fanden sich keine signifikanten Korrelationen (siehe Anhang Tabelle 31, S.107 und Tabelle 32, S.108).

7.4 Prädiktion von Rückfall und Abstinenz für 3 Monate

Wurden Rückfall und Abstinenz 3 Monate nach Entlassung festgelegt, verbesserte sich der Anteil an richtig klassifizierten Fällen bei gleichzeitigem Einschluss aller Variablen auf 80,7% mit 96.8% richtig vorhergesagten abstinenten Fällen bei nur 33,3% korrekter Vorhersage der Rückfälle. Siehe dazu auch die nachfolgende Tabelle 15. Wiederum war aber bei schrittweisem Einschluss der Variablen in die Regressionsgleichung keine Variable zur Vorhersage geeignet.

Tabelle 15: Rückfallvorhersage mit binärer logistischer Regression. Abhängige Variable: Rückfall innerhalb von 3 Monaten (j/n). Einflussvariablen: HF /LF, alpha-frontal, alpha-frontopolar, beta1-frontal, beta1-frontopolar, beta3-frontal, beta3-frontopolar. Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Einflussvariablen)

Beobachtet		Vorhergesagt			
		Rückfall innerhalb von 3 Monaten		Prozentsatz der Richtigen	
		Nein	Ja		
Schritt 1	Rückfall innerhalb von 3 Monaten	Nein	60	2	96,8
		Ja	14	7	33,3
Gesamtprozentsatz					80,7

7.5 Weitere Charakteristika der EEG- und HFV-Parameter

7.5.1 Korrelation der HFV-Parameter untereinander

Alle HFV-Parameter korrelierten auf signifikantem Niveau negativ mit der durchschnittlichen Herzfrequenz und positiv untereinander, jeweils mit Ausnahme des Quotienten aus HF/LF (siehe dazu Tabellen 28, 29 und 30 im Anhang, S. 104).

7.5.2 Korrelation der EEG-Werte untereinander

Erwartungsgemäß zeigten sich hohe Korrelationen zwischen den frontalen und frontopolaren Quotienten im gleichen Band (p-Werte für alle 3 Bänder $< 0,0001$). Allerdings korrelierten auch die Alphaquotienten positiv mit den verschiedenen Betaquotienten und zwar teilweise auf signifikantem Niveau ($p < 0,05$). (siehe Tabelle 33, S.109 im Anhang).

7.5.3 Korrelation von klinischen und soziodemographischen Variablen mit EEG- und HFV-Parametern

Sowohl die Trinkmenge wie auch die Abstinenzdauer zeigten signifikante Korrelationen mit HFV- und EEG-Parametern.

Die **Trinkmenge** korrelierte

- positiv mit der durchschnittlichen Herzfrequenz in der EEG-Ableitung ($p = 0,027$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)),
- negativ mit β_1 frontal ($p = 0,02$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)),
- negativ β_1 frontopolar ($p = 0,01$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)),
- negativ mit β_3 frontopolar ($p = 0,016$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)).

Die **Abstinenzdauer** in Tagen korrelierte

- positiv mit der HF-Power ($p = 0,031$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)),
- und positiv mit dem RMSSD ($p = 0,023$ (zweiseitige Signifikanz nach Spearman)).

7.6 Sonstige Unterschiede zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten

Nachdem die EEG-Quotienten und das HF/MF-Verhältnis nicht zur Vorhersage geeignet waren, wurde in einem explorativen Ansatz überprüft, ob sich Abstinente und Rückfällige hinsichtlich der soziodemographischen oder klinischen Variablen unterschieden und ob sich Unterschiede in den Powerwerten von EEG-Einzelelektroden oder einzelnen HFV-Parametern zeigten.

Die erfassten Variablen wurden auf signifikante Unterschiede überprüft. Zusätzlich zu den für die Quotienten verwendeten EEG-Elektroden wurden auch die Elektroden f3 und f4 mit untersucht. Die Einzelparameter der HFV und die Einzelelektroden des EEGs zeigten keine signifikanten Unterschiede. Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre, Familienstand, das Vorhandensein von Kindern, Nikotinkonsum, Krampfanfälle oder Delire in der Krankengeschichte zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In vier klinischen Variablen fanden sich jedoch signifikante Unterschiede (siehe auch Tabelle 16, S. 65):

- Anzahl der vorherigen Therapien
- Letzte durchschnittliche Trinkmenge
- Clomethiazolbehandlung während des stationären Aufenthalts
- BAK bei stationärer Aufnahme.

Tabelle 16: Variablen, in denen sich Abstinente und Rückfällige signifikant unterscheiden. Mediane sind fett hervorgehoben. a = zweiseitig asymptotische Signifikanz, Mann-Whitney-Test. b = exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer.

	Abstinernte Patienten	Rückfällige Patienten	Signifikanz der Unterschiede
Trinkmenge [g]			
Mittelwert ± Standardabweichung	158,5 ± 69,4	222 ± 97	0,01 a
25. / 50. / 75. Perzentil	120 / 160 / 180	50 / 200 / 290	
Minimum - Maximum	20 - 350	50 - 450	
BAK bei stationärer Aufnahme [Promille]			
25. / 50. / 75. Perzentil	0 / 0 / 0,06	0 / 0,03 / 0,27	0,03 a
Minimum - Maximum	0 - 2,57	0 - 3,32	
Anzahl bisheriger Therapien			
25. / 50. / 75. Perzentil	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0,01 a
Minimum - Maximum	0 - 2	0 - 3	
Clomethiazoleinnahme			
Anzahl mit (n =)	2	13	0,004 b
Prozent	5,1 %	30,2 %	

Um zu überprüfen, wie gut sich ein individueller Rückfall mit diesen vier Variablen vorhersagen lässt, wurden diese als unabhängige Variablen in eine binär logistische Regression eingegeben. Bei gleichzeitigem Einschluss der vier Variablen wurden 69,7% der Fälle insgesamt richtig klassifiziert mit einer Sensitivität von 63,4% und einer Spezifität von 77,1% (siehe die nachfolgende Tabelle).

Tabelle 17: Rückfallvorhersage mit binärer logistischer Regression. Abhängige Variable: Rückfall innerhalb eines Jahres (j/n). Einflussvariablen: Clomethiazol (j/n), BAK bei stationärer Aufnahme, Anzahl der vorherigen Therapien, letzte durchschnittliche Trinkmenge. Methode: Enter (gleichzeitiger Einschluss aller Variablen).

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Rückfall		Prozentsatz der Richtigen
			nein	ja	
Schritt 1	Rückfall	Nein	27	8	77,1
		ja	15	26	63,4
	Gesamtprozentsatz				69,7

Bei schrittweisem Einschluss der Variablen verbesserte sich der Anteil korrekt klassifizierter Fälle auf 71,1% bei einer gleich bleibenden Sensitivität von 63,4% und einer verbesserten Spezifität von 80%. Allerdings wurden hier vom Programmalgorithmus letztendlich nur die Variablen „Clomethiazol-Einnahme“ und „Anzahl der vorausgegangenen Therapien“ in die endgültige Regressionsgleichung aufgenommen. Trinkmenge und BAK wurden in die abschließende Gleichung nicht mit eingeschlossen.

Tabelle 18: Rückfallvorhersage mit binärer logistischer Regression. Abhängige Variable: Rückfall innerhalb eines Jahres (j/n). Einflussvariablen: Clomethiazol (j/n), BAK bei stationärer Aufnahme, Anzahl der vorherigen Therapien, letzte durchschnittliche Trinkmenge. Methode: Vorwärts, Schrittweise (nach Likelihood-Quotient). In Schritt 2 verwendete Variablen: Anzahl vorheriger Therapien, Clomethiazol (j / n).

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Rückfall		Prozentsatz der Richtigen
			Nein	Ja	
Schritt 1	Rückfall	Nein	33	2	94,3
		Ja	28	13	31,7
	Gesamtprozentsatz				60,5
Schritt 2	Rückfall	Nein	28	7	80,0
		Ja	15	26	63,4
	Gesamtprozentsatz				71,1

Eine Diskriminanzanalyse mit gleichzeitigem Einschluss aller Variablen ergab für 67,1% der ursprünglich und der kreuzvalidiert gruppierten Fälle eine korrekte Klassifikation.

Bei schrittweisem Einschluss der Variablen verbesserten sich die beiden Werte auf je 70,9% korrekt klassifizierte Fälle.

7.7 Rückfallergebnisse bei ausgeschlossenen Patienten

Einige Analysen wurden auch bei den ursprünglich ermittelten, aber aus der eigentlichen HFV- und EEG-Analyse ausgeschlossenen Patienten durchgeführt, um zu überprüfen, ob die untersuchte Stichprobe auch hinsichtlich der Rückfälle repräsentativ für die Gesamtheit der Patienten ist.

Die folgende Tabelle auf der nächsten Seite zeigt die wichtigsten Ergebnisse im Überblick.

Tabelle 19: Rückfallergebnisse aller ermittelten Patienten. Aufgeteilt nach Studienpatienten und ausgeschlossenen Patienten. Angaben bezüglich der Dauer bis zum Rückfall in Wochen.

<u>Vergleich Rückfallergebnisse Studienpatienten und ausgeschlossene Patienten:</u>				
	<u>Studienpatienten</u>		<u>aussgeschlossene Patienten</u>	
<u>Beide Geschlechter</u>				
Rückfallquote	<i>n =</i>	<i>Prozent</i>	<i>n =</i>	<i>Prozent</i>
Abstinenz	40	47,1	47	53,4
Rückfällig	44	51,8	41	46,6
<u>Dauer bis zum Rückfall</u>				
Mittelwert	16,3		12,3	
Median	14,0		9,0	
Modus	1,0		1,0	
Standardabweichung	13,5		11,2	
Spannweite	45,0		39,0	
Minimum	1,0		1,0	
Maximum	46,0		40,0	
<u>Nur männliche Patienten</u>				
Rückfallquote	<i>n =</i>	<i>Prozent</i>	<i>n =</i>	<i>Prozent</i>
Abstinenz	35	53,0	39	58,2
Rückfällig	31	47,0	28	41,8
<u>Dauer bis zum Rückfall</u>				
Mittelwert	16,4		13,7	
Median	15,0		10,0	
Modus	18,0		1,0	
Standardabweichung	12,5		10,7	
Spannweite	45,0		39,0	
Minimum	1,0		1,0	
Maximum	46,0		40,0	
<u>Nur weibliche Patienten</u>				
Rückfallquote	<i>n =</i>	<i>Prozent</i>	<i>n =</i>	<i>Prozent</i>
Abstinenz	5	27,8	8	38,1
Rückfällig	13	72,2	13	61,9
<u>Dauer bis zum Rückfall</u>				
Mittelwert	16,2		9,3	
Median	8,0		5,0	
Modus	1,0		1,0	
Standardabweichung	16,1		12,1	
Spannweite	43,0		39,0	
Minimum	1,0		1,0	
Maximum	44,0		40,0	

7.7.1 Rückfallergebnisse der Patienten mit Betablockern

In der Fragestellung der vorliegenden Diskussion wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein hoher Sympathikotonus entscheidend für den Rückfall sein könnte. Vor diesem Hintergrund könnte auch die Einnahme von Betablockern einen protektiven Effekt haben. In einer zusätzlichen, nachträglichen Fragestellung wurde deshalb zusätzlich das Rückfallverhalten der wegen Betablockereinnahme ausgeschlossenen Patienten untersucht.

35 Patienten wurden wegen Betablockern ausgeschlossen. Die Rückfallergebnisse dieser Gruppe sind mit einer Rückfallquote von nur 31,4% besser als die Quote der Studienpatienten (51,8%) und auch besser als die Quote der insgesamt ausgeschlossenen Patienten (46,4%) (vergleiche Tabelle 19, S.68). Beschränkt man die Analyse auf Personen mit Betablockern ohne zusätzliche psychiatrische Komorbidität ist die Rückfallquote von nur 21,4% noch besser. Verglichen mit dem Rest der erfassten Patienten sind die Ergebnisse der Betablocker-Untergruppen signifikant besser ($p = 0,029$ bzw. $p = 0,001$ (exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer)).

Tabelle 20: Rückfallquoten der Patienten mit Betablocker. Signifikanz: exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer, bezogen auf die Grundgesamtheit von 173 Patienten. n = Fallzahl. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

	Insgesamt	Rückfällig		Abstinent		Signifikanz p =
		n =	%	n =	%	
Betablocker	35	11	31,4	24	68,6	0,023*
Betablocker ohne psychiatrische Komorbidität	28	6	21,4	22	78,6	0,002**

Um zu untersuchen, ob sich dieser Effekt auf die Betablocker zurückführen lässt oder durch andere Variablen (mit-) bedingt wurde, wurde die Gruppe der Patienten mit Betablockern mit dem Rest der erfassten Patienten auf signifikante Unterschiede verglichen:

Patienten, die Beta-Blocker einnahmen waren

- signifikant älter ($p = 0,001$ (t-Test, zweiseitige Signifikanz)),
- signifikant häufiger Nichtraucher ($p = 0,001$ (exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer)),
- und hatten signifikant häufiger Arbeit ($p = 0,023$ (exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer)).

In den anderen klinischen und soziobiographischen Variablen zeigten sich keine Unterschiede.

Tabelle 21: Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Betablockern. a = t-Test, zweiseitige Signifikanz im t-Test. b = exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer. n = Fallzahl. An 35 bzw. 138 fehlende Patienten: keine Angabe. Bei der Arbeitssituation wurden pensionierte Patienten (mit Betablocker: n = 3, ohne Betablocker: n = 5) nicht mit berücksichtigt.

	Mit Betablocker n = 35	Ohne Betablocker n = 138	Signifikanz P =
Alter (mean ± SD) [Jahre]	49,2 ± 8,5	43,9 ± 8,6	0,001 ^a
Raucher : Nichtraucher	n = 15 : 17 (46,9 % : 53,1 %)	n = 99 : 28 (78 % : 22 %)	0,001 ^b
Arbeit : keine Arbeit	n = 29 : 3 90,6 % : 9,4 %	n = 95 : 38 71,4 % : 28,6 %	0,023 ^b

Um den Einfluss der einzelnen Variablen auf das Rückfallergebnis zu überprüfen wurden die Variablen Betablocker, Alter, Raucher und Arbeitssituation in eine schrittweise binäre logistische Regression eingegeben. Obwohl alle signifikant unterschiedlich waren, wurden letztendlich nur die Variablen „Arbeit“ und „Raucher“ mit in die abschließende Regressionsgleichung einbezogen.

Tabelle 22: Rückfallvorhersage mit binärer logistischer Regression für Patienten mit Betablockern. Abhängige Variable: Rückfall innerhalb eines Jahres (j/n). Einflussvariablen: Betablocker, Raucher (j/n), Alter, Arbeitssituation. Methode des Variableneinschlusses: Vorwärts, Schrittweise (nach Likelihood - Quotient). In Schritt 2 verwendete Variablen: Arbeit, Raucher.

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Rückfall		Prozentsatz der Richtigen
			Nein	ja	
Schritt 1	Rückfall	Nein	70	13	84,3
		Ja	51	24	32,0
	Gesamtprozentsatz				59,5
Schritt 2	Rückfall	Nein	74	9	89,2
		Ja	55	20	26,7
	Gesamtprozentsatz				59,5

Die Variablen Betablocker und Alter wurden nicht mit in die abschließende Regressionsgleichung aufgenommen.

7.7.2 Rückfallergebnisse der Patienten mit psychiatrischer Komorbidität

Da in der Literatur immer wieder von schlechteren Ergebnisse für Patienten mit psychiatrische Komorbidität berichtet wurde (vergleiche. Einleitung, S.18), wurde die Rückfallquote für die wegen psychiatrischer Komorbidität ausgeschlossenen Patienten zusätzlich separat bestimmt. Die Rückfallquote ist mit 64% schlechter, als der Gruppendurchschnitt, aber nicht auf signifikantem Niveau ($p=0,063$, exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer).

Tabelle 23: Rückfallergebnisse für Patienten mit psychiatrischer Komorbidität. n = Fallzahl.

		Häufigkeit n =	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rückfall	Nein	9	36 %	36 %
	Ja	16	64 %	100 %
Gesamt		25	100,0	

8 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde postuliert, dass eine über den akuten Entzug hinaus persistierende Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i. S. eines erhöhten Sympathikotonus entscheidend für einen Rückfall bei abstinenten Alkoholikern ist. Um dies zu überprüfen, wurde bei den untersuchten Patienten das EEG und die Herzfrequenzvariabilität (HFV) im EKG spektralanalytisch untersucht. Es wurden vier Hypothesen aufgestellt, die mit der vorliegenden Studie überprüft werden sollten (siehe auch S.31):

Hypothese 1:

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinenten im EEG mehr frontale und frontopolare Beta1- und Beta3-Power.

Hypothese 2:

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinenten im EEG weniger frontale und frontopolare Alphanpower.

Hypothese 3:

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinenten einen kleineren HF/LF-Quotienten in der HFV-Analyse.

Hypothese 4:

Ein kleiner HF/LF-Quotient im EKG korreliert positiv mit hoher Beta- und niedriger Alphanpower im EEG.

8.1 Prädiktion des Rückfalls durch Spektralanalyse des EEGs

8.1.1 Ergebnisse

Zur Rückfallvorhersage durch das EEG wurden die Hypothesen 1 und 2 aufgestellt (s.o.).

Zur Hypothese 1:

Erwartungsgemäß hatten rückfällige Patienten in allen vier Betaquotienten durchschnittlich höhere Werte. Die Unterschiede waren jedoch nicht auf signifikantem Niveau (siehe Tabelle 13, S.61).

Zur Hypothese 2:

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Alphanpower zwischen Rückfälligen und Abstinenter. Die Rückfälligen hatten entgegen der Hypothese sogar durchschnittlich geringfügig höhere Alpha-Quotienten. Die Unterschiede waren nicht auf signifikantem Niveau (siehe Tabelle 13, S.61).

Letztendlich konnten die beiden Hypothesen in der vorliegenden Studie also nicht bestätigt werden.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Winterer et al. (1998), die bei rückfälligen Patienten signifikant erhöhte relative Beta3-Power und verminderte Alphanpower gefunden haben. Fraglich ist, ob die vorliegende Studie aufgrund von Unterschieden in der Methodik zu anderen Ergebnissen kommt.

8.1.2 Vergleich der Methoden und des Studiendesigns

8.1.2.1 Ableitungsbedingungen und Frequenzbänder

Wie bei Winterer et al. (1998) wurde auch in der vorliegenden Studie bei den Patienten vormittags eine Ruhe-EEG-Ableitung nach dem internationalen 10-20-Standard durchgeführt. Für die Frequenzbänder wurden die gleichen Ober- und Untergrenzen wie bei Winterer verwendet (siehe Material und Methoden, S 44).

Um die Wirkung des Ableitungsvorgangs selbst auf den Patienten abschätzen zu können, muss betont werden, dass der Patient sich in einem Raum befindet, der für ihn u.U. eine neue Umgebung darstellt, er eine EEG-Haube mit 20 Elektroden und die EKG-

Elektroden am Handgelenk angelegt bekommt und, sobald die Platzierung abgeschlossen ist, die Aufzeichnung startet.

Es ist nicht auszuschließen, dass diese Situation für einen Teil der Patienten einen Stressor darstellte, der mit bewusster oder unbewusster Angst einhergeht. Somit könnte bei manchen Patienten während der Ableitung ein deutlich höheres Erregungsniveau mit entsprechend erhöhtem Sympathikotonus gemessen worden sein, als dies ihrem entspannten Wachzustand entspricht.

Mann-Whitney-Tests und t-Tests für die gemessenen EEG- und HFV-Parameter wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die zum ersten Mal ein EEG bekommen gegenüber den Patienten, die zum wiederholten Male ein EEG bekommen haben, zeigten. Dabei fanden sich weder signifikante Unterschiede noch Trends. Allerdings kann durch diesen Gruppenvergleich nicht komplett ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten aufgrund der äußeren Bedingungen eine mehr oder weniger ausgeprägte Stressreaktion entwickelt haben.

Grosse Sorgfalt wurde auf die Artefaktkontrolle der EEGs verwendet. Nicht eindeutige EEG-Abschnitte wurden durch PD Dr. G. Eschweiler der EEG-Abteilung nachinspiziert und fragliche Abschnitte wurden ggf. von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Eine EMG-Ableitung erfolgte im Rahmen der Routine-EEGs allerdings nicht. Da Betapower durch visuelle Inspektion alleine nur schwer von muskulärer Anspannung zu trennen ist (Gallinat und Hergerl, 1998), ist nicht komplett auszuschließen, dass muskuläre Anspannung in Einzelfällen als Betapower interpretiert worden ist.

8.1.2.2 Patienten und Abstinenzzeitraum

Die Patienten in der Studie von (Winterer et al., 1998) waren im Schnitt 44 ± 9 Jahre alt, das Geschlechterverhältnis betrug ca. 1,5:1 (männlich:weiblich). Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten waren durchschnittlich $42,3 \pm 7$ Jahre alt mit einem Geschlechterverhältnis von ca. 3:1 (männlich:weiblich), so dass das untersuchte Patientenkollektiv durchaus vergleichbar war.

Es wurden jedoch über 50% der ursprünglich ermittelten Patienten ausgeschlossen, so dass die Studienpatienten in einer bestimmten Weise selektiert gewesen sein könnten. Allerdings fanden sich in den klinischen und soziodemographischen Variablen, wie auch

bezüglich der Rückfallergebnisse nur geringfügige Unterschiede (siehe Ergebnisse, Tabelle 5 bis 7, S.53 und Tabelle 19, S.68), die die Annahme einer bestimmten Positiv- oder Negativselektion nicht unterstützten können.

Die Patienten von Winterer waren sieben Tage abstinent, wohingegen die hier untersuchten Patienten 10 bis 60 Tage abstinent waren. Die Zeitspanne umfasst also 50 Tage. Das bedeutet, es wurden Patienten untersucht, die noch mit Blutalkohol auf Station aufgenommen worden sind und ihre komplette Abstinenzdauer stationär erzielten, wie auch solche, die schon eine erfolgreiche Entgiftungsbehandlung und mehre nicht-stationäre Abstinenztage hinter sich hatten. Jedoch wurde bei allen untersuchten Patienten der Mindestabstand von 10 Tagen seit der letzten Alkoholaufnahme eingehalten, um zu verhindern, dass sich die untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Ableitung noch im akuten Entzug befinden. Dessen ungeachtet handelt es sich bezüglich des Abstinenzzeitraums um eine relativ heterogene Gruppe, und es ist denkbar, dass sich mit zunehmender Abstinenzdauer diverse physiologische Faktoren ändern.

Dafür spräche, dass die parasympathisch kontrollierte HF-Power in der HFV ebenso wie der RMSSD mit zunehmender Abstinenzdauer zunahm (siehe Ergebnisse, S.64). Wenn also eine abstinenzbedingte Anspannung i. S. eines verminderten Parasympathikotonus auch nach dem akuten Entzug noch weiter besteht und erst über Monate abklingt, könnte die große hier umfasste Zeitspanne einen Vergleich der Patienten untereinander erschweren oder unmöglich machen.

Signifikante Korrelationen mit der Abstinenzdauer fanden sich allerdings weder für Beta1-, Beta3- noch für Alphapower, auch verbesserten oder änderten sich die Ergebnisse nicht durch Miteinbeziehung der Abstinenzdauer als unabhängige Variable in die binär logistische Regression (siehe Ergebnisse, S. 62).

Die in der Literatur beschriebenen Unterschiede im EEG zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten wurden zu unterschiedlichen Abstinenzzeitpunkten gewonnen. Bauer konnte signifikante Unterschiede zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten hinsichtlich schneller frontaler Betapower finden, obwohl die EEG-Ableitungen nach ein

bis fünf Monaten bereits erzielter Abstinenzzeit durchgeführt worden sind (Bauer, 2001). Dies spricht gegen einen bedeutenden Einfluss der unterschiedlich langen Abstinenzzeiten. Allerdings wurden in dieser Studie nicht nur alkoholabhängige, sondern auch Abhängige anderer Substanzklassen untersucht.

Saletu-Zyhlarz et al. untersuchten ebenfalls EEGs von Alkoholikern und fanden bei rückfälligen Alkoholikern im Vergleich zu abstinent bleibenden erhöhte relative Beta3-Power im temporalen und rechts-zentralen Bereich, obwohl die EEGs nach 14 bis 42 Tagen Abstinenzzeit abgeleitet wurden (Saletu-Zyhlarz et al., 2004). Auch dieses Ergebnis spricht eher gegen eine bedeutende Rolle der Abstinenzzeit über den akuten Entzug hinaus. Hingegen führte Bauer (Bauer, 1994) in einer früheren Untersuchung zwei EEG-Ableitungen bei Alkoholikern durch, eine am 10. und eine am 14. bis 17. Tag. Bereits innerhalb dieser kurzen Zeitspanne zeigte sich eine Abnahme der schnellen Betapower, wenn auch nach wie vor noch signifikante Unterschiede an der Elektrode Cz bestanden. Gleichzeitig fand sich in diesem Zeitraum ein Anstieg der Deltapower.

Letztendlich ist der Einfluss der Abstinenzzeit auf die einzelnen Powerspektren des EEGs noch nicht eindeutig geklärt und es ist nicht auszuschließen, dass trotz fehlender Korrelation mit der Abstinenzzeit, durch die Zeitspanne von 50 Tagen die Vergleichbarkeit so eingeschränkt worden ist, dass Gruppenunterschiede sowohl im Alpha- wie im Betabereich nicht mehr ein signifikantes Niveau erreichen.

Die unterschiedlich langen Abstinenzzeiten könnten darüber hinaus auch ein Indiz für den unterschiedlich ausgeprägten Schweregrad der Abhängigkeit der untersuchten Patienten sein. Die kürzesten Abstinenzzeiten zum Zeitpunkt der Ableitung hatten die Patienten, die alkoholisiert zur Aufnahme erschienen. Vergingen bis zu EEG-Ableitung zehn Tage oder mehr, wurden diese Patienten mit in die Studie eingeschlossen (vergleiche Ausschlussgründe, S. 34 ff.). Wie diese Studie gezeigt hat, waren aber die BAK bei Aufnahme und Clomethiazoleinnahme negative Prädiktoren für einen Rückfall (siehe Ergebnisse, S. 65). Man kann also annehmen, dass bei Patienten, die alkoholisiert zur Aufnahme erschienen und initial Clomethiazol zur Kontrolle der Entzugssymptome benötigten, die Abhängigkeit sich nicht nur in einem anderen zeitlichen Stadium befand, sondern insgesamt ausgeprägter bzw. schwerer war, als bei den Patienten, die bereits mehrere Tage oder Wochen Abstinenz zu Hause erzielt haben. Damit wird die

Vergleichbarkeit der Daten nicht nur durch den unterschiedlichen Zeitpunkt im Entwöhnungsprozess, sondern auch durch die unterschiedlich ausgeprägten Schweregrade der Abhängigkeit erschwert.

8.1.2.3 *Elektrodenauswahl und Quotientenbildung*

Anders als in der Studie von Winterer wurden in der vorliegenden Studie zur Beurteilung der einzelnen Frequenzbänder Quotienten aus Einzelelektroden gebildet $[(f7+f8) / (o1+o2)]$ (siehe Material und Methoden, S. 45). Es wäre möglich, dass dadurch Unterschiede maskiert worden sind. Um dies zu überprüfen, wurden auch die einzelnen Elektrodenwerte auf signifikante Unterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinenter untersucht. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinenter (siehe Anhang, Tabelle 34, S.110). Hingegen fand Winterer unter anderem signifikant erhöhte Power im Beta1- und Beta3-Bereich an der Elektrode F8 und signifikant erniedrigte Alphaspower an der Elektrode Fz bei Rückfälligen. Das Ergebnis für die Elektrode F8 konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Elektrode Fz wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, so dass diesbezüglich kein direkter Vergleich möglich ist.

8.1.2.4 *Klassifizierung von Rückfall und Abstinenz*

Um den Einfluss von HFV und EEG auf Rückfall und Abstinenz zu untersuchen, ist die Klassifizierung als abstinent oder rückfällig von entscheidender Bedeutung. Durch Fehlklassifizierungen könnten die Unterschiede zwischen tatsächlich rückfälligen und abstinenten Patienten maskiert worden sein.

Wichtigstes Kriterium für die Einstufung als rückfällig und abstinent war die Selbstauskunft des Patienten. Studien haben gezeigt, dass die Validität der Selbstauskünfte von Alkoholikern im Allgemeinen gut ist (Chermack et al., 1998). Dies konnte auch für die Patienten des B6-Programms gezeigt werden (Mann et al., 1997; Mundle, 1998).

Bei derartigen Patientenselbstauskünften spielen allerdings auch immer Verleugnungs- und Bagatellisierungstendenzen und die (vermeintliche) soziale Erwünschtheit eine Rolle (Mundle, 1998), so dass bei einem kleinen Teil der Patienten von nicht korrekten Angaben ausgegangen werden muss. Durch mehrere Maßnahmen wird in der ambulanten Nachbetreuung versucht, auch die nicht zugegeben Rückfälle zu erfassen.

Durch die wöchentlichen Atemalkoholkontrollen werden alle Fälle aufgedeckt, in denen es rückfällige Patienten nicht schaffen, lange genug vor den Gruppentreffen abstinent zu bleiben, um eine Atemalkoholkontrolle von 0,0 Promille zu erzielen. Länger zurückliegende Fälle ließen sich durch die Bestimmung des CDT erfassen. Die Blutabnahmen gehörten allerdings nicht zu den wöchentlichen Routinemaßnahmen, sondern wurden häufig am Ende der ambulanten Phase oder bei Verdacht auf Rückfall durchgeführt. Fragliche Fälle ließen sich so ebenfalls auf einen Rückfall überprüfen.

Auch das soziale Umfeld, seien es Mitpatienten oder Angehörige, berichten dem Personal von Rückfällen der Patienten.

Da sich die Patienten bei triftigen Gründen (Kur, Urlaub, Krankenhausaufenthalte, berufsbedingt im Ausland) durchaus auch für mehrere Wochen am Stück beurlauben konnten, gab es bei vielen Patienten allerdings mehrwöchige Abschnitte, während denen durch die Ambulanz keine Beurteilung erfolgen konnte. Man kann deshalb nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, dass einige Patienten, die als abstinent klassifiziert worden sind, doch zwischenzeitliche Rückfallphasen hatten.

Aufgrund der wöchentlichen Atemalkoholkontrollen, zusätzlichen Blutabnahmen, gegenseitiger sozialer Kontrolle in der Gruppe sollte dieser Anteil aber gering sein. Bei der Auswertung der Ambulanzkartei hat sich gezeigt, dass einige Patienten ihren Rückfall verleugnet haben und dieser erst durch Familienangehörige berichtet wurde oder durch Atemalkoholkontrollen oder Blutanalysen aufgedeckt worden ist. In Anbetracht der grundsätzlich guten Validität von Selbstauskünften von Alkoholikern und der umfangreichen Maßnahmen zur Erfassung auch verleugneter Rückfälle, ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Studie der ganz überwiegende Teil der Rückfälle korrekt erfasst worden ist.

Die Einstufung von Therapieabbrechern als Rückfällige könnte umgekehrt dazu geführt haben, dass einige Abstinente fälschlicherweise als rückfällig eingestuft worden sind. Für die Patienten bestand jedoch die Möglichkeit, sich bei Verhinderung, auch mehrmals, entschuldigen zu können. Termine, auch mehrmalige, zwangen also nicht zur Beendigung der ambulanten Gruppentherapie. Patienten, die glaubhaft nachweisen konnten, dass eine dauerhafte Veränderung am Arbeitsplatz eine Teilnahme nicht mehr ermöglichte, wurden nicht als rückfällig eingestuft.

Außerdem hat die jahrelange Erfahrung der Therapeuten der Station B6 gezeigt, dass im ganz überwiegenden Teil der Abbruchfälle, insbesondere wenn nur unbestimmte Begründungen, wie z.B. „Die Gruppe bringt mir nichts mehr“ oder überhaupt keine Begründungen angegeben worden sind, ein Rückfall der Grund für den Abbruch der ambulanten Therapie war.

Wenn also auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, dass in Einzelfällen eine inkorrekte Klassifizierung erfolgt ist, kann man davon ausgehen, dass die Einteilung im ganz überwiegenden Teil der Fälle korrekt ist. Dafür spricht auch, dass die Jahresabstinenzquote im erwarteten Bereich von ca. 50% lag (vergleiche (Mann und Stetter, 2002)), und dass sich z.B. in den klinischen Variablen durchaus signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden (siehe Unterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinentern, S.65).

.

8.1.3 Mögliche weitere Einflussfaktoren auf den Abstinenzserfolg

8.1.3.1 *Einfluss von Anticravingsubstanzen*

Nicht erfasst werden konnte in unserer Studie, ob und wie lange die Patienten Anticravingsubstanzen, wie z.B. Acamprosat in der ambulanten Phase einnahmen. Patienten, die während der Ableitung Acamprosat einnahmen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nach Auskunft der Stationsärzte wurden diese Substanzen in dem untersuchten Zeitraum in der ambulanten Phase nur sehr selten eingesetzt, bei maximal 10% der Patienten. Auch wurde Acamprosat in der Regel eher kurz eingesetzt, und zwar während der Anfangszeit der ambulanten Phase. Der Einfluss dieser Substanzen auf die gesamte Stichprobe über den vollen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ist somit als eher gering einzuschätzen. Nichtsdestotrotz ist es möglich, dass in Einzelfällen

Patienten, die ohne diese Substanzen rückfällig geworden wären, durch diese medikamentöse Intervention abstinent blieben.

8.1.3.2 Einfluss des Therapieprogramms

Anhand der vorliegenden Studie lässt sich nicht klären, welchen Einfluss das eigentliche Therapieprogramm auf Rückfall und Abstinenz hat. Bei dem Entwöhnungs- und Motivationsprogramm der Station B6 und dem nachfolgenden ambulanten Jahr wird ein deutlich größeres Gewicht auf Gruppenprozesse gelegt, als in einfachen Entgiftungsprogrammen. Deutlich wird dies unter anderem in dem Prinzip der geschlossenen Gruppen und dem weitgehenden Verzicht auf Einzeltherapien (vergleiche Einleitung, S.33). Das Unterstützen von sozialen Beziehungen untereinander ist wichtig für die guten Erfolgsraten des B6-Programms. Es ist also wahrscheinlich, dass in dem ambulanten Jahr diese Kontakte einen größeren Einfluss auf das Trinkverhalten haben, als in anderen Programmen.

Das Gefühl der „Geborgenheit“ in der Gruppe sollte sich zwar auch auf das Erregungsniveau des autonomen Nervensystems und damit auf Sympathikus und Parasympathikus auswirken, jedoch stammt der Großteil der abgeleiteten EEGs aus der Anfangszeit der stationären Phase, durchschnittlich vom 14. Tag ($13,5 \pm 8$). Zu diesem Zeitpunkt stand noch ein beträchtlicher Teil des stationären Aufenthaltes vor den Patienten und die Beziehungen der Patienten untereinander waren noch nicht in der für das ambulante Jahr entscheidenden Form ausgeprägt bzw. gefestigt.

Hingegen handelte es sich bei dem von Winterer et al. untersuchten Patientenkollektiv um Teilnehmer an einem dreiwöchigen Entgiftungsprogramm. Die Patienten wurden einzeln nachbetreut, so dass man annehmen kann, dass Gruppenprozesse dort eine geringere Rolle gespielt haben.

8.1.3.3 Beobachtungszeitraum

Für die Rückfalls- und Abstinenzklassifikation wurde auf den Zeitpunkt nach 12 Monaten abgestellt. Es wäre denkbar, dass sich durch eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus und entsprechend gemessenen physiologischen Parametern nur der Rückfall innerhalb eines nahen Zeitfensters vorhersagen lässt,

während spätere Rückfälle auf komplexere Ursachen wie Ereignisse im sozialen Umfeld zurückzuführen sind. Um dies zu überprüfen wurde zusätzlich die Prädiktion für den Rückfall innerhalb von drei Monaten nach stationärer Entlassung geprüft (siehe Ergebnisse, S. 63). Auch für diese Zeitspanne war jedoch eine Prädiktion durch EEG-Quotienten oder HFV nicht möglich. Auch fanden sich nach 3 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den EEG-Quotienten oder den einzelnen EEG-Elektroden (siehe Anhang, Tabelle 35, S. 111).

8.1.4 Zusammenfassung Rückfallvorhersage durch Spektralanalyse des EEGs

Insgesamt fanden sich in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu anderen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede in der Alpha- und Betapower zwischen rückfälligen und abstinenten Alkoholikern. Das Patientenkollektiv und die Ableitungsbedingungen waren denen anderer Studien vergleichbar. Allerdings sind die EEGs im Gegensatz zu der einzigen Studie, die ausschließlich Alkoholiker untersucht hat und Veränderungen in der Betapower im frontalen Bereich gefunden hat (Winterer et al., 1998), über einen größeren Abstinenzzeitraum verteilt und insgesamt später abgeleitet worden. Andere Studien fanden jedoch auch signifikante Unterschiede bezüglich der Betapower zwischen Rückfälligen und Abstinenter auch in EEGs, die in ähnlich breiten und vergleichbaren (Saletu-Zyhlarz et al., 2004) oder noch späteren Abstinenzphasen abgeleitet worden sind (Bauer, 2001). Diese Unterschiede waren jedoch entweder nicht frontal lokalisiert oder wurden für Polysubstanzabhängige beschrieben. Der Einfluss des umfassten Abstinenzzeitraumes von 50 Tagen auf die frontale Alpha- und Betapower lässt sich also nicht abschließend klären, es wäre jedoch möglich, dass dies ein Grund für das Fehlen von signifikanten Unterschieden zwischen Rückfälligen und Abstinenter in der vorliegenden Studie ist.

Eine weitere Rolle könnte die nicht kontrollierte Stress- bzw. Angstreaktion der Patienten auf die Ableitung selbst gespielt haben. Allerdings hätte dieser Effekt auch bei den anderen erwähnten Studien eine Rolle spielen müssen, und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die erstmalig und denen, die zum wiederholten Male eine EEG-Ableitung erfahren haben.

Bezüglich der Rückfall- und Abstinenzklassifikationen kann davon ausgegangen werden, dass diese zum ganz überwiegenden Teil zutreffend erfolgt sind.

Eine weitere mögliche Erklärung für das Abweichen von anderen Studienergebnissen ist der Einfluss des Therapieprogramms in der vorliegenden Studie. Gruppendynamische Prozesse und der vereinzelt Einsatz von Anticravingsubstanzen könnte den Therapieverlauf so entscheidend beeinflusst haben, dass eine in der stationären Phase gemessene Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus keine entscheidende Rolle mehr für den Abstinenzserfolg in der ambulanten Phase spielte.

Außerdem deutet der Umstand, dass die BAK bei Aufnahme und eine erforderliche Clomethiazoleinnahme während des stationären Aufenthaltes signifikante negative Prädiktoren für einen Rückfall waren, darauf, dass aufgrund der unterschiedlich langen Abstinenzzeiträume, die Patienten sich nicht nur in verschiedenen zeitlichen Phasen des Abstinenz-, bzw. Entwöhnungsprozesses befanden, sondern sich auch hinsichtlich des Schweregrades der Abhängigkeit stark unterschieden.

Ein weiterer möglicher Grund für das Abweichen der hier erzielten Studienergebnisse von bisher veröffentlichten Ergebnissen könnte sein, dass Studien, die keine signifikanten Unterschiede im EEG fanden, nicht publiziert worden sind („Publikationsbias“).

Zusammenfassend ist als möglicher Grund für die Abweichung von bisherigen Ergebnissen in der Literatur, neben der breit gestreuten Abstinenzzeit und der unterschiedlich ausgeprägten Schwere der Abhängigkeit, vor allem der Einfluss des Therapieprogramms wahrscheinlich.

Bei genauer Betrachtung der bisherigen Studienergebnisse zeigt sich außerdem, dass die Unterschiede im Bereich der Betapower an unterschiedlichen Elektroden gemessen worden sind und die berichteten Veränderungen in anderen Spektralbändern stark differieren.

Für zukünftige Studien ist deshalb anzustreben, dass sämtliche Elektroden und sämtliche Frequenzbänder in eine Analyse einbezogen werden. Einheitliche Grenzen für die einzelnen Frequenzbänder wären ebenfalls wünschenswert.

8.2 Prädiktion des Rückfalls durch die Herzfrequenzvariabilität (HFV)

In der vorliegenden Studie wurde postuliert, dass eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i. S. eines erhöhten Sympathikotonus prädiktiv für einen Rückfall ist. Um dies zu überprüfen, wurde zusätzlich zu den EEG-Ableitungen die Herzfrequenzvariabilität (HFV) im EKG spektralanalytisch untersucht. Die gemeinsame Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology beschrieb in ihren Richtlinien aus dem Jahr 1996, dass die spektrale Power im Bereich der High Frequency (HF) hauptsächlich parasympathisch, die im Bereich der Low Frequency (LF) hauptsächlich sympathisch kontrolliert wird. Dabei spiegelt sich ein erhöhter Sympathikotonus in der HFV-Analyse in einem höheren LF/HF- bzw. in einem kleineren HF/LF-Quotienten wider. Ausgehend von dieser Datenlage wurde die Annahme getroffen, dass sich ein kleiner HF/LF-Quotient als Zeichen eines hohen Sympathikotonus in der HFV gehäuft bei Rückfälligen findet und mit hoher Beta- und niedriger Alphaspower im EEG korreliert.

Zur Prädiktion der Rückfallergebnisse mittels HFV wurde die folgende **Hypothese 3** aufgestellt:

Rückfällige haben im Vergleich zu Abstinente(n) in der HFV-Analyse einen kleineren HF/LF-Quotienten (vergleiche Fragestellung, S. 31).

8.2.1 Ergebnisse

Rückfällige hatten im Schnitt einen kleineren HF/LF-Quotienten (mittlerer Rang: 40,7) als die abstinenten Patienten (mittlerer Rang: 44,5). Die Unterschiede erreichten kein signifikantes Niveau (siehe auch Anhang, Tabelle 25 und 26, S. 101 f.). Die Hypothese konnte also nicht bestätigt werden.

Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die postulierte Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus durch den HF/LF-Quotienten nicht hinreichend abgebildet wird, dass die Ergebnisse durch die ausgewählten Methoden oder Störgrößen beeinflusst oder verfälscht worden sind oder die Dysbalance nicht entscheidend für den Rückfall war.

8.2.2 Verhältnis von HF und LF als Marker für autonome Balance?

Die HFV lässt sich durch eine Vielzahl von Methoden beschreiben und analysieren (siehe Material und Methoden, S.46). In dieser Studie wurde vor allem das Verhältnis von HF- zu LF-Power untersucht. Inwieweit der HF/LF Quotient die sympathisch-parasympathische Balance widerspiegelt, ist nicht unumstritten. Als erwiesen gilt, dass die HF-Power ganz überwiegend durch den Parasympathikus vermittelt wird (Furlan et al., 1990; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Evans et al., 2001). Vereinzelt haben Autoren darauf hingewiesen, dass in manchen Studien bei sympathischer Aktivierung eine Reduzierung der LF-Power festgestellt worden ist und daraus geschlossen, dass dieser Frequenzbereich durch Sympathikus und Parasympathikus gemeinsam reguliert wird (Akselrod et al., 1981). In diesen Studien wurde die Power jedoch in absoluten Werten gemessen. Da mit der Steigerung der Herzfrequenz eine Verminderung der Gesamtvarianz und damit der gesamten Power verbunden ist, ist eine absolute Verminderung der LF-Power nicht überraschend. Allerdings nimmt parallel dazu auch die absolute HF-Power ab und zwar stärker als die LF-Power. Um das Verhältnis zwischen Sympathikus und Parasympathikus besser zu erfassen, sind deshalb die relativen Angaben in Bezug auf die Gesamtpower in „normalized units“ besser geeignet, zumal so bei erheblichen interindividuellen Unterschieden in den absoluten Werten Vergleiche zwischen unterschiedlichen Personen möglich sind (Furlan et al., 1990; Malliani et al., 1991). Verfährt man so, besteht auch Einigkeit darin, dass das Verhältnis von LF zu HF eine Beurteilung des Verhältnisses von Sympathikus zu Parasympathikus erlaubt (Montano et al., 1994; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Rechlin, 1998; Agelink et al., 1998a; Evans et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurden die Powerangaben in n.u. als relative Angaben in Bezug auf die Gesamtpower gemacht. Insofern ist mit dem Quotienten aus HF/LF auch eine Beurteilung der Balance des autonomen Nervensystems möglich.

8.2.3 Möglicher Einfluss der Methodik

8.2.3.1 Ableitungsbedingungen

Die EKG-Ableitung erfolgte zusammen mit der EEG-Aufzeichnung. Für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität reicht bereits eine Extremitätenableitung nach Einthoven aus (Rechlin, 1998). Allerdings führen manche Autoren die Aufzeichnung mit einer festgelegten Atemfrequenz aus (Shannon et al., 1987), um die Auswirkungen der physiologischen respiratorischen Arrhythmie vergleichbar zu halten. Dies war in der vorliegenden Studie aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich. Andere Autoren halten dies für eine repräsentative Ableitung auch nicht für erforderlich (Rechlin, 1998; Heinroth und Werdan, 2000) und die Richtlinien der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology aus dem Jahre 1996 sehen dies auch nicht vor. Es ist also unwahrscheinlich, dass durch diesen Umstand die Aussagekraft der Ableitungsergebnisse eingeschränkt wurde.

8.2.3.2 Einfluss von Störgrößen auf die HFV

Andere Einfluss- bzw. Störgrößen könnten sich so auf die Ableitungsergebnisse ausgewirkt haben, dass Gruppenunterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinente nicht mehr messbar waren. Inwieweit Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, BMI, sportliche Betätigung, Koffein- und Nikotinkonsum sich auf die Herzfrequenz auswirken ist immer noch nicht abschließend geklärt. Einigkeit besteht weitgehend darin, dass die Variabilität im Alter abnimmt und bei höherer Herzfrequenz geringer ist (Shannon et al., 1987; Stein et al., 1997; Rechlin, 1998; Bonnemeier et al., 2003). Bezüglich der Einzelheiten sind die Ergebnisse in der Literatur jedoch uneinheitlich.

So wurde teilweise für die spektralen Werte der HFV eine Unabhängigkeit von der **Herzfrequenz** beschrieben (Ziegler et al., 1992; Ziegler et al., 1999; Agelink et al., 2001b).

Die Auswirkungen von **Alter** und **Geschlecht** auf die einzelnen Parameter der HFV sind unterschiedlich beschrieben worden. So fanden Shannon et al. bei Männern für die HF-Power eine lineare Abnahme nur bis zum 29. Lebensjahr, während die LF-Power bis

zum 61. Lebensjahr linear abnahm. Stein, Kleiger und Rottman (1997) beschrieben dagegen eine Zunahme der relativen LF-Power und eine Reduzierung von HF- und VLF-Power bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtvariabilität für ältere Männer (Durchschnittsalter: 67 Jahre). Bei diesen Männern und altersgematchten Frauen fanden sie keine signifikanten Unterschiede in der HFV, während bei jüngeren Probanden (Durchschnittsalter: 33 Jahre), die Frauen einen signifikant höheren Anteil an VLF-Power aufwiesen. Auch Umetani et al. berichteten von einer Abnahme von sämtlichen Variabilitätsmaßen mit zunehmendem Alter bei Frauen und Männern. In den Gruppen der über Fünfzigjährigen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern mehr, während bei den unter dreißigjährigen Frauen alle HFV-Parameter niedriger als bei den altersentsprechenden Männern waren (Umetani et al., 1998). In anderen Studien wird dagegen ein **Einfluss des Geschlechtes** auf die HFV ganz (Rechlin, 1998) oder zumindest für die zeitabhängigen HFV-Parameter verneint (Ziegler et al., 1999).

Bezüglich des Einflusses des **Body-Mass-Indexes (BMI)** wurde bei übergewichtigen Jugendlichen eine Reduzierung der parasympathisch kontrollierten Werte gefunden (HF-Power, RMSSD), bei gleichzeitiger Erhöhung der sympathisch kontrollierten Werte wie LF-Power und LF/HF-Quotient (Rabbia et al., 2003). Auch bei adipösen Erwachsenen wurde in manchen Studien eine Abnahme der parasympathisch kontrollierten Spektralbänder beschrieben (Kageyama et al., 1997), wohingegen andere Studien eine positive Korrelation von parasympathisch kontrollierter HF-Power mit dem BMI bei Frauen zeigten (Fagard et al., 1999) oder bei hohem BMI einen niedrigen Sympathikotonus beschrieben (Laederach-Hofmann et al., 2000).

Für **Raucher** wurde sowohl eine Verminderung der HF-Power beschrieben (Hayano et al., 1990), wie auch das Fehlen von Unterschieden in der Spektralanalyse zwischen Rauchern und Nichtrauchern (Levin et al., 1992).

Die vorliegenden Studienergebnisse machen deutlich, dass der Einfluss von einzelnen Variablen auf die HFV noch nicht abschließend geklärt ist.

In einer großen Studie mit 624 Patienten konnten BMI, Rauchgewohnheiten und die sportliche Aktivität nicht mehr als 4% der Varianz erklären, die Trinkgewohnheiten spielten keine Rolle (Fagard et al., 1999).

In einer weiteren großen Studie mit 858 Patienten konnte die Atemfrequenz, Bluthochdruck, BMI, Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum nicht mehr als 8% der Varianz erklären (Stolarz et al., 2003); allerdings lag der letzte Koffein- und Nikotinkonsum in dieser Studie mindestens zwei Stunden zurück. Ein Einfluss dieser Faktoren auf die HFV liegt also vor, diese Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass der Einfluss einzelner Faktoren eher gering ist.

8.2.3.3 *Einfluss von Störgrößen in der vorliegenden Studie*

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von möglichen Störgrößen mit untersucht: Es korrelierten sämtliche Parameter der HFV, mit Ausnahme des Quotienten aus HF/LF, negativ mit der **Herzfrequenz** und zwar auf signifikanten Niveau ($p < 0,05$, zweiseitige Korrelation nach Pearson, siehe Anhang, Tabelle 28, S. 104)

Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern und zwischen Sportlern und Nichtsportlern fanden sich nicht.

Der **Body-Mass-Index** korrelierte in dem untersuchten Kollektiv negativ mit der parasympathisch kontrollierten Power im HF-Bereich und dem RMSSD (siehe Anhang, Tabelle 40, S. 116).

Raucher hatten einen signifikant niedrigeren HF/LF-Quotienten ($p = 0,024$, zweiseitige asymptotische Signifikanz, Mann-Whitney-Test) (siehe Anhang, Tabelle 38 und 39, S.114 f.).

Um dem Einfluss von möglichen Störgrößen Rechnung zu tragen, wurden die entsprechenden Variablen als Einflussvariablen zusätzlich zu den HFV-Parametern mit in die logistische Regression eingegeben. Dies führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Vorhersagequalität (siehe Ergebnisse, S.62).

8.2.3.4 *Einfluss des umfassten Abstinenzzeitraums*

Auch für die HFV könnte der unterschiedlich lange Abstinenzzeitraum von 10 bis 60 Tagen der untersuchten Patienten problematisch sein. Dafür spricht, dass, im Gegensatz zu den EEG-Quotienten, die Abstinenzdauer positiv mit der parasympathisch kontrollierten HF-Power und dem RMSSD korrelierte (siehe Ergebnisse, S.64). Dies

spricht für eine persistierende Dysbalance i.S. eines verminderten Parasympathikotonus über den akuten Entzug hinaus.

Da die Abstinenzdauer einen Zeitraum von 50 Tagen umfasste, ist es wahrscheinlich, dass die Ableitungen nur eingeschränkt vergleichbar waren und sich entgegen den aufgestellten Hypothesen keine Unterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinenten im HF/LF-Quotienten zeigten. Allerdings verbesserte sich die Prädiktion auch bei Miteinbeziehung der Abstinenzdauer als unabhängige Variable in die binär logistische Regression nicht. Da nur einige parasympathische kontrollierte HFV-Parameter mit der Abstinenzdauer korrelierten, nicht aber die sympathisch kontrollierte LF-Power, ist eine sinnvolle Korrektur des HF/LF-Quotienten durch alleinige Miteinbeziehung der Abstinenzdauer jedoch nicht möglich. In einem weiteren Schritt wurden deshalb die einzelnen HFV-Parameter (HF-Power, LF-Power, RMSSD, CV) mit der Abstinenzdauer als Kovariante in eine binär logistische Regression eingegeben. Auch bei schrittweisem Einschluss und Ausschluss waren jedoch letztendlich sämtliche Variablen nicht zur Vorhersage geeignet.

8.2.3.5 Weitere mögliche Einflüsse durch die verwendeten Methoden

Für die Klassifikation als rückfällig oder abstinent und zum möglichen Einfluss des Therapieprogramms und von Anticravingsubstanzen auf die Rückfallsergebnisse gilt das für die EEG-Analysen weiter oben schon Ausgeführte: Bei der Klassifikation ist davon auszugehen, dass der ganz überwiegende Teil korrekt eingestuft ist, ein deutlicher Einfluss des gruppenorientierten Therapieprogramms auf den Abstinenzserfolg ist wahrscheinlich und ein vereinzelter Einfluss von Anticravingsubstanzen ist nicht auszuschließen (siehe S. 79).

Auch für die HFV wurden zusätzlich die einzelnen erhobenen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten überprüft und zusätzlich auf den Abstinenzzeitraum nach 3 Monaten abgestellt. Auch für die einzelnen gemessenen HFV-Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rückfälligen und Abstinenten. Das gilt auch, wenn man auf einen Beobachtungszeitraum von nur 3 Monaten abstellt. Weder der lange

Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten noch die Quotientenbildung waren damit die Ursache für das Fehlen von signifikanten Unterschieden in der HFV.

8.2.4 Bewertung der HFV als Rückfallprädiktor

In der vorliegenden Studie war es nicht möglich, durch eine in der HFV abgebildeten Dysbalance des autonomen Nervensystems einen Rückfall nach Alkoholentwöhnungstherapie vorherzusagen. Sie konnte jedoch zeigen, dass auch weit über den akuten Entzug hinaus (10 bis 60 Tage nach Abstinenzbeginn) eine Dysbalance i.S. eines verminderten Parasympathikotonus besteht. Es ist möglich, dass das Ausmaß dieser Dysbalance, gemäß der aufgestellten Hypothese, entscheidend für den Rückfall ist. Die vorliegende Studie hat jedoch auch gezeigt, dass das Ausmaß der Dysbalance von der Abstinenzdauer abhängig ist, sodass sich die Werte der einzelnen Patienten in Anbetracht der unterschiedlichen Abstinenzzeitpunkte kaum miteinander vergleichen lassen. Zwar erbrachte die Einbeziehung der Abstinenzdauer als Einflussvariable keine Verbesserung der Ergebnisse; da die einzelnen HFV-Parameter aber nur teilweise und auf unterschiedlichem Niveau mit dieser korrelieren, ist es fraglich, ob eine sinnvolle nachträgliche Korrektur, insbesondere bei der Untersuchung des Verhältnisses von zwei Parametern zueinander, überhaupt möglich ist. Insofern kann aus der vorliegenden Studie nicht geschlossen werden, dass eine mit der HFV erfasste autonome Dysbalance generell nicht geeignet ist, einen Rückfall nach Alkoholentwöhnungstherapie vorherzusagen.

Weitere Beachtung gebührt der Rolle von Einflussgrößen auf die HFV. In dem hier untersuchten Patientenklientel fand sich eine Abhängigkeit von HFV-Parametern von der Herzfrequenz, sowie teilweise von BMI und Nikotinkonsum. Dies erschwert in der vorliegenden Studie eine Vergleichbarkeit der Daten. Für zukünftige Studien ist deshalb ein einheitlicher Abstinenzzeitraum sowie eine Kontrolle des Nikotinskonsums und eine Studiengruppe mit einem möglichst einheitlichen BMI anzustreben. Mit einem solchen Studiendesign wäre es möglich, genauere Aussagen über die Eignung der HFV für die Rückfallprädiktion zu treffen.

8.3 Mögliche Ursachen der in der Literatur beschriebenen EEG-Veränderungen

In der vorliegenden Studie wurde postuliert, dass die in der Literatur beschriebenen und bisher nur unscharf als „frontale Dysbalance“ interpretierten EEG-Veränderungen bei später rückfällig werdenden Patienten auf eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i.S. eines erhöhten Sympathikotonus zurückzuführen sind. Dazu wurde folgende Hypothese aufgestellt:

Hypothese 4: Ein niedriger HF/LF-Quotient im EKG korreliert positiv mit hoher Beta- und niedriger Alphaspower im EEG.

Entgegen der Hypothese fanden sich diese Korrelationen der EEG-Parameter mit der HFV nicht. Die Hypothese konnte also nicht bestätigt werden. Das Fehlen jeglicher Korrelationen spricht gegen eine sympathisch-parasympathische Dysbalance als Ursache der bisher berichteten EEG-Veränderungen.

Auch das Fehlen von Korrelationen der EEG-Parameter mit der Abstinenzdauer, die sich bei einzelnen parasympathisch kontrollierten HFV-Parametern (HF-Power, RMSSD) gezeigt hat, spricht gegen eine gemeinsame Ätiologie.

Allerdings konnten in der vorliegenden Studie die bisher beschriebenen EEG-Auffälligkeiten auch nicht reproduziert werden. Die möglichen Ursachen wurden weiter oben diskutiert. Es ist daher mit der vorliegenden Studie auch nicht sicher auszuschließen, dass die bisher beschriebenen EEG-Veränderungen wie erhöhte Beta-power, wenn sie signifikant zwischen Rückfälligen und Abstinenten unterscheidet, auf einen erhöhten Sympathikotonus zurückzuführen ist. Um diese Frage abschließend zu klären, bedarf es weiterer Studien, die neben signifikanten Unterschieden im EEG weitere Größen wie z.B. die HFV messen, die eine Beurteilung der autonomen Balance zulassen.

Diese müssen zeigen, ob sich die bisher beobachteten EEG-Veränderungen auf ein erhöhtes autonomes Erregungsniveau zurückführen lassen, oder ob andere Gründe, wie etwa eine mit EEG-Veränderungen einhergehende vererbte Prädisposition zur Abhängigkeit und zum Rückfall (trait-marker, vergleiche Einleitung, S. 23), die unabhängig von der autonomen Balance besteht, entscheidend sind.

8.4 Nebenfragestellungen und mögliche Konsequenzen für das Therapieprogramm

8.4.1 Einfluss von Betablockern auf das Rückfallergebnis

Wenn das Verhältnis zwischen Sympathikus und Parasympathikus wichtig für den Rückfall ist, stellt sich die Frage, ob die Rückfallergebnisse durch die Einnahme von Betablockern und den damit verbundenen Einfluß auf die autonome Balance günstig beeinflusst werden können. Betablocker führten in der HFV-Analyse zu einer Erhöhung der Gesamtpower und der HF-Power (Acanfora et al., 2000; Evans et al., 2001). Im akuten Entzug konnte eine positive Wirkung des Betablockers Atenolol gezeigt werden. Bei den medizierten Patienten normalisierten sich klinische und Vitalzeichen schneller, als bei den Patienten ohne Betablocker (Kraus et al., 1985; Horwitz et al., 1989).

Von den insgesamt 173 ermittelten Patienten des B6-Programms wurden 88 ausgeschlossen, davon 35 wegen der Einnahme von Betablockern. Die Rückfallrate dieser Gruppe ist mit 31,4% signifikant besser als der Gruppendurchschnitt (siehe Ergebnisse, Tabelle 20, S.69).

Diese Gruppe unterschied sich auch in den drei Variablen Alter, Arbeitssituation und Raucherstatus signifikant vom Rest der ausgeschlossenen Patienten. Die Patienten mit Betablockern waren älter, rauchten weniger und hatten häufiger Arbeit. Bessere Abstinenzergebnisse bei Älteren und bei Patienten mit Arbeitsplatz wurden auch in der Literatur beschrieben (Ornstein und Cherepon, 1985). Um den Einfluss der einzelnen Variablen zu klären, wurden alle vier Variablen als Einflussvariablen in eine binäre logistische Regression mit schrittweisem Variableneinschluss eingegeben. Es wurden Alter und die Betablockereinnahme letztendlich verworfen, und alleine die Variablen Arbeit und Raucherstatus wurden in die abschließende Regressionsgleichung miteinbezogen. Damit wurden 59,5% der Patienten richtig klassifiziert bei einer enttäuschenden Sensitivität von 26,7% (siehe Ergebnisse, Tabelle 22, S.70).

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte also kein positiver Einfluss von Betablockern nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen von (Gottlieb et al., 1994), die keine signifikante Verbesserung bezüglich des langfristigen Abstinenzserfolges bei Patienten mit Atenolol im Vergleich zu Placebos finden konnten.

8.4.2 Einfluss von psychiatrischer Komorbidität auf das Rückfallergebnis

Es wurde in der Literatur wiederholt von schlechteren Rückfallergebnissen bei Patienten mit psychiatrischer Komorbidität berichtet (siehe Einleitung, S.18). Um zu überprüfen, ob sich dieser Effekt auch bei dem in Tübingen verwendeten Therapieprogramm zeigt, wurde für die aufgrund psychiatrischer Komorbidität ausgeschlossenen Patienten die Rückfallquote separat ermittelt. Mit 64% rückfälligen Patienten ist die Rückfallquote dabei schlechter als der Gruppendurchschnitt, jedoch nicht auf signifikantem Niveau (siehe Ergebnisse, Tabelle 23, S.71).

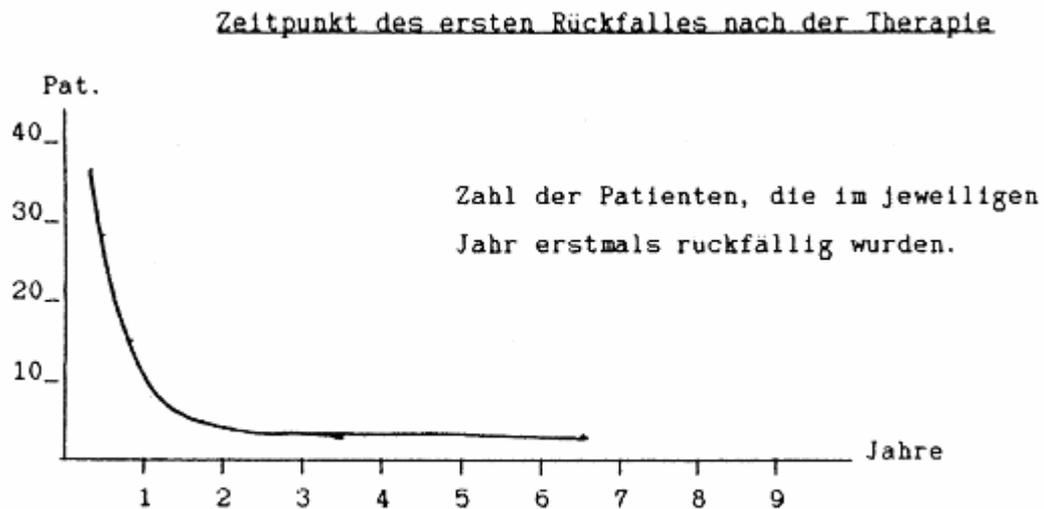
Für das untersuchte Patientenkollektiv ist zu betonen, dass Patienten mit besonders ausgeprägten psychiatrischen Begleiterkrankungen, die das Gruppengefüge empfindlich stören würden, wie z.B. eine ausgeprägte antisoziale Persönlichkeitsstörung, nicht in das gruppenorientierte Programm der Station B6 aufgenommen werden. Aufgrund dieser positiven Selektion können die hier erzielten Ergebnisse bezüglich psychiatrischer Komorbidität nur eingeschränkt auf andere Therapieprogramme übertragen werden.

8.4.3 Rückfallzeitpunkte

Auffallend war, dass 50% der Rückfälle bereits im 1. Quartal auftraten und die Anzahl der Rückfälle von Quartal zu Quartal stark abnahm (siehe Ergebnisse, S.58). Besonders kritisch ist also die Anfangszeit der Abstinenz.

Längle untersuchte 1990 den Abstinenzserfolg von Patienten des gleichen Entwöhnungsprogramms über 10 Jahre. Der ganz überwiegende Teil der Rückfälle trat bereits im ersten Jahr auf mit einem deutlichen Abfall über die Jahre danach (siehe folgende Abbildung, (Längle, 1990)).

Abbildung 9: Zeitpunkt des ersten Rückfall nach der Therapie. Aus (Längle, 1990, S. 32).



Von 96 Patienten wurden 48 innerhalb des ersten Jahres und 14 innerhalb des zweiten Jahres rückfällig. Im dritten und vierten Jahr wurden insgesamt noch 5 Patienten rückfällig (Längle, 1990). Diese Ergebnisse sind zwar schon älter, das grundlegende Therapiekonzept der Station B6 hat sich seitdem aber nicht geändert.

Die Ergebnisse von Längle erweitern und ergänzen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass mit zunehmender Abstinenzzeit die Rückfallwahrscheinlichkeit stark abnimmt. Als Ergebnis dieser beiden Studien kann festgehalten werden, dass ein Großteil der insgesamt auftretenden Rückfälle im ersten Jahr und dabei wiederum im ersten Quartal erfolgt. Mit einer Reduzierung der Rückfälle alleine im ersten Quartal wäre also eine deutliche Reduzierung der gesamten Rückfälle möglich.

Zur Reduzierung dieser Quote sind mehrere Optionen denkbar. So wäre eine Möglichkeit, die Anzahl an Arzt-Patienten-Kontakten in diesem Zeitraum zu erhöhen und nur sukzessive abzubauen, um einen langsameren Übergang vom stationären in den ambulanten Teil zu erreichen, als bei dem bisherigen direkten Wechsel vom stationären Aufenthalt zu einem nur einmaligen ambulanten Treffen pro Woche. Hier wären sowohl eine erhöhte Frequenz der Gruppentreffen in der Anfangszeit wie auch zusätzliche Einzelgespräche oder -therapien denkbar. Außerdem wäre der intensiverte Einsatz von Anticravingsubstanzen zumindest für diesen Anfangszeitraum zu überlegen.

8.4.4 Geschlechterverhältnis

Auffallend waren die schlechten Abstinenzergebnisse der weiblichen Patienten. Sie erreichten Abstinenzquoten von nur 27,8% bzw. 38,1% (Studienpatienten bzw. ausgeschlossene Patienten, siehe auch Tabelle 19, S. 68). Auch Mann und Batra fanden 1993 bei der Untersuchung von Patienten des gleichen Entwöhnungs- und Motivationsprogramms eine erhöhte Rückfallquote bei Frauen (48% bei Frauen versus 35% bei Männern), allerdings ohne dass diese Unterschiede signifikantes Niveau erreicht hätten (Mann und Batra, 1993).

In der vorliegenden Studie erreichten die Unterschiede in der Gruppe der ein- und ausgeschlossenen Patienten jeweils kein signifikantes Niveau ($p = 0,067$ bzw. $p = 0,135$, exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer). Bezogen auf die Gesamtheit der 173 ermittelten Patienten ist das Ergebnis der weiblichen Patienten jedoch signifikant schlechter ($p = 0,018$, exakte zweiseitige Signifikanz nach Fischer).

In der Literatur wird im allgemeinen von vergleichbaren Therapieerfolgen bei Männern und Frauen berichtet (Smolka und Mann, 2002). Eine mögliche Erklärung für das vorliegende Ergebnis ist das gruppenorientierte Therapieprogramm und der geringe Anteil an weiblichen Patienten. Bei einem Anteil von nur ca. 25% an weiblichen Patienten kommt es in den geschlossenen Gruppen immer wieder vor, dass nur eine oder zwei Frauen in einer Gruppe sind. Ob diese sich voll integriert fühlen und im gleichen Maße vertraute Gesprächspartner innerhalb der Gruppe finden wie die männlichen Patienten muss bezweifelt werden. Eine denkbare Möglichkeit, dem entgegenzuwirken, wäre das „Sammeln“ von weiblichen Patienten bis eine gewisse Mindestanzahl in einer Gruppe vorhanden ist. Demgegenüber ist jedoch sorgfältig die möglichst zeitnahe Bereitstellung eines Therapieplatzes bei bestehendem Abstinenzwunsch abzuwägen.

Sonstige signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, die ein schlechteres Ergebnis der weiblichen Patienten erklären würden, fanden sich nicht.

8.5 Abschließende Bewertung

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels Spektralanalysen des EEGs und der HFV einen Rückfall von alkoholentwöhnten Patienten vorherzusagen, was entgegen der aufgestellten Hypothesen jedoch nicht gelang.

8.5.1 Mögliches Potential von physiologischen Prädiktoren

Die Identifikation eines einzelnen Markers, sowohl für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit wie auch für den Rückfall nach Therapie ist ausgesprochen schwierig, da der Alkoholismus multifaktoriell verursacht wird. Sowohl genetische, biochemische, als auch demographische und psychosoziale Faktoren führen zur Manifestation und tragen zum Rückfall bzw. Abstinenzserfolg bei.

Dies lässt aber gerade physiologische Prädiktoren, wie etwa die Herzfrequenzvariabilitäts- oder EEG-Analysen vielversprechend erscheinen, da ein Großteil dieser Faktoren auf sie einwirkt. Der Gedanke erscheint verlockend, durch eine einzelne Messung, z.B. der autonomen Dysbalance, die Wechselwirkungen von einer Vielzahl von klinischen, sozialen und genetischen Faktoren erfassen zu können, die für einen Abstinenzserfolg entscheidend sein könnten. Die für Schlafuntersuchungen berichteten Ergebnisse mit einer Sensitivität von 73% bis 80% und die bei EEG-Untersuchungen erzielte Sensitivität von bis zu 92% zeigen das Potential von physiologischen Prädiktoren (vergleiche Physiologische Prädiktoren, S. 22ff.).

Die HFV als potentieller physiologischer Prädiktor hätte dabei gegenüber der EEG-Untersuchung eine Reihe von Vorteilen. Eine Extremitätenableitung ist für die HFV-Analyse bereits ausreichend. Aber auch ein Zwölf-Kanal-EKG erfordert weniger Aufwand, als eine EEG-Ableitung nach dem 10-20-Standard. Zudem ist den meisten Patienten ein EKG bzw. dessen Ableitung bereits bekannt, sodass die Ableitung für sie weniger beängstigend ist als die EEG-Ableitung. Schließlich ist die Artefaktkontrolle für die HFV mit der entsprechenden Software deutlich einfacher und schneller zu bewerkstelligen, als die Artefaktkontrolle im EEG.

8.5.2 Nachteile von physiologischen Prädiktoren

Die vorliegende Studie hat jedoch auch Probleme und Einschränkungen deutlich gemacht, die bei der Messung von physiologischen Parametern auftreten.

Hauptproblem ist die Vielzahl von vorhandenen Stör- und Einflussgrößen und die damit verbundene eingeschränkte Anwendbarkeit bei bestimmten Patientengruppen. Bestimmte Vorerkrankungen wie ein zerebraler Insult oder eine manifeste PNP oder die Einnahme von Betablockern oder Antidepressiva lassen eine repräsentative Auswertung des EEGs oder der HFV nicht mehr zu. Die umfangreichen Ausschlussgründe in dieser Studie verdeutlichen diese Problematik (vergleiche Material und Methoden, Ausschlussgründe, S.34). Damit sind die physiologischen Prädiktoren für einen gewissen Anteil an Patienten nicht anwendbar und als alleiniger Prädiktor in einem Therapieprogramm nicht geeignet.

Weiterhin problematisch ist, dass die Rolle von weiteren Einflussgrößen wie Alter, BMI, Nikotin- und Koffeinkonsum, insbesondere bei der HFV, noch nicht abschließend geklärt ist.

Zudem lässt die vorliegende Studie vermuten, dass die Aussagekraft bei gruppenorientierten Therapien eingeschränkt ist, da die für den Rückfall mit entscheidenden gruppenspezifischen Prozesse durch Messung physiologischer Parameter nur unzureichend erfasst werden können.

Trotz dieser zahlreichen Schwierigkeiten, haben bisherige Ergebnisse gezeigt, dass mit physiologischen Prädiktoren beeindruckende Vorhersageraten erreicht werden können, wenn auch nur bei selektierten Patienten. In Anbetracht der hohen Prävalenz der Alkoholabhängigkeit, würde auch von einer nur für einen kleinen Teil der Betroffenen anwendbaren, zuverlässigen Risikoeinschätzung, einer große absolute Anzahl von Patienten profitieren.

8.5.3 Rolle von klinischen Variablen

Die vorliegende Studie hat zusätzlich, in Übereinstimmung mit bisherigen Ergebnissen in der Literatur, gezeigt, dass klinische Variablen wie Anzahl der vorherigen Therapien, Trinkmenge, BAK bei Aufnahme und ähnliche Variablen z.T. signifikant zwischen Rückfälligen und Abstinenten differieren (siehe Unterschiede zwischen Rückfälligen

und Abstinenter, S.65). Sie zeigte aber auch, dass trotz signifikanter Unterschiede nicht alle dieser Variablen zur Prädiktion geeignet waren und bei einer letztendlich erzielten Sensitivität von 63,4% (siehe S. 66) über ein Drittel der rückfälligen Patienten nicht identifiziert werden konnte.

8.5.4 Grenzen der Rückfallvorhersage

Bei allen potentiellen Prädiktoren muss man einschränkend festhalten, dass sich persönliche Schicksalsschläge, die einen erheblichen Einfluss auf das Rückfallgeschehen nehmen können, nicht vorhersagen lassen. Der Tod eines nahen Angehörigen, die Trennung vom Partner, der Verlust des Arbeitsplatzes oder ähnliche „critical life events“ können Auslöser eines Rückfalles sein, lassen sich aber kaum vorhersagen. Aus diesem Grund wird sich für einen langfristigen Zeitraum auch nie eine 100% korrekte Klassifikation erreichen lassen.

Die vorliegende Studie hat aber auch zeigen können, dass bei den untersuchten Patienten der Großteil der Rückfälle schon innerhalb des ersten Quartals auftrat. Ließe sich alleine von diesen Rückfällen ein Teil durch korrekte Prädiktion und angepasste Therapieintensivierung verhindern, wäre dies ein bedeutender Fortschritt für die Alkoholentwöhnung.

Weitere Studien werden benötigt, um das Potential der HFV zu untersuchen und zu klären, welche Frequenzbereiche in welchen Regionen zu welchem Abstinenzzeitpunkt in der Spektralanalyse des EEGs optimale Ergebnisse liefern. Zudem wäre es durch die parallele Messung mehrerer physiologischer Parameter möglich, Rückschlüsse auf zugrunde liegende pathophysiologische Zusammenhänge, wie z.B. eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus, zu ziehen und so u.U. neue Erkenntnisse über Rückfallvorgänge und mögliche Interventionsansätze zu gewinnen.

Die Zukunft wird zeigen, ob und in welchen Bereichen physiologische Prädiktoren in der Therapie der Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielen werden, und bisherige Verfahren zur Beurteilung des Rückfallrisikos ergänzen, verbessern oder ersetzen können.

9 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, besonders rückfallgefährdete Patienten eines stationär-ambulanten Alkoholentwöhnungsprogramms bereits während der initialen stationären Phase zu identifizieren. Es wurde die These aufgestellt, dass eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus i.S. eines erhöhten Sympathikotonus prädiktiv für den Rückfall ist. Diese Dysbalance sollte durch Spektralanalysen des EEGs und der Herzfrequenzvariabilität (HFV) im EKG gemessen werden.

Insgesamt wurden 85 Patienten in die Studie eingeschlossen. Patienten mit schweren körperlichen oder psychiatrischen Erkrankungen oder unter Medikamenten, die die HFV oder das EEG beeinflussen könnten, wurden ausgeschlossen. Es wurden während des sechswöchigen stationären Aufenthaltes angefertigte digitale EEGs mit EKG-Ableitung retrospektiv spektralanalytisch untersucht. Als Zeichen für einen hohen Sympathikotonus wurde vermehrte frontale Betapower bei verminderter Alphapower im EEG, sowie ein verminderter HF/LF-Quotient der HFV im EKG erwartet.

Weder die Spektralanalyse des EEGs noch der HFV waren jedoch in der Lage, rückfällige von abstinenten Patienten nach 52 Wochen ambulanter Therapie zu trennen. Als mögliche methodische Ursachen kommen unterschiedlich lange Abstinenzzeiträume zum Ableitungszeitpunkt, unterschiedlich schwer ausgeprägte Abhängigkeit der untersuchten Patienten sowie der Einfluss des gruppenorientierten Therapieprogramms in Frage. Da sich zwischen den EEG- und HFV-Parametern keine signifikanten Korrelationen fanden, ließen sich die bisher in der Literatur beschriebenen EEG-Veränderungen nicht auf eine sympathisch-parasympathische Dysbalance zurückführen. Des Weiteren fand sich eine positive Korrelation von parasympathisch kontrollierten HFV-Parametern mit zunehmender Abstinenzdauer, was für eine über den akuten Entzug hinaus bestehende Dysbalance i.S. eines verminderten Parasympathikotonus spricht.

Rückfällige unterschieden sich von Abstinenten in 4 Variablen: Anzahl der bisherigen alkoholbezogenen Therapien, durchschnittliche Trinkmenge, Clomethiazoleinnahme während der stationären Behandlung und BAK bei Aufnahme. Davon waren die beiden letzten in einer schrittweisen binär logistischen Regression in der Lage, Rückfall und

Abstinenz nach einem Jahr mit einer Sensitivität von 63% bei einer Spezifität von 80% vorherzusagen bei insgesamt 71% korrekt klassifizierten Fällen.

Es zeigte sich außerdem, dass 50% der beobachteten Rückfälle bereits innerhalb der ersten 3 Monate der ambulanten Therapie auftraten.

Zusammenfassend macht diese Studie deutlich, dass physiologische Prädiktoren neben dem großen Potential für die Alkoholrückfallprädiktion, auch erhebliche Schwierigkeiten durch eine Vielzahl von Einfluss- und Störgrößen mit sich bringen. Die Notwendigkeit diese zumindest teilweise zu kontrollieren und die eingeschränkte Aussagekraft bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen oder Medikamenten stehen einer unkomplizierten, breiten Anwendbarkeit derzeit entgegen.

Zudem konnten in der vorliegenden Studie in der HFV-Analyse ein über den akuten Entzug hinaus bestehende Dysbalance i.S. eines verminderten Parasympathikotonus gezeigt werden und die Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden, dass klinische Faktoren bezüglich der Trinkgewohnheiten Prädiktoren für einen Rückfall sind, aber nur mit mäßiger Sensitivität und Spezifität.

10 Anhang: Tabellen und weitere Abbildungen

Tabelle 24: Vergleich zwischen Rückfälligen und Abstinente (12 Monate). Prüfung auf signifikante Unterschiede mittels t -Test (zweiseitig). T = T-Wert des T-Tests, df = Freiheitsgrade.

Variable	T-Test für die Mittelwertgleichheit			Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
	T	df	Zweiseitige Signifikanz			Untere	Obere
Alter in Jahren	1,03	70,42	0,31	1,54	1,49	-1,43	4,51
BodyMassIndex	1,81	79,00	0,07	1,37	0,76	-0,14	2,88
Alpha frontal	-1,45	82,00	0,15	-0,03	0,02	-0,08	0,01
Beta1 frontal	-0,08	82,00	0,94	0,00	0,05	-0,10	0,09
Beta3 frontal	-1,29	82,00	0,20	-0,10	0,08	-0,25	0,05
Alpha frontopolar	-0,91	82,00	0,36	-0,02	0,03	-0,08	0,03
Beta1 frontopolar	-0,64	82,00	0,53	-0,03	0,05	-0,13	0,07
Beta3 frontopolar	-1,14	78,15	0,26	-0,09	0,08	-0,24	0,06
HF-Power	-1,14	82,00	0,26	-0,13	0,11	-0,34	0,09
LF-Power	-0,66	82,00	0,51	-0,07	0,11	-0,28	0,14
VLF-Power	-0,78	60,00	0,44	-0,09	0,12	-0,33	0,14
SDRR	-0,79	82,00	0,43	-0,03	0,04	-0,12	0,05
RMSSD	-0,78	82,00	0,44	-0,05	0,07	-0,18	0,08
CV	-0,96	82,00	0,34	-0,04	0,04	-0,11	0,04
Herzfrequenz	-0,24	82,00	0,81	-0,52	2,15	-4,80	3,77

Tabelle 25: Vergleich zwischen Rückfälligen und Abstinente(n) (12 Monate). Mittlere Ränge und Rangsummen für nicht normalverteilte Variablen. Insgesamt 84 Patienten. An 84 fehlende Fälle: keine Angabe. n = Fallzahl.

	Rückfall	n =	Mittlerer Rang	Rangsumme
Stunden Sport pro Woche	Nein	33	33,85	1117
	Ja	36	36,06	1298
	Gesamt	69		
Trinkmenge	Nein	39	33,74	1316
	Ja	42	47,74	2005
	Gesamt	81		
PNP-Score	nein	40	42,65	1706
	ja	44	42,36	1864
	Gesamt	84		
BAK bei Aufnahme	nein	39	36,26	1414
	ja	43	46,26	1989
	Gesamt	82		
Anzahl Ausbildungsjahre	nein	39	39,12	1525,5
	ja	44	44,56	1960,5
	Gesamt	83		
Dauer der Abstinenz bis zu Ableitung	nein	40	43,10	1724
	ja	44	41,95	1846
	Gesamt	84		
Anzahl der vorausgegangen Therapien	nein	37	35,12	1299,5
	ja	44	45,94	2021,5
	Gesamt	81		
HF/LF	nein	40	44,48	1779
	ja	44	40,70	1791
	Gesamt	84		

Tabelle 26: Vergleich zwischen Rückfälligen und Abstinenter (12 Monate). Prüfung auf signifikante Unterschiede für nicht normalverteilte Variablen. Mann-Whitney-Test. U = Testgröße des Mann-Whitney-Tests, W = kleinere der beiden Rangsummen, Z = Prüfgröße des Mann-Whitney-Tests.* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Stunden Sport pro Woche	556	1117	-0,54	0,59
Trinkmenge in Gramm	536	1316	-2,68	0,01 *
PNP-Score	874	1864	-0,06	0,96
BAK bei Aufnahme	634	1414	-2,14	0,03 *
Anzahl Ausbildungsjahre	745,5	1525,5	-1,21	0,23
Dauer der Abstinenz (Tage) bis zu Ableitung	856	1846	-0,22	0,83
Anzahl der vorausgegangen Therapien	596,5	1299,5	-2,50	0,01 *
HF / LF	801	1791	-0,71	0,48

Tabelle 27: Vergleich zwischen Rückfälligen und Abstinenter (12 Monate). Prüfung auf signifikante Unterschiede für dichotome Variablen mittels exaktem Fischertest. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Fischer Test	Exakte zweiseitige Signifikanz:
Geschlecht	0,067
Raucher	0,111
Partnersituation	0,356
Sport (j/n)	1
Kinder (j/n)	0,45
Arbeit (j/n)	0,220
Anzahl bisheriger Delire	1
Anzahl bisheriger Krampfanfälle	0,075
Vorher Entgiftungsbehandlung (j/n)	0,492
Erstes EEG (j/n)	0,391
Clomethiazol Einnahme	0,004 **
Sport (j/n)	1

Tabelle 28: Korrelation der HFV-Parameter mit der Herzfrequenz. Alle Angaben beziehen sich auf die logarithmierten HFV-Parameter (siehe Material und Methoden) * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

	Korrelation nach Pearson mit der durchschnittlichen Herzfrequenz:	Signifikanz (2-seitig):
HF-Power	-0,3933	0,0002 **
LF-Power	-0,3566	0,0008 **
VLF-Power	-0,4273	0,0005 **
SDRR	-0,4773	< 0,0001 **
RMSSD	-0,5120	< 0,0001 **
CV	-0,2241	0,0392 *
Durchschnittliches RR - Intervall	-0,9871	< 0,0001 **
	Korrelation nach Spearman mit der durchschnittlichen Herzfrequenz	
HF/LF	-0,0562	0,609

Tabelle 29: Korrelation der HFV-Parameter untereinander. Korr = Zweiseitige Korrelation nach Pearson. Sig = Signifikanz (p-Wert). meanHR = durchschnittliche Herzfrequenz. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. n = Fallzahl. Deskriptiv, ohne Bonferroni-Korrektur.

		HF-Power	LF-Power	VLF-Power	HF/LF	SDRR	RMSSD	CV	meanRR	meanHR
HF-Power	Korr.	1	,629(**)	,402(**)	,025	,807(**)	,824(**)	,775(**)	,378(**)	-,393(**)
	Sig.		,000	,001	,818	,000	,000	,000	,000	,000
	n	85	85	63	85	85	85	85	85	85
LF-Power	Korr.	,629(**)	1	,719(**)	,192	,844(**)	,637(**)	,827(**)	,336(**)	-,357(**)
	Sig.	,000		,000	,079	,000	,000	,000	,002	,001
	n	85	85	63	85	85	85	85	85	85
VLF-Power	Korr.	,402(**)	,719(**)	1	,336(**)	,745(**)	,545(**)	,707(**)	,416(**)	-,427(**)
	Sig.	,001	,000		,007	,000	,000	,000	,001	,000
	n	63	63	63	63	63	63	63	63	63
HF/LF	Korr.	,025	,192	,336(**)	1	,131	-,002	,112	,111	-,102
	Sig.	,818	,079	,007		,233	,987	,307	,311	,355
	n	85	85	63	85	85	85	85	85	85
SDRR	Korr.	,807(**)	,844(**)	,745(**)	,131	1	,757(**)	,963(**)	,458(**)	-,477(**)
	Sig.	,000	,000	,000	,233		,000	,000	,000	,000
	n	85	85	63	85	85	85	85	85	85
RMSSD	Korr.	,824(**)	,637(**)	,545(**)	-,002	,757(**)	1	,684(**)	,491(**)	-,512(**)
	Sig.	,000	,000	,000	,987	,000		,000	,000	,000
	n	85	85	63	85	85	85	85	85	85
CV	Korr.	,775(**)	,827(**)	,707(**)	,112	,963(**)	,684(**)	1	,203	-,224(*)
	Sig.	,000	,000	,000	,307	,000	,000		,063	,039
	n	85	85	63	85	85	85	85	85	85
meanHR	Korr.	-,393(**)	-,357(**)	-,427(**)	-,102	-,477(**)	-,512(**)	-,224(*)	-,987(**)	1
	Sig.	,000	,001	,000	,355	,000	,000	,039	,000	
	N	85	85	63	85	85	85	85	85	85

Tabelle 30: Korrelation des Quotienten HF/LF mit den anderen Parametern der HFV. Zweiseitige Korrelation nach Spearman. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. n = Fallzahl.

		HF / LF
CV	Korrelationskoeffizient	,366(**)
	Sig. (2-seitig)	,001
	N	85
HF-Power	Korrelationskoeffizient	-,012
	Sig. (2-seitig)	,916
	N	85
LF-Power	Korrelationskoeffizient	,630(**)
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	85
VLF-Power	Korrelationskoeffizient	,519(**)
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	63
SDRR	Korrelationskoeffizient	,353(**)
	Sig. (2-seitig)	,001
	N	85
RMSSD	Korrelationskoeffizient	,048
	Sig. (2-seitig)	,659
	N	85
meanRR	Korrelationskoeffizient	,075
	Sig. (2-seitig)	,495
	N	85
meanHR	Korrelationskoeffizient	-,075
	Sig. (2-seitig)	,495
	N	85

Tabelle 31: Korrelation von HFV-Parametern mit den EEG-Quotienten. Zweiseitige Korrelation nach Pearson. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. n = Fallzahl. Deskriptiv, ohne Bonferroni-Korrektur.

Korrelationen EEG-Quotienten mit HFV							
		alpha frontal	beta1 frontal	Beta3 frontal	alpha frontopolar	beta1 frontopolar	beta3 frontopolar
HF-Power	Korrelation nach Pearson	0,04	-0,12	-0,15	0,06	-0,08	-0,13
	Signifikanz (2-seitig)	0,72	0,29	0,17	0,57	0,45	0,22
	n	85	85	85	85	85	85
LF-Power	Korrelation nach Pearson	-0,13	-0,10	-0,13	-0,10	-0,13	-0,16
	Signifikanz (2-seitig)	0,23	0,36	0,24	0,37	0,23	0,14
	n	85	85	85	85	85	85
VLF-Power	Korrelation nach Pearson	-0,27	-0,17	-0,08	-0,11	-0,22	-0,15
	Signifikanz (2-seitig)	0,03*	0,17	0,53	0,40	0,08	0,23
	n	63	63	63	63	63	63

Tabelle 32: Korrelation des HF/LF- Quotienten mit den EEG-Quotienten.
Zweiseitige Korrelation nach Spearman. Sig. = Signifikanz. n = Fallzahl.

		HF / LF
Alpha frontal	Korrelationskoeffizient	-,191
	Sig. (2-seitig)	,080
	n	85
Beta1 frontal	Korrelationskoeffizient	-,048
	Sig. (2-seitig)	,662
	n	85
Beta3 frontal	Korrelationskoeffizient	-,007
	Sig. (2-seitig)	,950
	n	85
Alpha frontopolar	Korrelationskoeffizient	-,106
	Sig. (2-seitig)	,333
	n	85
Beta1 frontopolar	Korrelationskoeffizient	-,029
	Sig. (2-seitig)	,793
	n	85
Beta3 frontopolar	Korrelationskoeffizient	,031
	Sig. (2-seitig)	,776
	n	85

Tabelle 33: Korrelation der EEG-Parameter untereinander. Zweiseitige Korrelation nach Pearson.
 * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. Deskriptiv, ohne Bonferroni-Korrektur.

		Alpha frontal	Beta1 Frontal	Beta3 Frontal	Alpha frontopolar.	Beta1 frontopolar	Beta3 frontopolar
Alpha frontal	Korrelation	1	0,351**	0,226*	0,821**	0,348**	0,204
	Signifikanz		0,001	0,038*	0,000	0,001	0,061
Beta1 frontal	Korrelation	0,351**	1	0,767**	0,304**	0,883**	0,664**
	Signifikanz	0,001		<0,001	0,005	<0,001	<0,001
Beta3 frontal	Korrelation	0,226*	0,767**	1	0,193	0,685**	0,852**
	Signifikanz	0,038	<0,001		0,076	<0,001	<0,001
Alpha frontopolar	Korrelation	0,821**	0,304**	0,193	1	0,469**	0,317**
	Signifikanz	<0,001	0,005	0,076		<0,001	0,003
Beta1 frontopolar	Korrelation	0,348**	0,883**	0,685**	0,469**	1	0,779**
	Signifikanz	0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
Beta3 frontopolar	Korrelation	0,204	0,664**	0,852**	0,317**	0,779**	1
	Signifikanz	0,061	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	

Tabelle 34: Vergleich der Einzelelektroden zwischen Rückfälligen und Abstinente (Klassifikation als rückfällig oder abstinent nach 12 Monaten). Mann-Whitney-Test. U = Testgröße des Mann-Whitney-Tests, W = kleinere der beiden Rangsummen, Z = Prüfgröße des Mann-Whitney-Tests.

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
alpha f3	728	1548	-1,361	,173
alpha f4	699	1519	-1,621	,105
alpha f7	738	1558	-1,272	,203
alpha f8	721	1541	-1,424	,154
alpha fp1	779	1599	-,905	,366
alpha fp2	771	1591	-,976	,329
alpha o1	870	1690	-,090	,929
alpha o2	831	1651	-,439	,661
beta1 f3	859	1849	-,188	,851
beta1 f4	870	1690	-,090	,929
beta1 f7	748	1738	-1,182	,237
beta1 f8	795	1785	-,761	,446
beta1 fp1	812	1632	-,609	,543
beta1 fp2	874	1694	-,054	,957
beta1 o1	767	1757	-1,012	,312
beta1 o2	818	1808	-,555	,579
beta3 f3	754	1744	-1,128	,259
beta3 f4	784	1774	-,860	,390
beta3 f7	863	1853	-,152	,879
beta3 f8	850	1840	-,269	,788
beta3 fp1	853	1843	-,242	,809
beta3 fp2	826	1816	-,484	,629
beta3 o1	753	1743	-1,137	,255
beta3 o2	798	1788	-,734	,463

Tabelle 35: Vergleich der Einzelelektroden des EEGs sowie des Quotienten aus HF/LF zwischen Rückfälligen und Abstinenten (Klassifikation als rückfällig oder abstinent nach 3 Monaten). Mann-Whitney-Test. U = Testgröße des Mann-Whitney-Tests, W = kleinere der beiden Rangsummen, Z = Prüfgröße des Mann-Whitney-Tests.

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
alpha f3	581	2534	-,733	,463
alpha f4	560	2513	-,953	,340
alpha f7	647	878	-,042	,967
alpha f8	611	2564	-,419	,675
alpha fp1	598	2551	-,555	,579
alpha fp2	603	2556	-,503	,615
alpha o1	571	802	-,838	,402
alpha o2	613	844	-,398	,691
Beta1 f3	647	2600	-,042	,967
Beta1 f4	628	859	-,241	,810
Beta1 f7	527	758	-1,299	,194
Beta1 f8	505	736	-1,529	,126
Beta1 fp1	608	2561	-,450	,652
Beta1 fp2	640	2593	-,115	,908
Beta1 o1	643	874	-,084	,933
Beta1 o2	645	2598	-,063	,950
Beta3 f3	628	859	-,241	,810
Beta3 f4	580	811	-,744	,457
Beta3 f7	532	763	-1,247	,213
Beta3 f8	542	773	-1,142	,254
Beta3 fp1	617	848	-,356	,722
Beta3 fp2	610	841	-,429	,668
Beta3 o1	549	780	-1,068	,285
Beta3 o2	610	841	-,429	,668
HF/LF	622	2575	-,304	,761

Tabelle 36: Überprüfung auf signifikante Unterschiede bezüglich der Rückfallquote zwischen Patienten mit und ohne psychiatrischer Komorbidität. Df = Freiheitsgrade.

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,196	1	,041		
Kontinuitätskorrektur(a)	3,300	1	,069		
Likelihood-Quotient	4,218	1	,040		
Exakter Test nach Fisher				,063	,034
Zusammenhang linear-mit-linear	4,148	1	,042		
Anzahl der gültigen Fälle	88				

Tabelle 37: T-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den HFV-Parametern von Rückfälligen und Abstinenten nach 3 Monaten. F = F-Wert des Levene-Tests zur Varianzgleichheit, T = T-Wert des T-Tests, df = Freiheitsgrade.

			Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	Signifikanz	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
										Untere	Obere
HF-Power	Varianzen sind gleich	7,001	,010	-,116	81	,908	-,015	,12873	-,27103	,24125	
	Varianzen sind nicht gleich			-,153	64,498	,879	-,015	,09742	-,20948	,17971	
LF-Power	Varianzen sind gleich	1,175	,282	,737	81	,463	,091	,12288	-,15392	,33506	
	Varianzen sind nicht gleich			,820	42,475	,417	,091	,11050	-,13236	,31350	
VLF-Power	Varianzen sind gleich	,194	,661	-,884	60	,380	-,117	,13242	-,38194	,14782	
	Varianzen sind nicht gleich			-,918	31,162	,366	-,117	,12755	-,37715	,14302	
SDRR	Varianzen sind gleich	6,684	,012	,476	81	,635	,024	,05000	-,07569	,12327	
	Varianzen sind nicht gleich			,579	52,336	,565	,024	,04111	-,05870	,10628	
RMSSD	Varianzen sind gleich	5,056	,027	,803	81	,424	,060	,07520	-,08924	,21002	
	Varianzen sind nicht gleich			1,018	58,156	,313	,060	,05930	-,05831	,17909	
CV	Varianzen sind gleich	4,852	,030	,168	81	,867	,008	,04516	-,08227	,09743	
	Varianzen sind nicht gleich			,202	50,844	,841	,008	,03757	-,06785	,08302	

Tabelle 38: Signifikanz der Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Nicht normalverteilte Variablen. Mann-Whitney-Test. U = Testgröße des Mann-Whitney-Tests, W = kleinere der beiden Rangsummen, Z = Prüfgröße des Mann-Whitney-Tests.

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Stunden Sport pro Woche	418	554	-,232	,817
Trinkmenge in Gramm	434,5	587,5	-1,021	,307
PNP - Score	567	2647	-,106	,916
BAK bei Aufnahme	376,5	529,5	-2,094	,036
Anzahl Ausbildungsjahre	513,5	684,5	-,710	,478
Dauer der Abstinenz (Tage) bis zu Ableitung	509,5	2589,5	-,746	,455
Anzahl der vorausgegangen Therapien	518,5	671,5	-,241	,809
HF/LF	374	2454	-2,263	,024

Tabelle 39: Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Mittlere Ränge und Rangsummen für nicht normalverteilte Variablen. n = Fallzahl.

	Raucher (j / n)	n	Mittlerer Rang	Rangsumme
Stunden Sport pro Woche	Nein	16	34,6	554,0
	Ja	54	35,8	1931,0
	Gesamt	70		
Trinkmenge in Gramm	Nein	17	34,6	587,5
	Ja	61	40,9	2493,5
	Gesamt	78		
PNP - Score	Nein	18	42,0	756,0
	Ja	64	41,4	2647,0
	Gesamt	82		
BAK bei Aufnahme	Nein	17	31,1	529,5
	Ja	63	43,0	2710,5
	Gesamt	80		
Anzahl Ausbildungsjahre	Nein	18	38,0	684,5
	Ja	63	41,8	2636,5
	Gesamt	81		
Dauer der Abstinenz (Tage) bis zu Ableitung	Nein	18	45,2	813,5
	Ja	64	40,5	2589,5
	Gesamt	82		
Anzahl der vorausgegangen Therapien	Nein	17	39,5	671,5
	Ja	63	40,8	2568,5
	Gesamt	80		
HF / LF	Nein	18	52,7	949,0
	Ja	64	38,3	2454,0
	Gesamt	82		

Tabelle 40: Korrelation von BMI mit Parametern der HFV. *Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. Zweiseitige Korrelation nach Pearson ^aDer Quotient aus HF/LF ist nicht normalverteilt; hier ist die zweiseitige Korrelation Spearman angegeben. n = Fallzahl.

		HF-Power	LF-Power	VLf-Power	HF/LF ^a	SDRR	RMSSD
BodyMassIndex	Korrelation	-,265(*)	-,126	-,157	,004 ^a	-,155	-,241(*)
	Signifikanz (2-seitig)	,016	,258	,228	,969	,166	,029
	n	82	82	61	82	82	82

Tabelle 41: Rückfallereignisse von Männern und Frauen. Bezogen auf 12 Monate. 173 Patienten. Von einem Patienten unbekannter Rückfallstatus.

		Geschlecht		Gesamt
		weibl.	männl.	
Rückfall	Nein	13	74	87
	Ja	26	59	85
Gesamt		39	133	172

Tabelle 42: Rückfallvorhersage für alle erfassten weiblichen Patienten. Binär logistische Regression. Abhängige Variable: Rückfall (12Monate). Unabhängige Variablen: BMI, Trinkmenge, Stunden Sport pro Woche, HF/LF. Methode des Variableneinschlusses: Vorwärts, Schrittweise (nach Likelihood - Quotient). In Regressionsgleichung letztendlich einbezogen (Schritt 1): Trinkmenge.

		Beobachtet		Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen	
				Rückfall			
		nein	ja				
Schritt 1	Rückfall	nein	23	5			82,1
		ja	14	10			41,7
	Gesamtprozentsatz						63,5

Tabelle 43: Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, bezogen auf die Grundgesamtheit von 173 Patienten. T = t-Test, w = Mann-Whitney-Test.

		Männer	Frauen	Signifikanz der Unterschiede
BMI	Mittelwert	25,7	23,7	0,006 t
Trinkmenge	Median	180	150	0,06 w
HF /LF	Median	1,7	1,2	0,019 w
Stunden Sport / Woche	Median	0	1,0	0,023 w

Abbildung 10: Fensterbewertungsfunktion nach Hamming

$$F_{HAM}(i) = 0,54 - 0,46 \times \cos\left(\frac{2\pi i}{N-1}\right)$$

N Anzahl der Amplitudenwerte des Fensters

i Indexwert in Bezug auf das Fenster zwischen $0 \leq i \leq N-1$

11 Literaturverzeichnis

- Abbott, M. W. und Gregson, R. A. (1981)
Cognitive dysfunction in the prediction of relapse in alcoholics
J. Stud. Alcohol, 42, 230-243
- Acanfora, D., Pinna, G. D., Gheorghide, M., Trojano, L., Furgi, G., Maestri, R., Picone, C., Iannuzzi, G. L., Marciano, F., Rengo, F. (2000)
Effect of beta-blockade on the premature ventricular beats/heart rate relation and heart rate variability in patients with coronary heart disease and severe ventricular arrhythmias
Am. J. Ther., 7, 229-236
- Agarwal-Kozlowski, K., Agarwal D.P. (2002)
Genetische Aspekte von Alkohol und Alkoholismus, 54-71
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg
- Agelink, M. W., Lemmer, W., Malessa, R., Zeit, T., Majewski, T., Klieser, E. (1998a)
Improved autonomic neurocardial balance in short-term abstinent alcoholics treated with acamprosate
Alcohol Alcohol, 33, 602-605
- Agelink, M. W., Malessa, R., Weisser, U., Lemmer, W., Zeit, T., Majewski, T., Klieser, E. (1998b)
Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN)
J. Neurol. Sci., 161, 135-142
- Agelink, M. W., Majewski, T., Wurthmann, C., Postert, T., Linka, T., Rotterdam, S., Klieser, E. (2001a)
Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone
J. Affect. Disord., 62, 187-198
- Agelink, M. W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T., Ziegler, D. (2001b)
Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate
Clin. Auton. Res., 11, 99-108
- Agelink, M. W., Majewski, T. B., Andrich, J., Mueck-Weymann, M. (2002)
Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam
Crit Care Med., 30, 997-1006

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., Cohen, R. J. (1981)

Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control
Science, 213, 220-222

Allsop, S., Saunders, B., Phillips, M. (2000)

The process of relapse in severely dependent male problem drinkers
Addiction, 95, 95-106

American Psychiatric Association (1994)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM IV
4th Edition, American Psychiatric Association, Washington DC

Aronson, D. und Burger, A. J. (2001)

Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure
Int. J. Cardiol., 79, 31-39

Bauer, L. O. (1994)

Electroencephalographic and autonomic predictors of relapse in alcohol-dependent patients
Alcohol Clin. Exp. Res., 18, 755-760

Bauer, L. O. (2001)

Predicting Relapse to Alcohol and Drug Abuse via Quantitative Electroencephalography
Neuropsychopharmacology., 25, 332-340

Berlad, I., I, Shlitner, A., Ben Haim, S., Lavie, P. (1993)

Power spectrum analysis and heart rate variability in Stage 4 and REM sleep: evidence for state-specific changes in autonomic dominance
J. Sleep Res., 2, 88-90

Bode, C., Bode, J. C., Hahn, E. G., Rossol, S., Schäfer, C., Schuppan D. (2002)

Alkohol und Leber, 199-249
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg

Bonnemeier, H., Richardt, G., Potratz, J., Wiegand, U. K., Brandes, A., Kluge, N., Katus, H. A. (2003)

Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability
J. Cardiovasc. Electrophysiol., 14, 791-799

- Booth, B. M., Yates, W. R., Petty, F., Brown, K. (1991)
Patient factors predicting early alcohol-related readmissions for alcoholics: role of alcoholism severity and psychiatric co-morbidity
J. Stud. Alcohol, 52, 37-43
- Bottlender, M., Bottlender, R., Scharfenberg, C. D., Soyka, M. (2003)
Effectiveness of outpatient treatment for alcoholism - impact of personality disorders on course of treatment
Psychother. Psychosom. Med. Psychol., 53, 384-389
- Bühringer, G., R. Augustin, E. Bergmann, K. Bloomfield, W. Funk, B. Junge, L. Kraus, C. Merfert-Diete, H. J. Rumpf, Simon R., J. Töppich (2000)
Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland.
Nomos, Baden - Baden
- Callaghan, R. C. und Cunningham, J. A. (2002)
Gender differences in detoxification: predictors of completion and re-admission
J. Subst. Abuse Treat., 23, 399-407
- Chari, S. T., Forssmann, K., Hanck, C., Harder, H., Niebergall - Roth, E., Singer M.V. (2002)
Alkohol und Pankreas, 185-198
in: Singer M.V., Teyssen, : Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg
- Charloux, A., Piquard, F., Ehrhart, J., Mettauer, B., Geny, B., Simon, C., Brandenberger, G. (2002)
Time-courses in renin and blood pressure during sleep in humans
J. Sleep Res., 11, 73-79
- Chermack, S. T., Singer, K., Beresford, T. P. (1998)
Screening for alcoholism among medical inpatients: how important is corroboration of patient self-report?
Alcohol Clin. Exp. Res., 22, 1393-1398
- Craig, T. J., Krishna, G., Ponianski, R. (1997)
Predictors of successful vs. unsuccessful outcome of a 12-step inpatient alcohol rehabilitation program
Am. J. Addict., 6, 232-236
- Crasset, V., Mezzetti, , Antoine, M., Linkowski, P., Degaute, J. P., van de, Borne P. (2001)
Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep
Circulation, 103, 84-88

- Ehlers, C. L. und Schuckit, M. A. (1991)
Evaluation of EEG alpha activity in sons of alcoholics
Neuropsychopharmacology, 4, 199-205
- Ehlers, C. L. und Phillips, E. (2003)
EEG low-voltage alpha and alpha power in African American young adults: relation to family history of alcoholism
Alcohol Clin. Exp. Res., 27, 765-772
- Enoch, M. A., White, K. V., Harris, C. R., Rohrbaugh, J. W., Goldman, D. (2001)
Alcohol use disorders and anxiety disorders: relation to the P300 event-related potential
Alcohol Clin. Exp. Res., 25, 1293-1300
- Eschweiler, G. W., Bartels, M., Langle, G., Wild, B., Gaertner, I., Nickola, M. (2002)
Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine?
Pharmacopsychiatry, 35, 96-100
- Evans, J. M., Ziegler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C., Leonelli, F. M., Knapp, C. F. (2001)
Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes
J. Appl. Physiol., 91, 2611-2618
- Fagard, R. H., Pardaens, K., Staessen, J. A. (1999)
Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population
J. Hypertens., 17, 1589-1599
- Feuerlein, W. (2002)
Individuelle, soziale und epidemiologische Aspekte des Alkoholkonsums, 21-36
in: Singer M.V., Teyssen, : *Kompendium Alkohol*;
Springer, Berlin, Heidelberg
- Finn, P. R. und Justus, A. (1999)
Reduced EEG alpha power in the male and female offspring of alcoholics
Alcohol Clin. Exp. Res., 23, 256-262
- Flanagan, D. E., Pratt, E., Murphy, J., Vaile, J. C., Petley, G. W., Godsland, I. F., Kerr, D. (2002)
Alcohol consumption alters insulin secretion and cardiac autonomic activity
Eur. J. Clin. Invest., 32, 187-192

Furlan, R., Guzzetti, , Crivellaro, W., Dassi, , Tinelli, M., Baselli, G., Cerutti, , Lombardi, F., Pagani, M., Malliani, A. (1990)

Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects
Circulation, 81, 537-547

Gabrielli, W. F., Mednick, A., Volavka, J., Pollock, V. E., Schulsinger, F., Itil, T. M. (1982)

Electroencephalograms in children of alcoholic fathers
Psychophysiology, 19, 404-407

Gallinat, J., Hegerl, U. (1998)

Elektroenzephalographie, 7-94
in: Hegerl, U.: Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie;
Springer, Wien, New York

Gann, H., Feige, B., Hohagen, F., van Calker, D., Geiss, D., Dieter, R. (2001)

Sleep and the cholinergic rapid eye movement sleep induction test in patients with primary alcohol dependence
Biol.Psychiatry, 50, 383-390

Gass, A., Hennerici, M. G. (2002)

Alkohol und Neurologie, 400-418
in: Singer M.V., Teyssen, : Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg

Gillin, J. C., Smith, T. L., Irwin, M., Butters, N., Demodena, A., Schuckit, M. (1994)

Increased pressure for rapid eye movement sleep at time of hospital admission predicts relapse in nondepressed patients with primary alcoholism at 3-month follow-up
Arch. Gen. Psychiatry, 51, 189-197

Glenn, S. W. und Parsons, O. A. (1991)

Prediction of resumption of drinking in posttreatment alcoholics
Int. J. Addict., 26, 237-254

Glenn, S. W., Sinha, R., Parsons, O. A. (1993)

Electrophysiological indices predict resumption of drinking in sober alcoholics
Alcohol, 10, 89-95

Goldbeck, R., Myatt, P., Aitchison, T. (1997)

End-of-treatment self-efficacy: a predictor of abstinence
Addiction, 92, 313-324

Gonzalez-Gonzalez, J., Mendez-Llorens, A., Mendez-Novoa, A., Cordero-Valeriano, J. J. (1992)

Effect of acute alcohol ingestion on short-term heart rate fluctuations
J. Stud. Alcohol, 53, 86-90

Gottlieb, L. D., Horwitz, R. I., Kraus, M. L., Segal, S. R., Viscoli, C. M. (1994)
Randomized controlled trial in alcohol relapse prevention: role of atenolol, alcohol craving, and treatment adherence
J. Subst. Abuse Treat., 11, 253-258

Greenfield, S. F., Weiss, R. D., Muenz, L. R., Vagge, L. M., Kelly, J. F., Bello, L. R., Michael, J. (1998)
The effect of depression on return to drinking: a prospective study
Arch. Gen. Psychiatry, 55, 259-265

Hayano, J., Yamada, M., Sakakibara, Y., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., Takata, K. (1990)
Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability
Am. J. Cardiol., 65, 84-88

Hegerl, U. (1998)
Ereigniskorrelierte Potentiale, 95-140
in: Hegerl, U.: Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie;
Springer, Wien, New York

Heinroth, K. M., Werdan, K. (2000)
Elektrokardiographie, 19-35
in: Erdmann, E.: Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufes und der herznahen Gefäße;
Springer, Berlin, Heidelberg

Hesselbrock, V., Begleiter, H., Porjesz, B., O'Connor, S., Bauer, L. (2001)
P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism--evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism
J. Biomed. Sci., 8, 77-82

Horwitz, R. I., Gottlieb, L. D., Kraus, M. L. (1989)
The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome. Results of a randomized clinical trial
Arch. Intern. Med., 149, 1089-1093

Hüllinghorst, R. (2002)
Alkoholkonsum - Zahlen und Fakten, 9-20
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg

Ingjaldsson, J. T., Laberg, J. C., Thayer, J. F. (2003)
Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking
Biol. Psychiatry, 54, 1427-1436

Irwin, M., Miller, C., Gillin, J. C., Demodena, A., Ehlers, C. L. (2000)
Polysomnographic and spectral sleep EEG in primary alcoholics: an interaction between alcohol dependence and African-American ethnicity
Alcohol Clin. Exp. Res., 24, 1376-1384

Janowsky, D. S., Fawcett, J., Meszaros, K., Verheul, R. (2001)
Core heritable personality characteristics and relapse in alcoholics
Alcohol Clin. Exp. Res., 25, 94S-98S

Jung, M. (1996)
Alkoholabhängigkeit und Komorbidität, 157-168
in: Mann, K., Buchkremer, G.: Sucht;
G. Fischer, Stuttgart, Jena, New York

Justus, A. N., Finn, P. R., Steinmetz, J. E. (2001)
P300, disinhibited personality, and early-onset alcohol problems
Alcohol Clin. Exp. Res., 25, 1457-1466

Kageyama, T., Nishikido, N., Honda, Y., Kurokawa, Y., Imai, H., Kobayashi, T., Kaneko, T., Kabuto, M. (1997)
Effects of obesity, current smoking status, and alcohol consumption on heart rate variability in male white-collar workers
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 69, 447-454

Kranzler, H. R., Del Boca, F. K., Rounsaville, B. J. (1996)
Comorbid psychiatric diagnosis predicts three-year outcomes in alcoholics: a posttreatment natural history study
J. Stud. Alcohol, 57, 619-626

Kraus, M. L., Gottlieb, L. D., Horwitz, R. I., Anscher, M. (1985)
Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal
N. Engl. J. Med., 313, 905-909

Kursawe, H. K. und Ludewig, L. (1985)
EEG changes with leponex medication
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol., 37, 705-712

Kuschinsky, W. (1999)
Herz-Kreislauf-Funktion, 297-348
in: Deetjen, P., Speckmann, E. J.: Physiologie;
3. Aufl., Urban und Fischer, München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm

Laederach-Hofmann, K., Mussgay, L., Ruddel, H. (2000)
Autonomic cardiovascular regulation in obesity
J. Endocrinol., 164, 59-66

- Längle, Gerhard (1990)
Zehn-Jahres-Katamnesen nach einer Alkoholentwöhnungsbehandlung an der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen.
Med.Dissertation, Universität Tübingen
- Laux, G. (2001)
Abhängigkeit und Sucht, 306-348
in: Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie und Psychotherapie;
2. Aufl., Thieme, Stuttgart
- Levin, F. R., Levin, H. R., Nagoshi, C. (1992)
Autonomic functioning and cigarette smoking: heart rate spectral analysis
Biol. Psychiatry, 31, 639-643
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. (1991)
Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain
Circulation, 84, 482-492
- Malliani, A., Lombardi, F., Pagani, M. (1994)
Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms
Br. Heart J., 71, 1-2
- Malliani, A., Pagani, M., Furlan, R., Guzzetti, S., Lucini, D., Montano, N., Cerutti, S., Mela, G. S. (1997)
Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture
Circulation, 96, 4143-4145
- Malpas, S. C., Whiteside, E. A., Maling, T. J. (1991)
Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence
Br. Heart J., 65, 84-88
- Mann, K., Batra, A. (1993)
Die gemeindenahere Versorgung von Alkoholabhängigen. Evaluation eines kombinierten stationären und ambulanten Behandlungskonzeptes
Psychiatr. Prax., 20, 102-105
- Mann, K., Hunkeler, P., Federle, E., Abel, M. (1997)
Validity and Reliability of alcoholics selfreports.
Alcohol Clin. Exp. Res., 21, 94A

- Mann, K., Ackermann, K., Jung, M., Morlock, P., Mundle, G. (1998)
Aggressiveness, onset of dependence, and treatment outcome in socially well-adapted alcoholics
Alcohol Alcohol, 33, 16-19
- Mann, K. (1999)
Konzepte der Alkoholismustherapie, 487-495
in: Singer M.V., Teysen, S.: *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*;
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Mann, K. (2002)
Konzepte der Alkoholismustherapie, 435-446
in: Singer M.V., Teysen, S.: *Kompodium Alkohol*;
Springer, Berlin, Heidelberg
- Mann, K., Stetter, F. (2002)
Die qualifizierte Entzugsbehandlung von Alkoholabhängigen: Entwicklung und Evaluation, S. 59-72
in: Mann, K.: *Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen*; Pabst, Lengerich
- Medizinische Fakultät, Mitteilung des Dekanats vom 4.5. 2001 (persönliche Mitteilung), (2001)
- Meszaros, K., Lenzinger, E., Hornik, K., Fureder, T., Willinger, U., Fischer, G., Schonbeck, G., Aschauer, H. N. (1999)
The Tridimensional Personality Questionnaire as a predictor of relapse in detoxified alcohol dependents. The European Fluvoxamine in Alcoholism Study Group
Alcohol Clin. Exp. Res., 23, 483-486
- Modesto-Lowe, V. und Kranzler, H. R. (1999)
Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders
Alcohol Res. Health, 23, 144-149
- Monforte, R., Estruch, R., Valls-Sole, J., Nicolas, J., Villalta, J., Urbano-Marquez, A. (1995)
Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol
Arch. Neurol., 52, 45-51
- Montano, N., Ruscone, T. G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M., Malliani, A. (1994)
Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt
Circulation, 90, 1826-1831

- Monti, A., Medigue, C., Nedelcoux, H., Escourrou, P. (2002)
Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects
Eur. J. Appl. Physiol., 87, 174-181
- Mundle, G. (1998)
Biologische Marker bei Alkoholabhängigkeit. Die Effizienz von GGT, CDT und MCV
in Diagnostik und Therapie.
Medizinische Habilitation, Universität Tübingen
- Nielsen, B., Nielsen, A. S., Wraae, O. (2000)
Factors associated with compliance of alcoholics in outpatient treatment
J. Nerv. Ment. Dis., 188, 101-107
- Ornstein, P. und Cherepon, J. A. (1985)
Demographic variables as predictors of alcoholism treatment outcome
J. Stud. Alcohol, 46, 425-432
- Pollock, V. E., Schneider, L. S., Zemansky, M. F., Gleason, R. P., Pawluczyk, S. (1992)
Topographic quantitative EEG amplitude in recovered alcoholics
Psychiatry Res., 45, 25-32
- Pollock, V. E., Earleywine, M., Gabrielli, W. F. (1995)
Personality and EEG beta in older adults with alcoholic relatives
Alcohol Clin. Exp. Res., 19, 37-43
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J., (1985)
Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis
Am. J. Physiol., 248, H151-H153
- Powell, B. J., Penick, E. C., Nickel, E. J., Liskow, B. I., Riesenmy, K. D., Campion, S. L., Brown, E. F. (1992)
Outcomes of co-morbid alcoholic men: a 1-year follow-up
Alcohol Clin. Exp. Res., 16, 131-138
- Rabbia, F., Silke, B., Conterno, A., Grosso, T., De Vito, B., Rabbone, I., Chiandussi, L., Veglio, F. (2003)
Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity
Obes. Res., 11, 541-548
- Rajan, I., Murthy, P. J., Ramakrishnan, A. G., Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N. (1998)
Heart rate variability as an index of cue reactivity in alcoholics
Biol. Psychiatry, 43, 544-546

Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. A., Bauer, L. O., Rohrbaugh, J., O'Connor, S. J., Kuperman, S., Reich, T., Begleiter, H. (2002)
Beta power in the EEG of alcoholics
Biol. Psychiatry, 52, 831-842

Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Choi, K., Jones, K. A., Wang, K., Rohrbaugh, J., O'Connor, S., Kuperman, S., Reich, T., Begleiter, H. (2003)
Theta power in the EEG of alcoholics
Alcohol Clin. Exp. Res., 27, 607-615

Rechlin, T., Claus, D., Weis, M. (1994a)
Heart rate analysis in 24 patients treated with 150 mg amitriptyline per day
Psychopharmacology, 116, 110-114

Rechlin, T., Weis, M., Spitzer, A., Kaschka, W. P. (1994b)
Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability?
J. Affect. Disord., 32, 271-275

Rechlin, T. (1995)
Die Auswirkungen der psychopharmakologischen Therapie auf die Herzfrequenzvariation
Nervenarzt, 66, 678-685

Rechlin, T. (1998)
Autonome Funktionen, 191-222
in: Hergerl, U.: Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie;
Springer, Wien, New York

Rehm, J. (2002)
Alkoholkonsum und Gesamtmortalität und Morbidität - Gibt es positive Wirkungen eines moderaten Alkoholkonsums? 447-457
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg

Rounsaville, B. J., Dolinsky, Z. S., Babor, T. F., Meyer, R. E. (1987)
Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics
Arch. Gen. Psychiatry, 44, 505-513

Saletu-Zyhlarz, G. M., Arnold, O., Anderer, P., Oberndorfer, S., Walter, H., Lesch, O. M., Boning, J., Saletu, B. (2004)
Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol-dependent patients, evaluated by EEG mapping
Alcohol Alcohol, 39, 233-240

- Schmidt, L. G. (2002)
Biologische Marker des Alkoholismus und alkoholassoziierter Organschäden, 72-84
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin Heidelberg
- Schuckit, M. A. (1985)
The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics
Arch. Gen. Psychiatry, 42, 1043-1049
- Schuckit, M. A. (1996)
Auf der Suche nach Prädiktoren für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit: Eine
prospektive Studie, 107-11
in: Mann, K., Buchkremer, G.: Sucht: Grundlagen, Diagnostik, Therapie;
Fischer, Stuttgart, Jena, New York
- Shannon, D. C., Carley, D. W., Benson, H. (1987)
Aging of modulation of heart rate
Am. J. Physiol, 253, H874-H877
- Siepmann, M., Krause, S., Joraschky, P., Muck-Weymann, M., Kirch, W. (2002)
The effects of St John's wort extract on heart rate variability, cognitive function and
quantitative EEG: a comparison with amitriptyline and placebo in healthy men
Br. J. Clin. Pharmacol., 54, 277-282
- Singer, M. V. und Teysen, S. (2001)
Alkoholassoziierte Organschäden
Deutsches Ärzteblatt, 98, A 2109-A 2120
- Smolka, M. N., Mann, K. (2002)
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Entwicklung und Verlauf der
Alkoholabhängigkeit, 145-160
in: Mann, K.: Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen;
Pabst Science, Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb
- Soyka, M. (2002a)
Alkohol und Psychiatrie, 419-434
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg
- Soyka, M. (2002b)
Klinisch-psychiatrische Diagnostik des Alkoholismus, 85-102
in: Singer M.V., Teysen, S.: Kompendium Alkohol;
Springer, Berlin, Heidelberg

- Statistisches Bundesamt Deutschland (1999)
Gesundheitswesen, Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten.
Online im Internet: URL: <http://www.destatit.de/basis/gesu/gesutab11.htm> [Stand 19.10.2003]
- Statistisches Landesamt Berlin (1999)
Alkoholabhängigkeit zweithäufigster Grund für Alkoholabhängigkeit bei Männern
Online im Internet: URL: <http://www.statistik-berlin.de/pms/2a2/1999/99-07-09.html>
[Stand: 11.12.2003]
- Stein, P. K., Kleiger, R. E., Rottman, J. N. (1997)
Differing effects of age on heart rate variability in men and women
Am. J. Cardiol., 80, 302-305
- Stolarz, K., Staessen, J. A., Kuznetsova, T., Tikhonoff, V., State, D., Babeanu, S., Casiglia, E., Fagard, R. H., Kawecka-Jaszcz, K., Nikitin, Y. (2003)
Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations
J. Hypertens., 21, 525-535
- Suter, P. M. (2002)
Alkohol und Ernährung, 271-281
in: Singer M.V., Teysen, S.: *Kompodium Alkohol*;
Springer, Berlin, Heidelberg
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996)
Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.
Circulation, 93, 1043-1065
- Teschke, R. (2002)
Alkohol und Krebs, 282-299
in: Singer M.V., Teysen, S.: *Kompodium Alkohol*;
Springer, Berlin Heidelberg
- Tölle, R. (2001)
Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit
Deutsches Ärzteblatt, 98, A1957
- Tölle, R., Windgassen, K. (2003)
Psychiatrie
13. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg.
- Trinder, J., Kleiman, J., Carrington, M., Smith, S., Breen, S., Tan, N., Kim, Y. (2001)
Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage
J. Sleep Res., 10, 253-264

- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., Atkinson, M. (1998)
 Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades
 J. Am. Coll. Cardiol., 31, 593-601
- Van Der Stelt, O. (1999)
 ESBRA-Nordmann 1998 Award Lecture: Visual P3 as a potential vulnerability marker of alcoholism: evidence from the Amsterdam study of children of alcoholics. European Society for Biomedical Research on Alcoholism
 Alcohol Alcohol, 34, 267-282
- Versace, F., Mozzato, M., Min-Tona, G., Cavallero, C., Stegagno, L. (2003)
 Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle
 Biol. Psychol., 63, 149-162
- Weise, F., Muller, D., Krell, D., Kielstein, V., Koch, R. D. (1985)
 Heart rate variability of chronic alcoholics in withdrawal and abstinence
 Clin. Neurol. Neurosurg., 87, 95-98
- Weise, F., Krell, D., Brinkhoff, N. (1986)
 Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability
 Drug Alcohol Depend., 17, 89-91
- Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., Buchkremer, G. (1999)
 Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders
 Arch. Gen. Psychiatry, 56, 78-84
- Wienberg, G. (2002)
 Versorgungsstrukturen von Menschen mit Alkoholproblemen in Deutschland - eine Analyse aus der Public Health-Perspektive
 in: Mann, K.: Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen;
 Pabst Science, Lengerich, Berlin, Riga, Rom, Wien, Zagreb
- Willinger, U., Lenzinger, E., Hornik, K., Fischer, G., Schonbeck, G., Aschauer, H. N., Meszaros, K. (2002)
 Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients
 Alcohol Alcohol, 37, 609-612
- Winterer, G., Kloppel, B., Heinz, A., Ziller, M., Dufeu, P., Schmidt, L. G., Herrmann, W. M. (1998)
 Quantitative EEG (QEEG) predicts relapse in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebral disturbance
 Psychiatry Res., 78, 101-113

Ziegler, D., Laux, G., Dannehl, K., Spuler, M., Muhlen, H., Mayer, P., Gries, F. A. (1992)

Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses

Diabet. Med., 9, 166-175

Ziegler, D., Piolot, R., Strassburger, K., Lambeck, H., Dannehl, K. (1999)

Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability

Horm. Metab Res., 31, 672-679

12 Danksagung

Allen Personen, die an der Entstehung und Realisierung dieser Studie mitgewirkt haben, möchte ich hiermit danken.

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung danke ich vor allem meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn PD Dr. G. Eschweiler, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen.

Insbesondere danke ich auch meinen Eltern, ohne die das Studium und auch die Arbeit an dieser Studie nicht möglich gewesen wären.

Weiterer Dank gilt auch:

dem Ärzte- und Pflegeteam der Station B6, das vom November 1999 bis Oktober 2001 die Patienten betreut und die klinischen Daten gesammelt hat,

der Ärztlichen Leitung, insbesondere Herrn Professor Dr. M. Bartels, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen, der anfänglich die Arbeit mitbetreut hat,

Frau Buletta, Frau Ayen und Frau Maier, die die EEGs abgeleitet und zusätzliche Daten von den Patienten erfragt haben,

Frau Dr. Herberts vom Institut für medizinische Biometrie Tübingen für die statistische Beratung,

Frau Springler, Archiv der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen, für ihre hervorragende Hilfe bei der Aktenauswertung,

Herrn Dipl.-Psych. M. Nickola, für die Entwicklung der eingesetzten Analysetools,

Frau Schmitt, Verwaltung der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen, für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit bei den angefallenen administrativen Aufgaben,

Herrn Dr. B. Ludescher, Radiologische Universitätsklinik Tübingen für tatkräftige und moralische Unterstützung,

Herrn A. Najib für wertvolle Hinweise zu den eingesetzten Softwarepaketen,

Frau Holtmann und Frau Zanker von der Bibliothek der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen für die gute Zusammenarbeit,

sowie allen anderen Personen, die mich während des Entstehungsprozesses durch Verbesserungsvorschläge, technische Unterstützung, motivierende Gespräche oder anderweitig unterstützt haben.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Daniel Björn Krause
 Geburtstag: 23. Juni 1976
 Geburtsort: Köln
 Eltern: Dr. Dieter Konrad Krause, Facharzt für Innere
 Medizin und Psychotherapeutische Medizin
 Helgard Krause, Oberstudienrätin
 Geschwister: Eva Julia Krause

Schulbildung

1982 – 86 Anne Frank Grundschule, Köln
 1986 – 95 Gymnasium Rodenkirchen, Köln
 Juni 1995 Abitur, Note: 1,4

Studium

Oktober 1995 Beginn des Jurastudiums an der Universität
 Trier
 April 1998 Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard
 Karls Universität Tübingen
 April 2000 Ärztliche Vorprüfung; Note: gut
 März 2001 1. Medizinisches Staatsexamen; Note: gut
 Juli – Dezember 2002 Auslandsstudium an der Brown Medical
 School, Brown University, RI, USA
 August 2003 2. Medizinisches Staatsexamen, Note: gut

Fortsetzung Studium

April 2004 – März 2005

Praktisches Jahr:

1. Tertial: Chirurgie

(Universitätsklinikum Tübingen)

2. Tertial: Anästhesie

(Universitätsklinikum Tübingen)

3. Tertial: Innere Medizin

(Universitätsklinikum Tübingen und
Bristol Heart Institute, Bristol Royal Infirmary,
Bristol, UK)

18. Mai 2005

3. Medizinisches Staatsexamen, Note: sehr gut