

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Tübingen**

**Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Fallgatter**

**Dopaminstoffwechsel bei Abhängigkeitserkrankungen:  
eine serologische Verlaufsuntersuchung**

**Eigene Befunde und Literaturübersicht**

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

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

**vorgelegt von  
Sabine Claudia Auch  
aus  
Tübingen**

**2010**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. H. J. Gaertner

2. Berichterstatter:

Frau Professor Dr. D. Berg

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Bedeutung, Verbreitung und Ausmaß des Alkoholkonsums</b>	<b>1</b>
1.2	<b>Definition und Diagnostik der Alkoholabhängigkeit</b>	<b>5</b>
1.3	<b>Der Neurotransmitter Dopamin</b>	<b>7</b>
1.3.1	Biosynthese des Dopamins	7
1.3.2	Ein Abbauprodukt des Dopamins: die Homovanillinsäure (HVA)	9
1.3.3	Dopaminerges Belohnungssystem und Alkoholabhängigkeit	10
1.3.4	Dopamin-Defizit-Hypothese	11
1.3.5	HVA und Alkoholabhängigkeit	12
1.4	<b>Hypothese, Fragestellung und Zielsetzung der Studie</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>16</b>
2.1	<b>Probanden und Diagnostik</b>	<b>16</b>
2.2	<b>Datenerhebung</b>	<b>17</b>
2.3	<b>Gewinnung der Blutproben</b>	<b>20</b>
2.4	<b>Verfahren zur Bestimmung der HVA-Plasmakonzentration</b>	<b>21</b>
2.5	<b>Statistische Methoden</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
3.1	<b>Ergebnisse der einzelnen Statistischen Verfahren</b>	<b>27</b>
3.1.1	Ergebnisse der Regressionsanalysen	28
3.1.1.1	Vergleich der bei Aufnahme noch alkoholisierten mit den schon länger abstinenten Probanden	28
3.1.1.2	Vergleich der bei Aufnahme noch alkoholisierten mit den schon länger abstinenten Probanden unter Einbezug des Nikotinkonsums	31

3.1.2	Vergleich der HVA-Konzentrationsverläufe zwischen den beiden Gruppen (alkoholisiert/nicht alkoholisiert bei Aufnahme)	32
3.1.3	Darstellung der HVA-Konzentrationsverläufe der einzelnen Probanden	33
3.1.4	Unterschiede der mittleren HVA-Konzentration zwischen den bei Aufnahme noch alkoholisierten und den länger abstinenten Probanden, sowie in bezug auf deren Nikotinkonsum	34
3.1.5	Vergleich der HVA-Konzentrationsveränderungen in den ersten acht Tagen mit den Veränderungen im weiteren Verlauf	35
<b>3.2</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.2.1	Ergebnisse der bei Aufnahme alkoholisierten Probanden	36
3.2.2	Ergebnisse bei den schon länger abstinenten Probanden	36
3.2.3	Vergleich der beiden Gruppen (alkoholisiert /nicht alkoholisiert)	37
3.2.4	Vergleich zwischen Nichtrauchern und Rauchern, unabhängig von der Gruppe	37
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der zum Aufnahmezeitpunkt alkoholisierten Probanden</b>	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse bei den schon länger abstinenten Probanden</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>Einfluss von Nikotin auf die HVA-Konzentration</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Weitere Einflussfaktoren auf die HVA-Konzentration</b>	<b>41</b>
4.4.1	Ernährung und HVA-Konzentration	42
4.4.2	Zirkadiane Rhythmik der HVA-Werte	43
4.4.3	Die Auswirkung von körperlicher Aktivität	44
4.4.4	Posttraumatische Belastungsstörung und HVA	44
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>48</b>

<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>58</b>
<b>7.1</b>	<b>Einzelergebnisse der Probanden</b>	<b>58</b>
7.1.1	Darstellung HVA-Konzentrationsverläufe	58
7.1.1.1	HVA-Verläufe der bei Aufnahme alkoholisierten Probanden	58
7.1.1.2	HVA-Verläufe der bei Aufnahme abstinenten Probanden	62
<b>7.2</b>	<b>Fragebögen</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
°C	Grad Celsius
CDT	Kohlenhydrat-defizientes-Transferrin
CIWA-AR	Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DBH	Dopaminbetahydroxylase
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
DT	Delirium Tremens
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H <sub>3</sub> PO	Phosphorsäure
HCl	Salzsäure
HPLC	High performance liquid chromatography
HVA	Homovanillinsäure
ICD	International Classification of Disease
KCl	Kaliumchlorid
KH <sub>2</sub> PO	Kaliumdihydrogenphosphat
MAO	Monoaminoxidase
MCV	Mean corpusculare volume
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylene Glycol
Min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
N	Number

Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
Ng	Nanogramm
Nr.	Nummer
Pg	Pikogramm
PH	Pondus hydrogenii, Wasserstoffionen-Konzentration
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview der Achse I Störungen des DSM-IV
UPM	Umdrehungen pro Minute
V	Volt
WHO	World Health Organisation
MI	Mikroliter
Mm	Mikrometer

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung, Verbreitung und Ausmaß des Alkoholkonsums

Im Jahr 2006 bezeichnete die Drogenbeauftragte der Bundesregierung Alkohol als die Droge Nummer 1 in Deutschland (Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit, 2006).

Etwa 9,5 Millionen Menschen haben in Deutschland einen gesundheitsgefährdenden Alkoholkonsum, bei 1,7 Millionen liegt ein schädlicher Gebrauch vor und nochmals 1,3 Millionen Menschen gelten als alkoholabhängig (Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit, 2009).

Im Vergleich dazu stehen 1,9 Mio. Abhängige von psychotropen Medikamenten, 175 000 Opiat- und 240 000 Cannabisabhängige (Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit, 2009).

Die sozioökonomischen Folgen sind immens, allein in Deutschland kommt es jährlich zu ca. 70 000 alkoholbedingten Todesfällen (Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit, 2009).

Im Vergleich dazu stehen 1449 Drogentote durch illegale Drogen (Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit, 2009) und 115 000 Todesfälle infolge des Tabakrauchens (Neubauer et al., 2006). Hinzu kommen jährlich etwa 10 000 Kinder, die, wegen des schädlichen Gebrauchs von Alkohol ihrer Mütter, geschädigt zur Welt kommen (Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit, 2009).

Insgesamt entfallen in Deutschland auf alkoholbezogene Krankheiten und vorzeitigen Tod durch Alkohol, nach einer Krankheitskostenrechnung alkoholassoziierter Krankheiten, jährlich rund 20 Milliarden Euro (Bergmann und Horch, 2002). Die Kosten infolge tabakbedingter Krankheiten und Todesfälle beliefen sich 1996 auf 16,6 Milliarden Euro (Ruff et al., 2000).

Demgegenüber stehen die alkoholbezogenen Steuereinnahmen in Höhe von 3,5 Millionen Euro (Bundesministerium der Finanzen, 2005) und die Umsätze der Alkoholindustrie in Deutschland mit 15 Mrd. Euro.



Nach einer Erhebung des Statistischen Bundesamtes zu Alkoholunfällen im Straßenverkehr kam es im Jahr 2008 zu 48226 alkoholbedingten Unfällen, dabei kamen 523 Menschen zu Tode und 6981 wurden schwer verletzt (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2009).

**Tabelle 1:** Zusammenfassung sozioökonomischer Alkoholfolgen (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, 2004).

Folgen	Zahlen, absolut
Mortalität	73 714
Volkswirtschaftliche Kosten alkoholbezogener Krankheiten	20 Mrd.
Arbeitsunfähigkeitsfälle	850 000
Krankenhausaufenthalte (10-15%) davon diagnostiziert (1997)	570 000
- Alkoholabhängigkeit	177 500
- Alkoholpsychose	36 000
- Alkoholvergiftung	8 000
Rehabilitationsmaßnahmen	40 000
Frühberentungen	5 000
Straftaten unter Alkoholeinfluss:	
- Gefährliche oder schwere Körperverletzung	96 000
- Vergewaltigung und sexuelle Nötigung	6 000
- Tötungsdelikte	2 000

Die WHO schätzt, dass die Schäden durch Alkoholmissbrauch ein Land 5 bis 10 Prozent seines Bruttosozialproduktes kosten, während die Erlöse der Alkoholindustrie nur 2 Prozent dazu beitragen.

Auch aus der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes von 2005 wird die Tragweite des Alkoholismus ersichtlich: im direkten Zusammenhang mit dem Genuss von Alkohol starben 16 329 Menschen, dies macht ca. 2 Prozent aller Sterbefälle aus (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007). Es

starben somit mehr Menschen im Zusammenhang mit Alkohol als durch Suizide (10260) oder Transportmittelunfälle (5458) (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007).

Übermäßiger Alkoholkonsum verursacht zahlreiche schwere und bleibende psychische und physische Folgeerkrankungen. Alleine im Jahre 2005 sind 9250 Menschen an einer alkoholbedingten Leberzirrhose verstorben (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007).

Hinzu kommen Herz-Kreislaufkrankungen, neurologische Störungen (Myopathien, Polyneuropathien), psychiatrische Störungen (Delir, Halluzinose, Demenz), Störungen des Verdauungstraktes (Mallory-Weiss-Syndrom, Ulcus ventriculi/duodeni), Krankheiten aufgrund Malabsorption (Wernicke-Korsakow-Syndrom), Pankreatitis, Malignome und zahlreiche Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus) und noch einige mehr.

Des Weiteren können sich chronische Defizite in den Bereichen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Gedächtnis- und der Lernfähigkeit (Kameda et al., 2007) bilden. Ebenfalls ist das räumliche Vorstellungsvermögen und die Zeitwahrnehmung nachhaltig gestört, es zeigen sich Defizite bei Problemlösungsstrategien (Fadda und Rossetti, 1998; Ryabinin, 1998) und eine Veränderungen der Stimmung (Uekermann et al., 2007).

De Quesada-Martinez und Mitarbeiter (2007) untersuchten bei 49 alkoholabhängigen Probanden die Langzeitauswirkung des Alkohols auf das Gehirn. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse konnten die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt werden: bei der ersten Gruppe zeigten sich deutliche kortikale Dysfunktionen, bei der zweiten Gruppe war bereits schon eine starke Atrophie der Gehirnrinde feststellbar.

Ursächlich dafür ist u.a. die ausgeprägte biochemische Stoffwechselbelastung durch Ethanol (Zima et al., 2001). Zahlreiche Neurotransmitter, wie zum Beispiel Dopamin, Rezeptoren und Hormone werden in unterschiedlicher Weise beeinflusst. Berglund und seine Mitarbeiter (1987) konnten sogar eine signifikante Reduktion des Blutflusses bei chronischem Alkoholkonsum

nachweisen. Dies alles führt zu einer starken Beeinträchtigung der Gehirnfunktion.

Die neuro- und molekularbiologischen Korrelate der Alkoholabhängigkeit sind Gegenstand vieler Forschungen, da sie für das genauere Verständnis über Entstehung und Behandlung der Alkoholkrankheit von großer Bedeutsamkeit sind.

Einer dieser wichtigen Faktoren, der Gegenstand dieser Arbeit sein soll, ist das Dopamin, das u.a. in den dopaminergen Neuronen des Gehirns vorkommt und eine wichtige Rolle bei der Entstehung, sowie Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen spielt.

## 1.2 Definition und Diagnostik der Alkoholabhängigkeit

Die Klassifikation der Störungen durch psychotrope Substanzen erfolgt anhand der Leitlinien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, Dilling et al., 1993) und dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994).

Die ICD-10 definiert die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit, wenn mindestens drei der nachfolgenden Kriterien innerhalb des vergangenen Jahres aufgetreten sind:

- Es besteht ein starkes Verlangen oder ein Zwang Alkohol konsumieren zu müssen.
- Es gibt Hinweise auf eine verminderte Fähigkeit den Alkoholkonsum zu kontrollieren.
- Bei Nichtgebrauch der Substanz kommt es zu körperlichen Entzugssymptomen.
- Es zeigt sich eine Toleranzentwicklung, d.h. zunehmend wird mehr Alkohol benötigt, bevor die gewünschte Wirkung eintritt.
- Es ist ein eingegengtes Verhaltensmuster durch den Alkoholkonsum entstanden. Andere Interessen (Familie, Freunde, Beruf) werden zunehmend vernachlässigt.
- Der Alkoholkonsum wird fortgeführt, trotz klarer Hinweise auf negative körperliche, psychische oder soziale Folgen.

Da die Gruppe der alkoholabhängigen Patienten keine homogene Population darstellt, stehen verschiedene Modelle der genaueren Einteilung zur Verfügung. Eine sehr einfache Unterscheidung ist die zwischen primärer (Abhängigkeit vor dem Auftreten anderer psychiatrischer Störungen) und sekundärer Alkoholabhängigkeit (bei Vorliegen einer anderen psychischen Grunderkrankung).

Eine andere Einteilung stellt die Typologie nach dem amerikanischen Physiologen Elvin Morton Jellinek von 1951 dar. Je nach Konsumverhalten werden dabei die Patienten in 5 Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Typologie nach Jellinek.

Typ	Konsumverhalten	Suchtkennzeichen
Alpha	Konflikttrinker, Erleichterungstrinker	Kein Kontrollverlust, Abstinenz möglich. Es besteht die Gefahr v.a. der psychischen Abhängigkeit. Trinkt meistens in Stress-Situationen, Menge hängt von der jeweiligen Stress-Situation ab.
Beta	Gelegenheitstrinker	Kein Kontrollverlust, Abstinenz möglich. Trinkt bei sozialen Anlässen große Mengen. Weder körperlich noch psychisch abhängig, aber gefährdet.
Gamma	Süchtiger Trinker	Hat längere abstinente Phasen, die sich mit Phasen starker Berausung abwechseln. Typisch ist der Kontrollverlust. Dosissteigerung (Toleranzentwicklung).
Delta	Spiegeltrinker	Keine Abstinenz möglich, ständiger Konsum. Meist lange Zeit sozial unauffällig, weil selten erkennbar betrunken. Starke körperliche Abhängigkeit.
Epsilon	Episodischer Trinker	Tagelange Exzesse mit Kontrollverlust, die Tage oder Monate dauern können. Dazwischen teilweise monatelang abstinent.

Eine weitere Einteilung ist die Klassifikation nach Cloninger.

Cloninger hat 1981 in einer Stockholmer Adoptionsstudie schwedische Registerdaten ausgewertet. Erfasst sind in Stockholm geborene Kinder, die in den Jahren 1930 bis 1949 zur frühen Adoption freigegeben worden sind. Die Studie zielt in erster Linie auf eine Gewichtung von genetischen und entwicklungsbezogenen Faktoren in bezug auf ein späteres Auftreten von Alkoholabhängigkeit ab.

Cloninger beschreibt daraus zwei Typen von Alkoholabhängigkeit:

- Typ I: ist milieubezogen. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Ein späteres Auftreten im Vergleich zu Typ II ist charakteristisch.
- Typ II: zeichnet sich durch eine starke genetische Belastung aus. Es sind nur Männer betroffen. Weiterhin fällt ein frühes Auftreten auf.

### **1.3 Der Neurotransmitter Dopamin**

#### *1.3.1 Biosynthese des Dopamins*

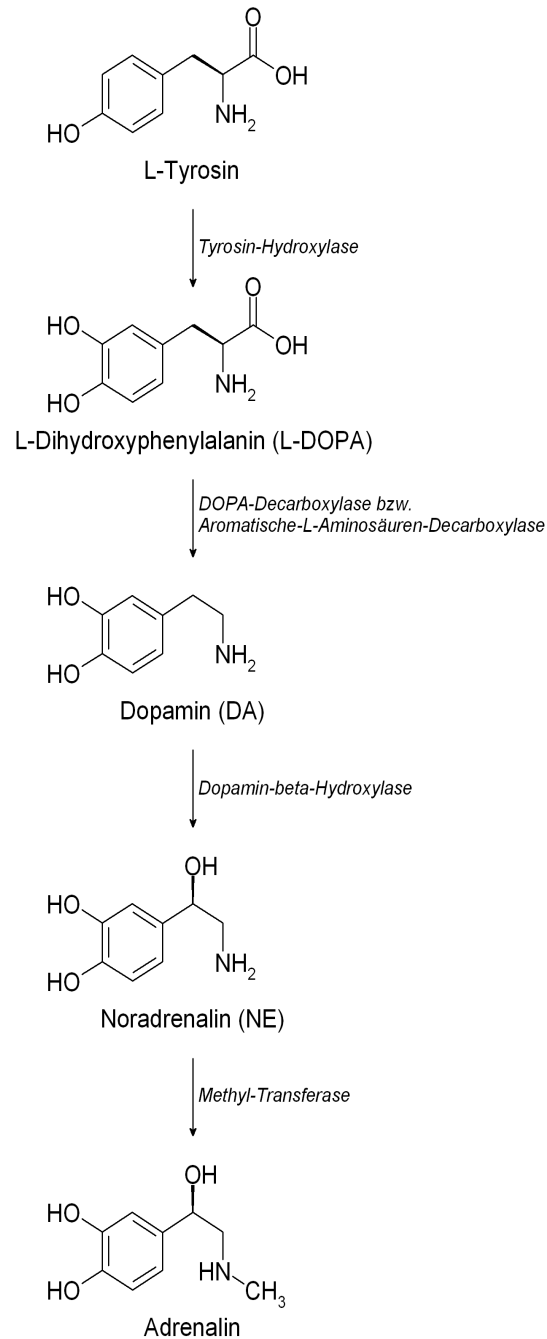
Dopamin ist ein Zwischenprodukt in der Biosynthese von Adrenalin ausgehend von der Aminosäure Tyrosin.

Tyrosin wird von der Tyrosin-Hydroxylase in L-DOPA (Dihydroxyphenylalanin) umgewandelt und dieses wiederum durch die Aminosäure-Decarboxylase in Dopamin (siehe Abbildung 1).

Dopamin wird dann entweder durch die Enzyme Katechol-O-methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) zu seinen Metaboliten Homovanillinsäure (HVA) oder über das Enzym Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH) zu Noradrenalin abgebaut.

Noradrenalin wiederum wird über mehrere Schritte hauptsächlich durch COMT und MAO zu 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene Glycol (MHPG) abgebaut.

**Abbildung 1:** Biosynthese der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, Zwischenprodukte DOPA und Dopamin (S.H. Snyder, Chemie der Psyche, 1988).



Dopaminhaltige Neurone finden sich vor allem in den mesolimbischen Strukturen, wie zum Beispiel im Nucleus accumbens. Es findet auch eine Ausschüttung über die Nebennieren statt, allerdings, wie schon zuvor beschrieben, als Zwischenprodukt der Noradrenalin- und Adrenalinbiosynthese. Dopamin ist an der Steuerung von emotionalen Reaktionen, Gedächtnis, Lernen (Vorderhirn) und von Bewegungen (Corpus striatum) beteiligt. Auch gilt Dopamin als „Emotionstransmitter“ und ist für lustbetonte Gefühls- und Triebregungen von Bedeutung. Rauschdrogen wie Alkohol entfalten ihre psychotropen Effekte über eine Interaktion mit dem mesolimbischen Dopaminsystem (Herz, 1997).

Viele Studien weisen darauf hin, dass der Neurotransmitter Dopamin sowie dessen Rezeptoren, eine Schlüsselrolle sowohl bei der Entstehung (Harris und Aston-Jones, 1994; Heinz et al., 1996) als auch bei der Aufrechterhaltung (Banki, 1981; Heinz et al., 1996) der Alkoholabhängigkeit spielen (Comings und Blum, 2000).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden verschiedene Modelle entwickelt. Im Folgenden wird vor allem auf das dopaminerge Belohnungssystem und die Dopamin-Defizit-Hypothese genauer eingegangen. Zuvor erfolgt aber noch eine Darstellung der Homovanillinsäure.

### *1.3.2 Ein Abbauprodukt des Dopamins: die Homovanillinsäure (HVA)*

Wie schon zuvor beschrieben wird Dopamin über verschiedene Enzymsysteme abgebaut. Entweder erfolgt der Abbau über das Enzym Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH) zu Noradrenalin oder über die Enzyme Katechol-O-methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) zu Homovanillinsäure (HVA) (Kopin, 1985; Cooper et al., 1986).

Dabei gilt die Plasma-HVA-Konzentration als potentieller Indikator für die neuronale Dopaminaktivität (Amin et al., 1992). Im Tierversuch konnte festgestellt werden, dass sich der Anstieg der HVA-Konzentration proportional zur Intensität der elektrischen Stimulation von dopaminergen Neuronen verhält (Korf et al., 1976). Ebenso führt eine Verringerung des Dopamins zu einer



Abnahme der Konzentration seiner Metaboliten (Bunney et al., 1973; Roth et al., 1973; Elchisak et al., 1976). Bei Katzen und Ratten verhält sich die Blutplasma- und Liquor-HVA-Konzentration parallel zu den Konzentrationen im Gehirngewebe (Goldberg, 1969; Pertig und Vogt, 1969; Kendler et al., 1982).

### *1.3.3 Dopaminerges Belohnungssystem und Alkoholabhängigkeit*

Dem u.a. dopaminerg regulierten mesolimbisch-mesokortikalen „Reward-System“ (dopaminerges Belohnungssystem) kommt eine große Bedeutung für die Entwicklung der Suchtkrankheit zu (Comings und Blum, 2000; Bowirrat et al., 2005). Durch überlebensnotwendige Reize wie Essen oder Sexualität wird das dopaminerge Belohnungssystem angesprochen und sorgt durch Stimulation des ventralen Striatums für eine Dopaminausschüttung. Es kommt hierüber, unter Beteiligung verschiedener Neurotransmitter, zur Entspannung, zu Lustempfinden und über Lern- und Konditionierungsvorgänge zur Speicherung von Gedächtnisinhalten, die zur Aufrechterhaltung des lustverursachenden Verhaltens beitragen (Verheul, 1999).

Alkohol, wie auch andere Drogen mit Abhängigkeitspotential, stimuliert ebenfalls die Dopaminfreisetzung. Über die daraus resultierende Gedächtnismodulation kann es zu einem späteren Zeitpunkt zu einem Verlangen nach Alkohol kommen (Marinelli et al., 2003; Gianoulakis, 2004; Jocham et al., 2006).

Varkov und Malikova (1985) konnten bei Ratten, die über 8 Monate einen kontinuierlichen Alkoholkonsum hatten, einen Anstieg der HVA-Konzentration, einem Abbauprodukt des Dopamins, im Striatum um 25% feststellen. Murphy und Mitarbeiter (1988) beschrieben sogar einen Anstieg von bis zu 60%.

Auch Kiiianmaa und seine Mitarbeiter (1994) stellten bei Ratten unter Alkoholgabe einen signifikanten Anstieg von Dopamin und HVA im Liquor fest. Auch bei der Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit könnte das dopaminerge Belohnungssystem eine bedeutende Rolle spielen. So konnten Wolffgramm und Heyne 1995 zeigen, dass durch wiederholten Alkoholkonsum

das dopaminerge Belohnungssystem immer empfindlicher reagiert (siehe auch Robinson et al., 2001).

Selbst kleine Mengen Alkohol und Reize, die mit einem früheren Alkoholkonsum verbunden sind, können über eine verstärkte dopaminerge Neurotransmission ein starkes Alkoholverlangen mit Kontrollverlust auslösen (Peterson et al., 1996).

Sowohl Wolffgramm und Mitarbeiter (2000) als auch Turyabahika-Thyen und Mitarbeiter (2006) konnten im Tierversuch feststellen, dass ein unbefriedigter Drang nach Alkohol die Kontrolle über den Alkoholkonsum schwächt und somit bei Vorhandensein der Substanz zu einem exzessiven Konsum führt.

#### *1.3.4 Dopamin-Defizit-Hypothese*

Ein weiteres Modell für den gesteigerten Drang nach Suchtmitteln stellt die „Dopamin-Defizit-Hypothese“ dar. Gatto und Mitarbeiter (1994) konnten im Tierversuch feststellen, dass anscheinend eine verringerte Ansprechbarkeit des dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystems durch die Einnahme psychotroper Substanzen kompensiert werden kann (Colombo, 1990). Es wird davon ausgegangen, dass eine vor der Erkrankung bereits bestehende dopaminerge Minderversorgung durch den dauerhaften Konsum von Alkohol bei Alkoholkranken kompensiert wird. Infolge dessen müsste sich die Konzentration des Dopamins und seiner Abbauprodukte bei Abstinenz nach der Entgiftung dauerhaft erniedrigen.

Varkov und Malikova (1985) konnten bei Ratten, die über 8 Monate einen kontinuierlichen Alkoholkonsum hatten, einen Anstieg der HVA-Konzentration, einem Abbauprodukt des Dopamins, im Striatum um 25% feststellen. Nach einer Abstinenz von 24 Stunden senkte sich die HVA-Konzentration im Striatum um 13%.

Sher und Mitarbeiter (2003) verglichen die HVA-Konzentrationen im Liquor von Patienten mit einer Depression und einer Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte (n=63), mit Depressiven ohne Vorgeschichte (n=72) und einer gesunden Kontrollgruppe (n=22). Bei den depressiven Patienten mit einer

Alkoholvorgeschichte wurden deutlich niedrigere HVA-Werte im Liquor gemessen als bei den beiden anderen Gruppen.

Bei einer Untersuchung der HVA-Konzentrationen im Plasma von 65 jungen Männern stellte sich heraus, dass die Männer mit einer Affinität zum Drogenkonsum signifikant niedrigere Werte hatten als die ohne Drogenkonsum in der Vorgeschichte (Gabel et al., 1994).

### *1.3.5 HVA und Alkoholabhängigkeit*

Bei der schon zuvor beschriebenen Studie von Sher und Mitarbeitern (2003), zeigte sich bei einer einmaligen Liquorpunktion, dass depressive Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte signifikant niedrigere HVA-Konzentrationen als die gesunde Kontrollgruppe bzw. Depressive ohne Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte hatten. Diese Studie scheint für die Dopamin-Defizit-Hypothese zu sprechen.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Petrakis und Mitarbeiter (1993). Sie verglichen die HVA-Konzentrationen im Liquor von sehr früh abhängig gewordenen Patienten (n=20), weniger lang Abhängigen (n=14) und einer gesunden Kontrollgruppe (n=23). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen nach den Kriterien des DSM IV eine Alkoholabhängigkeit besteht.

Ein bis drei Monate nach der Entgiftung wurde bei jedem Patienten und der Kontrollgruppe eine einmalige Liquorpunktion durchgeführt und auf HVA untersucht. Bei den schon länger Abhängigen fanden sich im Liquor, im Vergleich zu den weniger lang Abhängigen und der Kontrollgruppe, deutlich höhere HVA-Konzentrationen.

Bei beiden Studien erfolgte nur eine einmalige Probenentnahme ohne Verlaufskontrolle.

Andere Studien wiederum verglichen die HVA-Konzentrationsänderung im Verlaufe des Entzugs:

Fujimoto und Mitarbeiter (1983) fanden signifikant erniedrigte Liquorspiegel. Bei 36 Alkoholabhängigen und einer gesunden Kontrollgruppe (n=8) wurde unter stationären Bedingungen am Tag der Aufnahme und 7 Tage später eine

Liquorpunktion durchgeführt. Bei 12 Patienten zeigten sich signifikant niedrigere HVA-Werte als bei der gesunden Kontrollgruppe, bei 8 Patienten nahm die Konzentration innerhalb der 7 Tage ab.

Ballenger und Mitarbeiter (1979) führten eine Liquorpunktion am ersten Entgiftungstag und 28 Tage später durch. Hier zeigte sich keine Konzentrationsveränderung.

Eine Studie von Sano und Mitarbeiter (1992) kam hingegen auf andere Ergebnisse. Sie untersuchten die Veränderung des HVA-Plasmaspiegels an 19 abstinenten Alkoholabhängigen und 5 Kontrollprobanden.

Die Gruppe der Alkoholabhängigen wurde nach der Entzugssymptomatik in drei Untergruppen aufgeteilt: 9 Patienten nur mit Symptomen aufgrund Überaktivität des sympathischen Nervensystems (z.B. Tachykardie, Schweißausbrüche, erhöhter diastolischer Blutdruck, Tremor), 5 Patienten, die zusätzlich zur vegetativen Symptomatik eine ausgeprägte psychische Komponente, wie Angst oder Agitiertheit zeigten und 5 Patienten mit Delirium Tremens (Störungen des Bewusstseins, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, mit meist optischen Halluzinationen, psychomotorische und affektive Störungen).

Die Probengewinnung erfolgte in drei Perioden: zwischen dem 2. und 3. Tag, 6. und 7. Tag, 21. und 22. Tag nach Ende des Alkoholkonsums wurde über 24 Stunden hinweg alle 3 Stunden Blut über einen zentralen Venenkatheder abgenommen.

Die Ergebnisse zeigten bei den Alkoholabhängigen, im Vergleich zu den gesunden, eine nur vorübergehende Abnahme der HVA-Konzentration um ca. 15%.

Nach der dreiwöchigen Untersuchungsphase näherten sich die HVA-Plasmaspiegel aller Patienten (zwischen dem 21. und 22. Tag) wieder dem der gesunden Probanden an.

Auffallend war dabei, dass die Gruppe der Patienten mit Delirium Tremens am 6. und 7. Tag deutlich höhere HVA-Werte hatten als die Kontrollgruppe. Auch war die zirkadiane Rhythmik weniger ausgeprägt und der höchste Anstieg der HVA war um 5 Uhr morgens, im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe und den anderen beiden Patientengruppen um 2 Uhr morgens, zu verzeichnen. Die

Befunde legen die Vermutung nahe, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Delirium tremens spielt.

Zwei voneinander unabhängige Studien mit weitaus höheren Fallzahlen, ergaben davon abweichende Ergebnisse. Sowie Fulton und Mitarbeiter (1995) (n=83), als auch Köhnke und Mitarbeiter (2003) (n=142) stellten fest, dass die HVA-Plasmakonzentrationen von Alkoholabhängigen nach mindestens drei Wochen Alkoholkarenz signifikant niedriger lagen als bei einer gesunden Kontrollgruppe.

#### **1.4 Hypothese, Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Aufgrund der schon zuvor beschriebenen Dopamin-Defizit-Hypothese wird hypothetisch davon ausgegangen, dass bei Alkoholabhängigen schon vor der Erkrankung eine dopaminerge Minderversorgung besteht und durch den Konsum von Alkohol kompensiert wird.

Somit müsste sich die Konzentration des Dopamins und dessen Abbauprodukts HVA im Verlauf des Entzugs und bei danach anhaltender Abstinenz erniedrigen und auf einem niedrigen Niveau bleiben. Der Patient würde sich also wieder seiner hypodopaminergen Stoffwechsellage, die er bereits schon vor der Alkoholabhängigkeit hatte, annähern.

Während Fulton und Mitarbeiter (1995), sowie Köhnke und Mitarbeiter (2003) zu einem einzigem Zeitpunkt (drei Wochen nach Alkoholkarenz) darstellen konnten, dass die HVA-Konzentration im Blutplasma von Alkoholabhängigen nach 3 Wochen Alkoholkarenz signifikant niedriger lag als bei einer gesunden Kontrollgruppe, wurde bisher noch keine Verlaufsuntersuchung, die den weiteren Verlauf der HVA-Konzentration im Blutplasma über 3 Wochen hinaus beschreibt, durchgeführt.

Weitere Erkenntnisse über das Verhalten der Plasma-HVA-Konzentration über einen längeren Zeitraum hinweg, könnten zu einem besseren Verständnis darüber führen, welche Rolle der Dopaminmetabolismus bei Alkohol-Abhängigkeit spielt. Eventuell wären dadurch langfristig neue Wege in der Behandlung und Rückfallprophylaxe denkbar.

Für die vorliegende Studie ergibt sich daher folgende Fragestellungen:

- 1.) Wie verhält sich die individuelle HVA-Konzentration im Blutplasma bei alkoholabhängigen Patienten während der stationären Entgiftungszeit (Tag 1 und 8 nach dem letzten Alkoholkonsum) und der sich anschließenden abstinenten Zeit (Tag 14, 21, 28, 35; und nach 3, 4, 5, 6 Monaten der Abstinenz) im Vergleich zu den Ausgangswerten im noch alkoholisierten Zustand am Tag der stationären Aufnahme?
  
- 2.) Wie verhalten sich die individuellen HVA-Konzentrationen bei alkoholabhängigen Patienten, die bei der Aufnahme nicht alkoholisiert und schon länger abstinent waren, während einer sechswöchigen stationären Entwöhnungsbehandlung (Tag 1, 8, 14, 21, 28, 35)?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden und Diagnostik**

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen mit Beschluss vom 9.2.2004 (Projektnummer 358/2003) genehmigt.

Aufgrund der Vorgabe der Ethikkommission mussten alle partizipierenden Patienten in nicht intoxikierten nüchternen Zustand aufgeklärt werden. Diese Aufklärung fand in einem Vorgespräch zu der geplanten Entwöhnungs-Behandlung statt. Alle Probanden wurden über die Inhalte der Studie, über mögliche Risiken der Blutentnahme und über die anonyme Daten-Dokumentation aufgeklärt und legten alle eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Die Diagnose der Alkoholabhängigkeit wurde bereits schon im Vorfeld von den behandelten Ärzten und Psychologen der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) und dem diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen (DSM-IV) gestellt. Wir führten zusätzlich zu Beginn der Studie eine weitere ausführliche Exploration nach den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV, sowie ein „Strukturiertes Klinisches Interview“ (SKID) der Achse-I-Störungen (Psychische Störungen) des DSM-IV zur Überprüfung der Diagnose und zum Ausschluss psychiatrischer Komorbidität durch.

#### Einschlusskriterien:

Alle Patienten (n=15), befanden sich in einer sechswöchigen stationären Entwöhnungsbehandlung der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen. Dies ermöglichte eine engmaschige Kontrolle bezüglich der Entzugssymptome, Nahrungsaufnahme, des Nikotingenusses und möglichen Rückfällen.

Durchschnittlich waren die Teilnehmer zu diesem Zeitpunkt 45 Jahre alt. Alle entsprachen den Kriterien einer Alkoholabhängigkeit nach der DSM IV und ICD 10.

### Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien waren zusätzliche psychiatrische Erkrankungen entsprechend der Achse I Erkrankungen der DSM IV und die Einnahme von Medikamenten, die den Dopaminstoffwechsel und somit die Messwerte der HVA-Konzentrationen beeinträchtigen könnten.

Patienten, die während der Studie rückfällig wurden (n=1), sind ebenfalls ausgeschlossen worden.

### Einteilung der Patienten:

Die Probanden wurden in zwei Gruppen unterteilt:

1. Alkoholabhängige, die im noch alkoholisierten Zustand zur Aufnahme (n=8) erschienen,
2. Alkoholabhängige, die bereits schon mehrere Wochen vor Aufnahme abstinent (n=7) waren.

Da gemäß der Hypothese in der ersten Gruppe noch größere Veränderungen des HVA-Spiegels zu erwarten waren, wurde diese über einen Zeitraum von 6 Monate untersucht, die bereits Abstinente dagegen nur innerhalb der sechswöchigen Entwöhnungsbehandlung.

## **2.2 Datenerhebung**

Die Aufklärung und Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte bereits Wochen vor dem Klinikaufenthalt, im Rahmen eines Vorgesprächs durch den behandelnden Arzt. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass sich die Patienten möglichst nüchtern und in einem geschäftsfähigen Zustand befanden. Nach der Aufnahme, sobald die Patienten nüchtern waren, erfolgte eine ausführliche diagnostische Exploration.

Wir dokumentierten von jedem Probanden das Alter, Geschlecht, Herkunft, Medikamenteneinnahme, Familienanamnese (Drogen, psychiatrische Erkrankungen) und deren eigene physische und psychiatrische Krankengeschichte, sowie den Atemalkoholgehalt in Promille am Aufnahmetag.



Des Weiteren erfolgte in der ersten Woche eine genaue Exploration über das Alkoholkonsumverhalten und die Entstehung der Abhängigkeit. Wir erfassten Daten über das Alter bei Erstgebrauch von Alkohol, Dauer des kontinuierlichen Alkoholkonsums, seit wann nach Meinung des Patienten eine Abhängigkeit besteht sowie Datum, Dauer und Menge des letzten Alkoholkonsums. Auch erfolgte eine Einteilung des Trinkverhaltens in folgende Kategorien: Spiegeltrinker, Trinken mit Kontrollverlust, einer Mischung aus Spiegeltrinken und Trinken mit Kontrollverlust.

Im Rahmen der Suchtanamnese wurden Fragen bezüglich eines bereits in der Vergangenheit durchgemachten Entzugs, die Häufigkeit eines Entzugs, Auftreten von Entzugssymptomen und deren Behandlung (ambulant, stationär, Medikamente) sowie der Erfolg (Abstinenzdauer) gestellt.

Um möglichst einen Einfluss von anderen Drogen und Medikamenten auf die HVA-Konzentration weitgehend auszuschließen, erfolgte eine regelmäßige, bei jeder Blutentnahme durchgeführte, Drogen- und Medikamentenanamnese.

Am Aufnahmetag erfolgte zusätzlich zur Atemalkoholtestung und Probenentnahme eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutwerten, wie Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), mittleres Erythrozytenvolumen (MCV) und Kohlenhydrat-defizientes-Transferrin (CDT).

Im weiteren Untersuchungsverlauf wurden die Patienten bei jeder Blutentnahme bezüglich der Entzugssymptomatik und dem Verlangen (Craving) nach Alkohol, mögliche Rückfälle, Medikamenteneinnahme, sowie deren Kaffee- und Nikotinkonsumverhalten befragt.

### Die durchgeführten Fragebögen im Einzelnen:

- Selbsterstellter Fragebogen zur Suchtanamnese und dem modifizierten EuropASI-Fragebogen (Anzahl/Dauer früherer ambulanter/stationärer Entgiftungen, Resultat der Behandlung) nach Gsellhofer und Mitarbeitern (1994).
- Fragebogen über Familienanamnese (Sucht- und psychische Anamnese)
- Fragebogen zum psychischen Status des Patienten (Anamnese psychiatrischer Erkrankungen)
- Fragebogen zu körperlichen und Infektionskrankheiten (Hepatitis, AIDS, HIV, etc.), sowie Medikamenteneinnahme.
- Fragerströmtest für Nikotinabhängigkeit
- Fragebogen zu den Kriterien der Abhängigkeit entsprechend der DSM IV und ICD 10.
- Interview basierend auf der deutschen Version des „Structured Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale“ (CIWA-Ar) zur Einschätzung des Schweregrades der Entzugserscheinungen (Sullivan et al. 1989).
- Patienten-Selbsttest „AUDIT“ (Babor et al., 1977) zum Alkoholkonsumverhalten.
- Strukturiertes Klinisches Interview (SKID) der Achse I Störungen (Psychische Störungen) des DSM-IV.

Alle Fragebögen werden im Anhang aufgeführt.

### **2.3 Gewinnung der Blutproben**

Allen Patienten (Gruppe 1 und 2) wurden während des stationären Aufenthalts am Tag 1 morgens (zwischen 7-9 Uhr) und abends (ca. 18 Uhr), an den darauf folgenden Tagen 8, 14, 21, 28, 35 nur morgens (ca. 7 Uhr), nüchtern bei noch bestehender Bettruhe Blut abgenommen. Die erste Gruppe (alkoholisiert bei Aufnahme) wurde am 35. Tag noch zusätzlich abends zur Blutentnahme gebeten.

Nach der sechswöchigen Entgiftungsbehandlung wurden bei den bereits am Aufnahmetag abstinenten Patienten (Gruppe 2) keine weiteren Blutentnahmen durchgeführt. Den Patienten, die alkoholisiert zur Aufnahme erschienen sind, wurden nach der stationären Behandlung im vierwöchigen Abstand (Woche 10, 14, 18, 22) jeweils abends (ca. 18 Uhr) Blut abgenommen.

Die Blutentnahme konnte nach der Entlassung aus der stationären Behandlung, aus Gründen der Praktikabilität, nur noch abendlich erfolgen, da die meisten Patienten wieder ihren beruflichen Verpflichtungen nachgingen und aus einem überregionalen Einzugsgebiet kamen. Somit wäre eine morgendliche Blutentnahme nicht realisierbar gewesen.

Das Blut wurde in heparinisierten Röhrchen gesammelt, zentrifugiert und das Plasma bei -20°C aufbewahrt. Die Gewinnung der Blutproben erstreckte sich von März 2004 bis Februar 2006.

## 2.4 Verfahren zur Bestimmung der HVA-Plasmakonzentration

Die HVA-Plasmakonzentration wurde mittels der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie („high performance liquid chromatography“, HPLC) bestimmt (Meyer 1984).

### Verwendete Materialien und Geräte:

Pipetten	Fa. Eppendorf Hamburg
Mixer 5432	Fa. Eppendorf Hamburg
pH-Messgerät MP225	Fa. Mettler Toledo Schwerzenbach (CH)
Schüttler Vortex	
Thermostat TCS-Metallblock	Fa. Labortechnik Barkey
Zentrifuge Heraeus Biofuge 1.5 mit Rotor 3754	Fa. Heraeus Osterrode
Zentrifuge Megafuge 1.0 mit Tragringrotor 3360	Fa. Heraeus Osterrode

### HPLC-System:

Pumpe Knauer64	Fa. Knauer Berlin
Degasser DG 4000	Fa. Recipe München
ECD-Detektor 1049A	Fa. Hewlett Packard Böblingen
Probengeber Autosampler	Fa. Knauer Berlin
Software/ Auswertesystem	Fa. Knauer Berlin

### HPLC-Säule:

Analytische Säule:	Fa. Grom Herrenberg
GROM-SIL 120 ODS-4HE 5µm, 150 x 4 mm	

### Einmalmaterialien

Monovetten Ammonium-Heparin	Fa. Sarstedt Nümbrecht
Reaktionsgefäße 1,5 ml und 2,0 ml	Fa. Eppendorf Hamburg
Pipettenspitzen	Fa. Sarstedt Nümbrecht

## Chemikalien

Homovanillinsäure (HVA)	Fa. Sigma-Aldrich
Natriumchlorid p.A. (NaCl)	Fa. Merck Darmstadt
Salzsäure 32% p.A. (HCl)	Fa. Merck
tert-Butylmethylether (tBME) Lichrosolv	Fa. Merck
Kaliumdihydrogenphosphat p.A. (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	Fa. Merck
o-Phosphorsäure 85% p.A. (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	Fa. Merck
Kaliumchlorid p.A. (KCl)	Fa. Merck
Methanol Lichrosolv	Fa. Merck
Acetonitril Lichrosolv	Fa. Merck
Titriplex III p.A. (Na <sub>2</sub> EDTA)	Fa. Merck
(Ethylendinitrilotetraessigsäure Dinatriumsalz-Dihydrat)	

## Aufbereitung der zu untersuchenden Plasma-Proben:

0,6 ml Plasma wurde mit 0,5 ml 0,9 % Natriumchlorid und 0,2 ml Wasser bidestilliert versetzt (2 ml Reaktionsgefäß). Unter Schütteln kamen 0,2 ml 10 N Salzsäure zur Proteinfällung hinzu. Es wurde 30 Minuten lang weiter geschüttelt und 20 Minuten bei 11633 x g zentrifugiert. Von dem Überstand wurden 1,2 ml 3x mit je 1,5 ml tert.-Butylmethylether versetzt, 1 Minute geschüttelt und 6 Minuten bei 2772 x g zentrifugiert. Nach Eindampfen der vereinigten organischen Phase unter Stickstoff bei -20°C erfolgte die Aufnahme des Rückstands in 400 µl 1 mM Titriplex III (Na<sub>2</sub>-EDTA).

## Aufbau des Analysensystems:

Analytische Säule:	GROM-SIL 120 ODS-4HE 5µm, 150x4mm
Eluent:	78% 50 mM Kaliumdihydrogenphosphat mit 85 % Phosphorsäure auf pH 3,0 eingestellt, 5 mM Kaliumchlorid, je 11 % Methanol und Acetonitril.
Thermostat:	35°C
Fließgeschwindigkeit:	1,0 ml/Min.
Probenaufgabe:	100 µl

Detektion: Elektrochemischer Detektor HP 1049A  
Arbeitselektrode Glaskohlenstoff  
Oxidation bei 0,70 V .  
Vor jeder Analyse erfolgte die Reinigung der Arbeitselektrode im Pretreat-Modus des Detektors, um ein reproduzierbares Ansprechverhalten der Elektrode zu gewährleisten.

Retentionszeit HVA: 7,4 Min.

#### Quantifizierung:

Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte über die Höhe der Peaks nach der externen Standardmethode. Die Lösung der Referenzsubstanz in Wasser ist über 9 Monate bei -20°C haltbar. Die Ergebnisse sind mit der Wiedergewinnungsrate korrigiert worden. Die Plasmaproben wurden in Doppelbestimmungen analysiert und zu jeder Serie eine Eichkurve erstellt, die mit 0,5-6,5 ng HVA/Injektion durch den Ursprung lief. Der Variationskoeffizient für die Doppelbestimmung lag bei 14,5% mit n= 137.

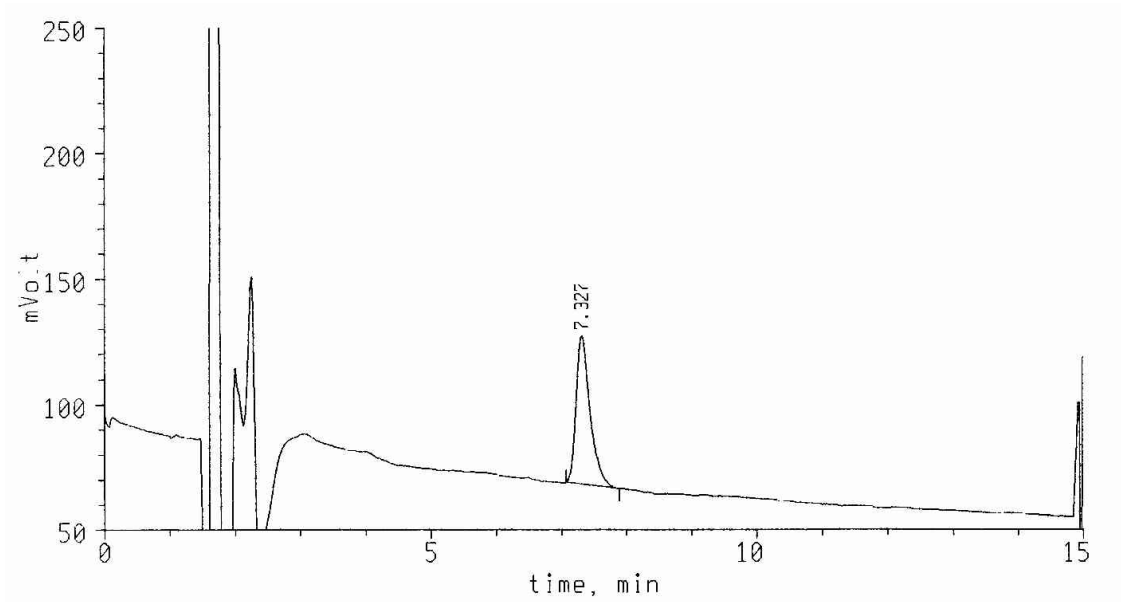
#### Wiedergewinnung:

Zur Ermittlung der Wiedergewinnung wurde Plasma mit einer geringen HVA-Konzentration mit steigenden Mengen HVA versetzt (3-18 ng/Ansatz). Die Wiedergewinnung lag bei 81,9% ( $s_x$  6,4% n=50).

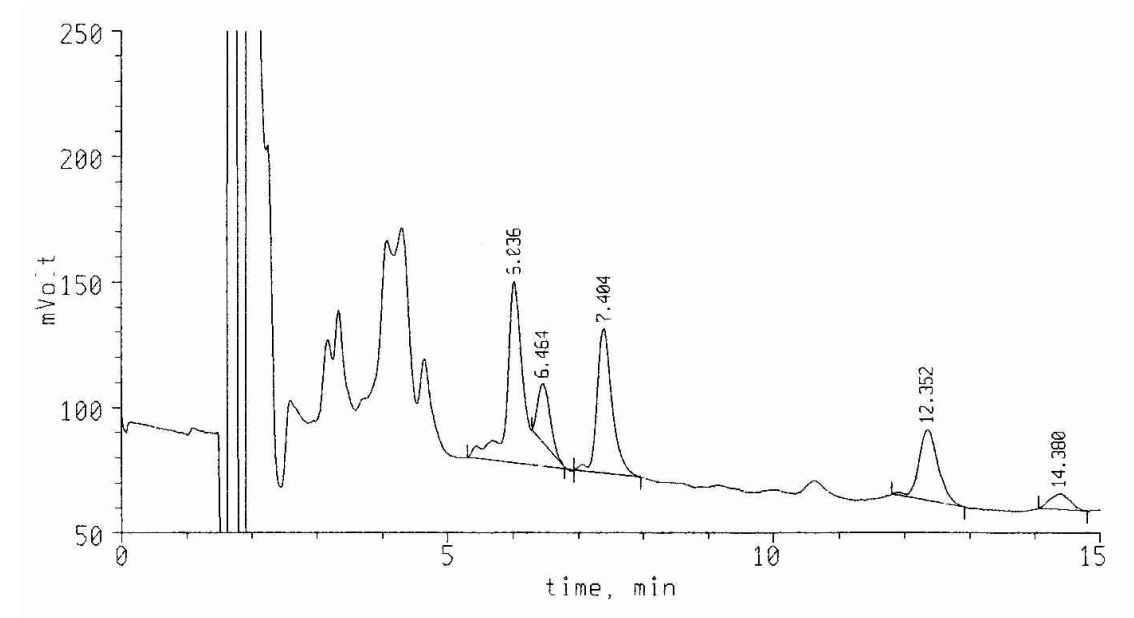
Die Nachweisgrenze mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von 5 lag bei 160 pg/Injektion ( $\approx$  1,3 ng/ml).

Beispiele von Chromatogrammen (Elutionskurven) einer HVA Bestimmung aus Blutplasma:

**Abbildung 2:** Chromatogramm Reinsubstanz. HVA 7,3 Min. = 1,03 ng



**Abbildung 3:** Chromatogramm Plasmaextrakt. HVA = 8,4 ng /ml



## 2.5 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mittels des JMP-Softwareprogramms (Version 5.1, 2003, SAS Institute Inc.).

Um zu untersuchen, welchen Einfluss es auf die HVA-Konzentration hatte, ob die alkoholabhängigen Probanden zum Aufnahmetermin noch alkoholisiert oder schon länger abstinent waren, führten wir eine Regressionsanalyse durch. Zur Berechnung wurden hierfür die HVA-Konzentrationen zum Zeitpunkt 1 (morgens) der ersten 35 Tage und die Gruppenzugehörigkeit [Gruppe 1 (nicht alkoholisiert erschienen), Gruppe 2 (alkoholisiert erschienen)] miteinbezogen.

Bei der Regressionsanalyse wird ein Schätzwert für die Steigung der Zielgröße (HVA-Konzentration) in der Einflussgröße angegeben. Das Vorzeichen gibt an, ob der Einfluss positiv (Erhöhung der HVA) oder negativ (Erniedrigung der HVA) ist.

Bei der hier verwendeten speziellen Regressionsanalyse, der Kovarianzanalyse (ANCOVA), wird noch ein Faktor, z.B. Gruppe, berücksichtigt, so dass für jedes Niveau dieses Faktors, bzw. hier jede Gruppe, eine parallel verschobene Gerade, d.h. zwei unterschiedliche Achsenabschnitte, geschätzt werden. Außerdem wurde in das Modell noch die Wechselwirkung zwischen der kovariablen Zeit und dem Faktor Gruppenzugehörigkeit aufgenommen, also der Unterschied in den Steigungen, der nicht unbedingt parallelen Geraden, da davon ausgegangen wurde, dass sich die Verläufe der HVA-Konzentration über die Zeit zwischen den Gruppen unterscheiden. Der Unterschied zwischen den Steigungen gibt Auskunft über die Wahrheit der Hypothese.

Nach Möglichkeit wurden im Modell der Kovarianzanalyse individuelle Regressionsgeraden für die Patienten geschätzt mit der Einschränkung, dass die Achsenabschnitte aus einer Normalverteilung je Gruppe stammen.

Bei der ersten Regressionsanalyse zeigte sich bei der Betrachtung der Daten der einzelnen Probanden ein Unterschied zwischen den Nichtrauchern und Rauchern. Aufgrund dessen führten wir noch eine weitere Regressionsanalyse durch, in der wir noch zusätzlich die Rauchgewohnheiten als Einfluss-Variable miteinbezogen.



Der HVA-Konzentrationsverlauf innerhalb der ersten 35 Tage der Alkoholisierten und nicht Alkoholisierten sowie deren Steigung und die HVA-Verläufe der einzelnen Probanden im gesamten Zeitraum wurden ausführlich in Diagrammen dargestellt.

Um festzustellen, um welchen Faktor sich die HVA-Werte zwischen den Nichtrauchern und Rauchern sowie zwischen den Alkoholisierten und den nicht Alkoholisierten unterschieden, verglichen wir die geometrischen Mittelwerte.

Das hat den Vorteil, in der Regression von den logarithmierten HVA-Konzentrationen auf die Zeit zu ungefähr normalverteilten Residuen mit konstanter Varianz zu führen, sowie zu asymmetrischen Konfidenz- und Referenz-Intervallen, die keine negativen Werte enthalten können.

Wir verglichen die Werte der morgendlichen Blutentnahmen innerhalb der ersten 8 Tage mit den darauf folgenden, um festzustellen, ob sich Unterschiede sowohl zwischen den Alkoholisierten und den nicht Alkoholisierten, als auch zwischen den rauchenden und nicht rauchenden Patienten zeigten. Dies erfolgte mittels 2-Stichproben-t-Tests.

Generell galt ein p-Wert, der kleiner als 0,05 war, als signifikant, wenn auch die Fallzahl nicht die geplante Größe erreichte.

Bei der zuvor durchgeführten Fallzahlplanung zeigte sich, dass, um bei Konfidenzgrad 97,5% eine Power von 90% zu erreichen, 8 bis 9 alkoholisierte Probanden benötigt werden. Leider stellte sich die Rekrutierung der Patienten nicht so einfach dar: nur wenige Patienten konnten eingeschlossen werden, die Rekrutierungsphase war sehr lang und ein Proband wurde während der Beobachtungszeit rückfällig und schied deswegen aus der Studie aus. Somit kamen letztendlich nur 7 alkoholisierte Probanden für die Datenerhebung in Frage.

Parallel zu den alkoholisierten Probanden nahmen wir noch bei 7 Patienten, die am Aufnahmetag nicht alkoholisiert erschienenen waren, Blut ab, um zu überprüfen, ob es Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen gibt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der einzelnen statistischen Verfahren

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der einzelnen statistischen Verfahren dargestellt und erläutert werden.

Für die Durchführung der einzelnen Analysen wurden die Probanden in zwei Gruppen unterteilt. Die Probanden der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt der Aufnahme alkoholisiert, die der Gruppe 2 waren bereits schon länger abstinent (siehe Tabelle 3 und 4).

**Tabelle 3 und 4:** Darstellung der Gruppeneinteilung.

Die Probanden der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt der Aufnahme alkoholisiert, die der Gruppe 2 waren bereits schon länger abstinent. Die Dauer der Abstinenz gibt an, wie viele Tage die Probanden vor dem Aufnahmetag schon abstinent waren. Des Weiteren wurden die Rauchgewohnheiten der einzelnen Probanden und die Dauer des kontinuierlichen Alkoholkonsums dokumentiert. Proband Nummer 15 wurde in der 2. Woche rückfällig und musste deshalb von der Studie ausgeschlossen werden.

Tabelle 3: Gruppe 1 (alkoholisiert bei Aufnahme) n=8				
Prob. Nr.	Atemalkoholkonzentration bei Aufnahme	Raucher	Alter	Kontinuierlicher Alkoholkonsum seit (Jahren)
2	2,80 ‰	ja	39	18
3	2,10 ‰	nein	47	30
4	2,00 ‰	ja	44	25
8	0,11 ‰	ja	45	25
9	0,79 ‰	ja	48	15
12	1,16 ‰	nein	56	21
14	0,40 ‰	ja	54	31
15	3,50 ‰	nein	45	20 (Rückfall in der 2. Woche)

Tabelle 4: Gruppe 2 (nicht alkoholisiert bei Aufnahme) n=7				
Prob. Nr.	Abstinenz bei Aufnahme (Tage)	Raucher	Alter	Kontinuierlicher Alkoholkonsum seit (Jahren)
1	42	ja	23	2
5	14	ja	44	9
6	26	ja	59	39
7	12	ja	33	7
10	37	nein	49	6
11	25	nein	47	21
13	21	ja	44	26

### 3.1.1 Ergebnisse der Regressionsanalysen

#### 3.1.1.1 Vergleich der bei Aufnahme noch alkoholisierten mit den schon länger abstinenten Probanden

Um die morgendlichen HVA-Werte, der bei Aufnahme noch alkoholisierten, mit den schon länger abstinenten Probanden zu vergleichen führten wir eine Regressionsanalyse durch.

Mit Hilfe der Regressionsanalyse wird die Beziehung zwischen der Zielgröße (hier die HVA-Konzentration) und den Variablen, hier zur stationären Entwöhnung alkoholisiert oder nicht alkoholisiert erschienenen alkoholabhängigen Probanden und der Zeitverlauf (natürlicher Logarithmus der Zeit) untersucht. Bei der Regressionsanalyse wird die Steigung der HVA-Konzentration in der Zeit angegeben. Das Vorzeichen gibt an, ob der Einfluss positiv (Erhöhung der HVA) oder negativ (Erniedrigung der HVA) ist.

Zur Berechnung wurden hierfür die HVA-Konzentrationen der morgendlichen Blutentnahmen der ersten 35 Tage miteinbezogen. Es erfolgte eine Darstellung der HVA-Konzentrationsveränderungen von jedem einzelnen Probanden innerhalb dieser 35 Tage. Zusätzlich wurden die Veränderungen bei den einzelnen Probanden mit den Werten der anderen Probanden in der

zugehörigen Gruppe (alkoholisiert oder nicht alkoholisiert am Aufnahmetag) verglichen.

Bei den am Aufnahmetag alkoholisierten Alkoholabhängigen zeigten sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 5):

Im Vergleich zu den anderen Probanden hatte ein Proband (Nr. 12, Nichtraucher) ein um 0,55 ng/ml signifikant höheres HVA-Niveau. Bei diesem Probanden stieg die HVA, innerhalb der ersten 35 Tage, um 0,21 ng/ml an.

Bei einem weiteren Probanden (Nr. 2) sank die HVA innerhalb der ersten Woche ab, jedoch ohne einen signifikanten Befund zu erreichen.

Bei allen anderen Probanden (n=5) sank die HVA-Konzentration innerhalb der ersten Woche ab. Nur für drei Probanden (Nr. 3, 8, 9) konnte nach 35 Tagen noch ein Absinken festgehalten werden, für den Probanden Nr. 8 auf signifikantem Niveau.

Proband Nummer 15 wurde in der 2. Woche rückfällig und musste deshalb von der Studie ausgeschlossen werden.

**Tabelle 5:** Ergebnisse der 1. Regressionsanalyse der am Aufnahmetag alkoholisierten Probanden.

Bei der 1. Regressionsanalyse wurde die Steigung der HVA-Konzentration der morgendlichen Blutentnahmen innerhalb der ersten 35 Tage berechnet. Das Vorzeichen gibt an, ob der Einfluss positiv (Erhöhung der HVA) oder negativ (Erniedrigung der HVA) ist. Als signifikant gelten Werte  $<0,05$ , diese sind mit \* gekennzeichnet.

	Zunahme oder Abnahme der HVA-Konzentration innerhalb von 35 Tagen	Signifikanz
Proband Nr. 2	0.1685689	0.0594
Proband Nr. 3	-0.077482	0.2455
Proband Nr. 4	0.0026946	0.9676
Proband Nr. 8	-0.208852	0.0026*
Proband Nr. 9	-0.024981	0.7065
Proband Nr.12	0.2096165	0.0025*
Proband Nr.14	0.267796	0.1654

Bei den am Aufnahmetag schon länger abstinenten Probanden zeigten drei Probanden (Nr. 1, Nr. 5, Nr. 7) um 0,53 ng/ml bzw. 0,45 ng/ml und 0,46 ng/ml niedrigere HVA-Niveaus. Im Verlauf zeigten sich hier keine weiteren signifikanten Konzentrationsänderungen. Bei zwei Probanden (Nr. 10, Nr. 11) lagen die HVA-Konzentrationen um 0,85 ng/ml und 0,69 ng/ml höher, auch nahm bei diesen zwei Probanden die HVA-Konzentration um 0,13 bzw. 0,15 ng/ml im Verlauf signifikant zu (siehe Tabelle 6). Bei diesen zwei Probanden handelte es sich um Nichtraucher, die insgesamt höhere HVA-Werte als die Raucher (Probanden Nr. 1, Nr. 5, Nr. 7) aufwiesen (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Ergebnisse der 1. Regressionsanalyse der am Aufnahmetag schon abstinenten Probanden.

Das Vorzeichen gibt an, ob es zu einer Erhöhung der HVA (positives Vorzeichen) oder Erniedrigung (negatives Vorzeichen) der morgendlichen HVA-Konzentration kam. Als signifikant gelten Werte  $<0,05$ , diese sind mit \* gekennzeichnet.

	Zunahme oder Abnahme der HVA -Konzentration	Signifikanz
Proband Nr.1 (Raucher)	-0.531099	0.0065*
Proband Nr. 5 (Raucher)	-0.44903	0.0202*
Proband Nr. 6 (Raucher)	-0.008189	0.9653
Proband Nr. 7 (Raucher)	-0.461685	0.0171*
Proband Nr. 10 (Nichtraucher)	0.8476838	<.0001*
Proband Nr. 11 (Nichtraucher)	0.6870946	0.0006*
Proband Nr. 13	-0.084775	0.6532
Proband Nr. 1 im Verlauf (35 Tage)	-0.106636	0.1094
Proband Nr. 5 im Verlauf (35 Tage)	-0.081976	0.2145
Proband Nr. 6 im Verlauf (35 Tage)	-0.031115	0.6354
Proband Nr. 7 im Verlauf (35 Tage)	0.0080403	0.9033
Proband Nr. 10 im Verlauf (35 Tage)	0.1347143	0.0438*
Proband Nr. 11 im Verlauf (35 Tage)	0.1522427	0.0234*
Proband Nr. 13 im Verlauf (35 Tage)	0.315242	0.6534

### 3.1.1.2 Vergleich der bei Aufnahme noch alkoholisierten mit den schon länger abstinenten Probanden unter Einbezug des Nikotinkonsums

Wie zuvor beschrieben, zeigte sich bei der ersten Regressionsanalyse ein Unterschied zwischen den Nichtrauchern und Rauchern, aufgrund dessen wir eine zweite Regressionsanalyse durchführten, in der wir noch zusätzlich die Rauchgewohnheiten als Einfluss-Variable miteinbezogen, dafür aber keine individuellen Geraden geschätzt wurden. Zur Berechnung wurden hierfür die HVA-Konzentrationen der morgendlichen Blutentnahmen der ersten 35 Tage und die Gruppenzugehörigkeit (bei Aufnahme alkoholisiert/schon länger abstinent) sowie die Rauchgewohnheiten (Raucher/Nichtraucher) miteinbezogen.

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 7): bei der Gruppe, der am Aufnahmetag schon abstinenten Probanden, nahm die HVA-Konzentration in den ersten 35 Tagen um insgesamt 0,13 ng/ml zu.

Raucher, unabhängig ob alkoholisiert oder nicht alkoholisiert, hatten über den gesamten Untersuchungszeitraum (35 Tage) deutlich niedrigere HVA-Niveaus als Nichtraucher (um 0,36 ng/ml niedriger).

Bei den Rauchern, unabhängig ob alkoholisiert oder nicht alkoholisiert, zeigte sich in den untersuchten 35 Tagen eine HVA-Konzentrations-Abnahme um 0,08 ng/ml.

**Tabelle 7:** Ergebnisse der 2. Regressionsanalyse.

Das Vorzeichen gibt an, ob es zu einer Erhöhung der HVA (positives Vorzeichen) oder Erniedrigung (negatives Vorzeichen) der morgendlichen HVA-Konzentration kam. Als signifikant gelten Werte <0,05, diese sind mit \* gekennzeichnet..

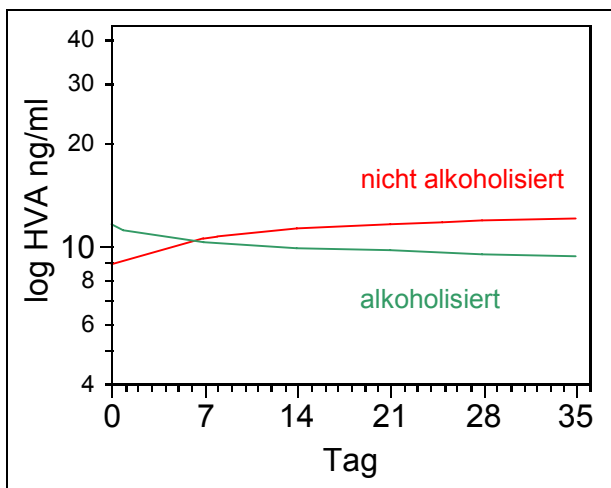
	Zunahme oder Abnahme der HVA -Konzentration	Signifikanz
Gruppe, der am Aufnahmetag schon abstinenten, Probanden	0.1272269	0.0010*
Alle Raucher	-0.357946	<.0001*
Alle Raucher im Verlauf (35 Tage)	-0.078128	0.0135*

### 3.1.2 Vergleich der HVA-Konzentrationsverläufe zwischen den beiden Gruppen (alkoholisiert/nicht alkoholisiert bei Aufnahme)

Beim Vergleich der morgendlichen HVA-Konzentrationsverläufe in den ersten 35 Tagen der einzelnen Probanden beider Gruppen zeigte sich bei den nicht alkoholisierten Probanden ein Anstieg der HVA von insgesamt 0,13 ng/ml, bei den alkoholisierten Probanden eine Abnahme der HVA-Konzentration von insgesamt 0,08 ng/ml (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4:** Vergleich der HVA-Konzentrationsverläufe der morgendlichen Blutentnahmen zwischen den nicht alkoholisierten und alkoholisierten Probanden in den ersten 35 Tagen.

Die Ordinate stellt hier die logarithmierte HVA-Konzentration dar. Bei den nicht Alkoholisierten (hier rot dargestellt) kommt es innerhalb von 35 Tagen zu einer Zunahme der HVA-Konzentration. Anders verhält es sich bei den alkoholisierten Probanden (hier grün dargestellt). Die HVA-Konzentration nimmt im Verlauf ab.



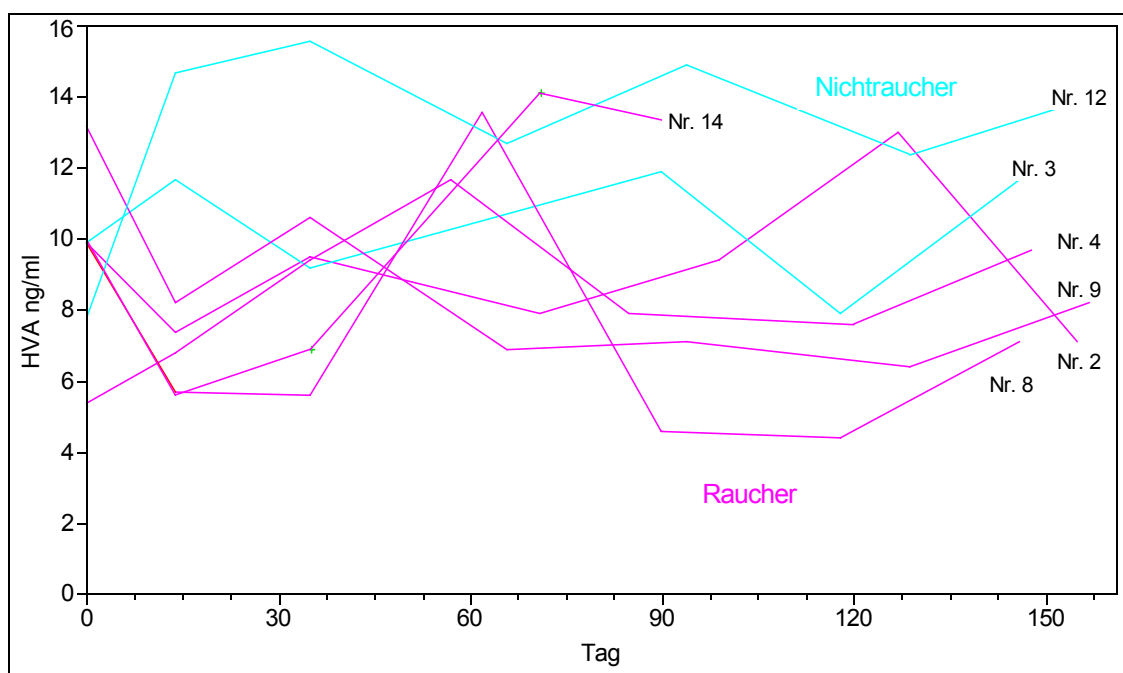
### 3.1.3 Darstellung der HVA-Konzentrationsverläufe der einzelnen Probanden

Bei der Analyse der HVA-Konzentrationsverläufe der abendlichen Blutentnahmen der alkoholisiert erschienenen Probanden über einen Zeitraum von 6 Monaten waren keine Tendenzen, also Anstieg oder Abnahme der HVA-Konzentrationen, erkennbar. Zu sehen war aber, dass die Nichtraucher im Verlauf um den Faktor 1,37 (geometrisches Mittel) höhere HVA-Plasmaspiegel als die Raucher aufwiesen.

Schon in den Daten eines einzelnen Probanden zeigten die HVA-Konzentrationen deutlichen Schwankungen (siehe Abbildung 5).

**Abbildung 5:** Darstellung der HVA-Konzentrationsverläufe der einzelnen, am Aufnahmetag alkoholisierten, Probanden.

Zu sehen sind die abendlichen HVA-Konzentrationsverläufe der einzelnen Probanden über 6 Monate hinweg. Die Zahl (Nr.) gibt die Nummer des Probanden an. Die Nichtraucher sind hier türkis, die Raucher rosa dargestellt.



Im Vergleich, zu den bei Aufnahme alkoholisierten Probanden, kam es bei den nicht Alkoholisierten innerhalb der ersten 35 Tage zu einem Anstieg der HVA-Konzentration um insgesamt 0,13 ng/ml.



Auch hier zeigten sich wieder deutliche Unterschiede zwischen den Rauchern und Nichtrauchern: die Nichtraucher hatten zu Beginn ein um den Faktor 1,37 (geometrisches Mittel) höheres HVA-Niveau als die Raucher. Die HVA-Werte der Raucher lagen um 0,36 ng/ml niedriger als die HVA-Werte der Nichtraucher.

Bei den Nichtrauchern beider Gruppen änderten sich die HVA-Werte im Verlauf kaum. Die Raucher beider Gruppen zeigten im Verlauf eine HVA-Abnahme um insgesamt 0,08 ng/ml.

Die Nichtraucher der nicht alkoholisierten Probanden hatten das höchste HVA-Ausgangsniveau, im Mittelfeld lagen die Raucher und Nichtraucher der Alkoholisierten, das tiefste Ausgangsniveau hatten die nicht alkoholisierten Raucher.

#### *3.1.4 Unterschiede der mittleren HVA-Konzentration zwischen den bei Aufnahme noch alkoholisierten und den länger abstinenten Probanden, sowie in bezug auf deren Nikotinkonsum*

Um das Ausmaß der HVA-Konzentrationsunterschiede zwischen den bei Aufnahme noch Alkoholisierten und den länger Abstinenten im Bezug auf deren Nikotinkonsum genauer darstellen zu können, berechneten wir das geometrische Mittel der morgendlichen HVA-Werte der ersten 35 Tage.

Bei den nicht alkoholisierten Probanden hatten die Nichtraucher um den Faktor 3 höhere HVA-Werte (geometrisches Mittel) als die der Raucher.

Bei den Alkoholisierten unterschieden sich die Nichtraucher nur um den Faktor 1,37 von den Rauchern.

Die Nichtraucher hatten im Vergleich zu den Rauchern, unabhängig davon ob alkoholisiert oder nicht alkoholisiert, doppelt so hohe HVA-Werte.

### *3.1.5 Vergleich der HVA-Konzentrationsveränderungen in den ersten acht Tagen mit den Veränderungen im weiteren Verlauf*

Um die Veränderungen der morgendlichen HVA-Konzentrationen sowohl zwischen den Alkoholisierten und nicht Alkoholisierten als auch zwischen den Rauchern und Nichtrauchern zu vergleichen, berechneten wir mittels t-Tests für jeden Patienten die Differenz zwischen dem Mittelwert in der ersten Woche und dem Mittelwert des restlichen Untersuchungszeitraums von 35 Tagen.

Im Bezug auf die Gruppe (nicht alkoholisiert oder alkoholisiert) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den ersten 8 Tagen im Vergleich zu den folgenden Wochen: die nicht alkoholisierten hatten im Mittel um 7 ng/ml höhere HVA-Werte als die alkoholisierten. Bei den nicht alkoholisierten nahmen die HVA-Konzentrationen um 0,13 ng/ml zu.

Im Vergleich zwischen Nichtrauchern und Rauchern gab es in den ersten 8 Tagen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede im Vergleich zu den folgenden Tagen.

Die HVA-Konzentrationenunterschiede in den ersten 8 Tagen stehen somit eher im Zusammenhang mit der Gruppenzugehörigkeit (nicht alkoholisiert oder alkoholisiert) als mit den Rauchgewohnheiten.

## **3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse**

### *3.2.1 Ergebnisse der bei Aufnahme alkoholisierten Probanden*

Innerhalb der ersten 35 Tage fanden sich bei zwei Probanden signifikante Veränderungen der morgendlichen HVA-Konzentrationsverläufe. Bei Proband Nr. 8 (starker Raucher) sank das HVA-Niveau um 0,21 ng/ml, bei Nr. 12 (Nichtraucher) stieg das HVA-Niveau um 0,21 ng/ml an.

Bei einem weiteren Probanden (Nr. 2) sank die HVA innerhalb der ersten Woche ab, jedoch ohne einen signifikanten Befund zu erreichen.

Bei allen anderen Probanden (n=5) sank die HVA-Konzentration innerhalb der ersten Woche ab. Nur für drei Probanden (Nr. 3, 8, 9) konnte nach 35 Tagen noch ein Absinken festgehalten werden, für den Probanden Nr. 8 auf signifikantem Niveau.

Proband Nummer 15 wurde in der 2. Woche rückfällig und musste deshalb von der Studie ausgeschlossen werden.

Bei der Analyse der HVA-Konzentrationsverläufe der abendlichen Blutentnahmen des gesamten Zeitraums von 6 Monaten waren keine Tendenzen, also Anstieg oder Abnahme der HVA-Konzentrationen, mehr erkennbar. Zu sehen war aber, dass die Nichtraucher um den Faktor 1,37 höhere HVA-Plasmaspiegel als die Raucher aufwiesen.

Bei den Nichtrauchern kam es im Verlauf kaum zu Veränderungen, bei den Rauchern war eine HVA-Abnahme in den ersten 35 Tagen zu beobachten.

### *3.2.2 Ergebnisse bei den schon länger abstinenten Probanden*

Bei den schon länger abstinenten Probanden erfolgte eine Auswertung der morgendlichen Blutentnahmen.

Hier nahm die HVA-Konzentration in den ersten 35 Tagen um 0,13 ng/ml zu.

Die Nichtraucher hatten um den Faktor 3 höhere HVA-Werte als die Raucher.

Im Vergleich zu allen anderen Probanden hatten die Nichtraucher dieser Gruppe die höchsten und die Raucher die tiefsten HVA-Ausgangsniveaus.

Bei den Nichtrauchern kam es in den ersten 35 Tagen zu einer Zunahme der HVA, die Raucher hatten nur zu Beginn einen leichten Anstieg, danach waren sie annähernd konstant.

### *3.2.3 Vergleich der beiden Gruppen (alkoholisiert /nicht alkoholisiert)*

Beim Vergleich der morgendlichen Blutabnahmen der beiden Gruppen miteinander kam es, innerhalb der ersten 35 Tage, bei den Alkoholisierten zu einer Abnahme der HVA-Konzentration von insgesamt 0,08 ng/ml und bei den schon länger Abstinenten zu einer Zunahme der HVA-Konzentration um insgesamt 0.13 ng/ml.

### *3.2.4 Vergleich zwischen Nichtrauchern und Rauchern, unabhängig von der Gruppe*

Die Nichtraucher hatten im Vergleich zu den Rauchern, unabhängig davon ob alkoholisiert oder nicht alkoholisiert, doppelt so hohe HVA-Werte am Morgen. Bei den Nichtrauchern beider Gruppen änderten sich die HVA-Werte im Verlauf kaum. Die Raucher beider Gruppen zeigten im Verlauf eine HVA-Abnahme um insgesamt 0,08 ng/ml.

## 4 Diskussion

### 4.1 Ergebnisse der zum Aufnahmezeitpunkt alkoholisierten Probanden

Aufgrund der Dopamin-Defizit-Hypothese wird hypothetisch davon ausgegangen, dass bei Alkoholabhängigen schon vor der Erkrankung eine dopaminerge Minderversorgung besteht und durch den Konsum von Alkohol kompensiert wird. Somit müsste sich die Konzentration des Dopamins und dessen Abbauprodukts HVA, ausgehend von den noch alkoholisierten Patienten, im Verlauf des Entzugs und bei danach anhaltender Abstinenz erniedrigen und auf einem niedrigen Niveau bleiben. Der Patient würde sich also wieder seiner hypodopaminergen Stoffwechsellage, die er bereits schon vor der Alkoholabhängigkeit hatte, annähern.

Aufgrund dieser Annahme wollten wir in unserer Studie darstellen, wie sich die individuelle HVA-Konzentration im Blutplasma bei alkoholabhängigen Patienten während der stationären Entgiftungszeit (Tag 1 und 8 nach dem letzten Alkoholkonsum) und während der Abstinenz (Tag 14, 21, 28, 35) und der ambulanten Weiterbetreuung (nach 3, 4, 5, 6 Monaten Abstinenz) im Vergleich zu den Ausgangswerten im noch alkoholisierten Zustand am Tag der stationären Aufnahme verhält.

Im Gruppenvergleich (alkoholisiert/nicht alkoholisiert) kam es, innerhalb der ersten 35 Tage, bei den alkoholisierten Probanden zu einer Abnahme der HVA-Konzentration bei den morgendlichen Blutabnahmen. Hier scheint sich die Dopamin-Defizit-Hypothese vorerst zu bestätigen. Allerdings waren hier, bei der Analyse der abendlichen HVA-Konzentrationsverläufe über den gesamten Zeitraum von 6 Monaten hinweg keine Tendenzen, weder Anstieg noch Abnahme der HVA-Konzentrationen, mehr erkennbar.

Mit ein Grund hierfür könnte sein, dass die HVA-Konzentration deutlichen individuellen Schwankungen unterliegt. Einige Störfaktoren, wie zum Beispiel der Nikotingenuss, können die HVA-Konzentration zusätzlich beeinflussen. Gerade der Einfluss des Nikotins dürfte hier eine große Rolle spielen, immerhin

waren die Mehrzahl (n=5) der Probanden (n=7) Raucher. Auf den Einfluss des Nikotins wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

Auch zu berücksichtigen ist, dass sich die Langzeitvergleiche über 6 Monate hinweg auf die abendlichen Blutentnahmen stützen, die morgendlichen liefern nur die Daten der ersten 35 Tage. Gerade die abendlichen Blutentnahmen könnten mehr Störfaktoren, wie z.B. ein erhöhter Nikotinskonsum tagsüber, beinhalten.

Nicht zu vernachlässigen ist auch die relativ kleine Fallzahl von 7 alkoholisierten Probanden. Größere individuelle Schwankungen, die wir nachweisen konnten, haben somit einen viel stärkeren Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Ähnliche Verläufe, wie in unserer Studie, konnten auch Sano und Mitarbeiter (1992) feststellen. Ihre Ergebnisse zeigten bei den Alkoholabhängigen im Entzug, im Vergleich zu den Gesunden, eine nur vorübergehende Abnahme der HVA-Konzentration um ca. 15%. Nach der dreiwöchigen Untersuchungsphase näherten sich die HVA-Plasmaspiegel aller Patienten (zwischen dem 21. und 22. Tag) wieder dem der gesunden Probanden an.

Auch Fujimoto und Mitarbeiter (1983) konnten bei einer Untersuchung von 36 Alkoholabhängigen eine nur vorübergehende Abnahme der HVA bis zum 7. Tag nach Beginn der Abstinenz feststellen.

Auch hier scheint sich die Dopamin-Defizit-Hypothese nicht zu bestätigen. Aufgrund dieser Datenlage ist anzunehmen, dass es während des Entzugs nur zu einer vorübergehenden hypodopaminergen Stoffwechsellage kommt und sich der Dopaminstoffwechsel im Verlauf wieder den Ausgangswerten zu nähern scheint. Um dies genauer untersuchen zu können sind weitere Studien mit größerer Fallzahl und unter Berücksichtigung der Störfaktoren notwendig.

## **4.2 Ergebnisse bei den schon länger abstinenten Probanden**

Wir untersuchten auch die Veränderungen der HVA-Konzentrationen bei alkoholabhängigen Patienten, die bei der Aufnahme schon länger abstinent waren (Tag 1, 8, 14, 21, 28, 35 der stationären Entwöhnungsbehandlung).

Die schon länger abstinenten Probanden zeigten in diesem Zeitraum, im Vergleich zu den Alkoholisierten, eine Zunahme der morgendlichen HVA-Konzentration von 0,13 ng/ml. Eine längere Verlaufsuntersuchung über 35 Tage hinaus, wie bei den alkoholisierten Probanden, wurde nicht durchgeführt.

Es ist fraglich in wie weit dieses Ergebnis repräsentativ ist zumal die Zunahme, im Hinblick auf die Konzentrationsschwankungen, relativ gering ist. Auch hier zeigten die einzelnen Probanden große individuelle Schwankungen der HVA-Konzentration.

Des Weiteren könnte hier auch die Dauer der Abstinenz eine Rolle spielen. Die Alkoholabstinenz bis zum Aufnahmetag schwankte zwischen 14 und 42 Tagen. Somit war keine Einheitlichkeit der Abstinenzdauer gegeben. Folglich könnten sich die Probanden schon in unterschiedlichen „Stadien“ der Anpassung des Dopaminstoffwechsels bei Abstinenz befunden haben.

#### **4.3 Einfluss von Nikotin auf die HVA-Konzentration**

In unserer Studie zeigten sich bei den Rauchern und Nichtrauchern große Unterschiede der HVA-Konzentration im Plasma. Die Nichtraucher hatten von Beginn an, unabhängig von der Alkoholisierung, signifikant höhere HVA-Niveaus als die Raucher. Auch kam es bei ihnen, im Gegensatz zu den Rauchern, in den ersten 35 Tagen zu einer Zunahme der morgendlichen HVA-Konzentrationen.

Allerdings scheint der Einfluss des Rauchens bei den länger Alkoholabstinenten eine größere Rolle zu spielen als bei der anderen Gruppe. Bei den Nichtrauchern kam es zu einem Anstieg der HVA, während bei den Rauchern anfangs nur ein geringer Anstieg zu verzeichnen war und dann die HVA-Konzentration annähernd konstant blieb.

Bei den bei Aufnahme alkoholisierten Probanden kam es bei den Nichtrauchern kaum zu Veränderungen, bei den Rauchern kam es in den ersten 35 Tagen zu einer HVA-Abnahme am Morgen.

Das insgesamt höchste HVA-Ausgangsniveau hatten die Nichtraucher der schon länger Abstinenten, das tiefste die Raucher derselben Gruppe.

Um den Einfluss des Nikotins möglichst gering zu halten achteten wir darauf, dass die Probanden 8 Stunden vor den morgendlichen Blutentnahmen nicht rauchten. Allerdings konnten wir dies nur während des stationären Aufenthalts, also innerhalb der ersten 35 Tage, berücksichtigen. Nach der Entlassung erfolgten die Blutentnahmen am Abend bei denen wir dann die, über den Tag hinweg gerauchten, Zigaretten dokumentierten.

Aufgrund unserer Daten scheint der Nikotinkonsum einen großen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

#### **4.4 Weitere Einflussfaktoren auf die HVA-Konzentration**

Eine Aussage darüber zu treffen, ob abstinenten Alkoholabhängige nun tatsächlich unter einer dopaminergen Minderversorgung leiden, ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Studienergebnisse schwer möglich.

Schon Sano und Mitarbeiter (1992) weisen darauf hin, dass es innerhalb eines Individuums zu sehr unterschiedlichen HVA-Verläufen kommen kann, da die HVA-Konzentration von vielen Faktoren beeinflusst wird (siehe auch Amin et al., 1992). Infolgedessen kommen viele Studien auf sehr unterschiedliche Ergebnisse. Eine eindeutige Interpretation bleibt daher schwierig.

Amin und Mitarbeiter (1992) wiesen in ihrer Studie darauf hin, dass die Plasma-HVA-Konzentration zwar von vielen Faktoren beeinflusst wird, aber dennoch stellt sie derzeit den zuverlässigsten Indikator für die dopaminerge Aktivität im Gehirn dar. Im Vergleich dazu ist bisher unklar, in wie weit die Liquor-HVA-Konzentration die dopaminerge Aktivität widerspiegelt. In vielen Gehirnregionen wird die HVA ins Blut abgegeben, ohne überhaupt mit dem Liquor in Berührung zu kommen (Neff et al., 1967; Meek und Neef, 1973; Aizenstein und Korf, 1978). Somit ist die Bestimmung der Plasma HVA-Konzentration derzeit die bestmögliche Variante.

Um die Ergebnisse dieser Methode richtig einschätzen zu können ist die Kenntnis der unterschiedlichen Faktoren, die die HVA-Konzentration



beeinflussen können, bzw. in Verdacht stehen dies zu tun, von Vorteil. Deshalb sollen sie im Folgenden näher dargestellt werden.

#### *4.4.1 Ernährung und HVA-Konzentration*

Eine wichtige Rolle bei der HVA-Konzentration im Plasma spielt die Aminosäure Phenylalanin. Phenylalanin gehört zu den essentiellen Aminosäuren und muss dem Körper zugeführt werden. Nahrungsmittel, welche viel Phenylalanin bzw. Tyrosin enthalten, wie z.B. Käse, Orangensaft, Bananen und Tomaten, können zu einem Anstieg der HVA-Konzentration im Plasma führen (Kendler et al., 1983; Davidson et al., 1987).

Allerdings führt die vermehrte Aufnahme phenylalaninhaltiger Nahrungsmittel nicht immer zu einer HVA-Zunahme. Ebenso führt eine Reduktion nicht zwingend zu einer Abnahme der HVA. Bei Kendler und Mitarbeitern (1983) zeigte ein Drittel der Probanden einen Anstieg der HVA unter Reduktion der Aminosäureaufnahme. Es scheint also individuell verschiedene Reaktionen auf die Zufuhr von Phenylalanin/Tyrosin zu geben.

Zwei weitere Studien (Davidson et al., 1987; Elsworth et al., 1987) kamen zu dem Ergebnis, dass eine Fastenperiode von 14 Stunden den Einfluss von Nahrungsmitteln auf die HVA-Konzentration im Plasma aufhebt.

Da sich unsere Probanden in den ersten sechs Wochen der Untersuchung in stationärer Behandlung befanden, kann in dieser Zeit von einer einigermaßen einheitlichen Nährstoffaufnahme ausgegangen werden. Allerdings unterlagen die Probanden keiner speziellen Diät oder wurden auch nicht dazu angehalten, phenylalaninhaltige Nahrungsmittel zu meiden. Eine Dokumentation der Ernährungsgewohnheiten erfolgte nicht. Wir versuchten diesen Einflussfaktor zu minimieren indem wir die morgendlichen Blutentnahmen noch nüchtern, nach einer nächtlichen Fastenperiode von circa 12-14 Stunden, durchführten. Allerdings konnten wir diese Fastenperiode nur während des stationären Aufenthalts gewährleisten. Darüber hinaus erfolgten die Blutentnahmen am Abend. Folglich könnte die Ernährung im Zusammenhang mit den Schwankungen der HVA-Konzentration stehen.

#### 4.4.2 Zirkadiane Rhythmik der HVA-Werte

Sowohl Sano und Mitarbeiter (1992) als auch Doran und Mitarbeiter (1990) konnten eine zirkadiane Rhythmik der HVA-Konzentrationen feststellen.

Doran und Mitarbeiter (1990) bestimmten bei schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe - über einen Zeitraum von 24 Stunden - die HVA-Konzentration im Plasma. Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es am Nachmittag zu einem Tiefstand und in den frühen Morgenstunden zu einem Höchststand der HVA-Werte. Die schizophrenen Patienten zeigten einen ähnlichen Verlauf.

Sano und Mitarbeiter kamen hingegen zu anderen Ergebnissen. Sie stellten bei der gesunden Kontrollgruppe den höchsten Anstieg der HVA um 2 Uhr morgens fest. Im Gegensatz dazu war bei den abstinenten Alkoholabhängigen die Rhythmik weniger stark ausgeprägt und die höchste HVA-Konzentration war um 5 Uhr zu verzeichnen.

Wir versuchten die zirkadiane Rhythmik möglichst zu berücksichtigen indem wir die morgendlichen und abendlichen Blutentnahmen zu gleichen Zeiten durchführten. Es wurden allen Patienten (Gruppe 1 und 2) während des stationären Aufenthalts am Tag 1 morgens (zwischen 7-9 Uhr) und abends (ca. 18 Uhr), an den darauf folgenden Tagen 8, 14, 21, 28, 35 nur morgens (ca. 7 Uhr) nüchtern bei noch bestehender Bettruhe Blut abgenommen. Die erste Gruppe (alkoholisiert bei Aufnahme) wurde am 35. Tag noch zusätzlich abends zur Blutentnahme gebeten.

Nach der sechswöchigen Entgiftungsbehandlung wurden bei den bereits am Aufnahmetag abstinenten Patienten (Gruppe 2) keine weiteren Blutentnahmen durchgeführt. Den Patienten, die alkoholisiert zur Aufnahme erschienen sind, wurde nach der stationären Behandlung im vierwöchigen Abstand (Woche 10, 14, 18, 22) jeweils abends (ca. 18 Uhr) Blut abgenommen.

Die Blutentnahme konnte nach der Entlassung aus der stationären Behandlung, aus Gründen der Praktikabilität, nur noch abendlich erfolgen, da die meisten Patienten wieder ihren beruflichen Verpflichtungen nachgingen und aus einem

überregionalen Einzugsgebiet kamen. Somit wäre eine morgendliche Blutentnahme nicht realisierbar gewesen.

Um die Auswirkungen möglicher HVA-Konzentrationsschwankungen auf das Gesamtergebnis möglichst gering zu halten, ließen wir in unsere Berechnungen entweder nur die morgendlichen (siehe bei den Regressionsanalysen) oder die abendlichen (bei den Berechnungen über 6 Monate) HVA-Werte einfließen.

#### *4.4.3 Die Auswirkung von körperlicher Aktivität*

Iukhananov und Mitarbeiter (1990) zeigten im Tierversuch einen signifikant höheren Dopaminanstieg im Gehirn bei körperlich eher inaktiven Ratten im Vergleich zu körperlich sehr aktiven nach Gabe von 2g/kg Alkohol oral.

Somit könnte körperliche Aktivität ein zusätzlicher Einflussfaktor sein. In welchem Ausmaß die HVA-Konzentration tatsächlich beeinträchtigt wird, ist jedoch noch unbekannt.

Wir versuchten diesen Einflussfaktor möglichst zu minimieren, indem die morgendlichen Blutentnahmen noch möglichst im Bett oder kurz nach dem Aufstehen durchgeführt wurden.

Bei den abendlichen Blutentnahmen hatten wir keinen Einfluss auf die körperliche Aktivität, die Probanden konnten sich tagsüber uneingeschränkt bewegen.

#### *4.4.4 Posttraumatische Belastungsstörung und HVA*

Sher und Mitarbeiter (2005) führten eine Untersuchung der morgendlichen HVA-Konzentrationen im Liquor depressiver Patienten (Major Depression) mit und ohne Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) in der Vorgeschichte durch.

Die Depressiven mit einer PTSD in der Vorgeschichte hatten signifikant höhere HVA-Konzentrationen als die ohne PTSD.

Durch die ausführliche Exploration unserer Probanden zu Beginn der Untersuchung können wir diesen Einflussfaktor hier weitgehend ausschließen.

#### 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Wir konnten in unserer Studie keinen eindeutigen Hinweis auf die Dopamin-Defizit-Hypothese finden.

Beobachtete man nur die Werte der Alkoholisierten im gesamten Untersuchungszeitraum von 6 Monaten, zeigten sich in dieser Gruppe keinerlei Effekte. Es kam zwar im Gruppenvergleich (alkoholisiert/nicht alkoholisiert) innerhalb der ersten 35 Tage bei den alkoholisierten zu einer Abnahme der morgendlichen HVA-Konzentration. Insgesamt konnte aber weder eine Ab- noch eine Zunahme der HVA-Konzentration festgestellt werden.

Des Weiteren kam es bei den schon länger Abstinenten zu einer Zunahme der HVA-Konzentration. Würde schon im Vorfeld eine dopaminerge Minderversorgung bestehen, müssten die Werte bei den Probanden auf ein niedrigeres Niveau gegenüber der Alkoholisierung abfallen und dort mehr oder weniger konstant bleiben. Dies konnten Fulton und Mitarbeiter (1995), sowie Köhnke und Mitarbeiter (2003) nachweisen. Sie konnten zeigen, dass nach drei Wochen Alkoholkarenz die HVA-Konzentration im Blutplasma von Alkoholabhängigen signifikant niedriger lag als bei einer gesunden Kontrollgruppe. In unserer Studie konnte sich dies nicht bestätigen.

Auffallend waren die deutlich reduzierten HVA-Plasmakonzentrationen bei Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern. Da keiner der Probanden sein Rauchverhalten während der Studiendauer veränderte, bleibt unklar, ob es sich bei den erniedrigten HVA-Plasmakonzentration bei rauchenden Alkoholikern um einen state- oder trait-Marker handelt. Zukünftige Studien könnten hier einen genaueren Einblick ermöglichen.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass sich die Langzeitvergleiche über 6 Monate hinweg auf die abendlichen Blutentnahmen stützen, die morgendlichen liefern nur die Daten der ersten 35 Tage. Gerade die abendlichen Blutentnahmen könnten mehr Störfaktoren, wie z.B. ein erhöhter Nikotinskonsum tagsüber, beinhalten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es in zukünftigen Studien sehr wichtig wäre, den Einfluss des Rauchens mit zu berücksichtigen. Auch sollten andere mögliche Einflussfaktoren auf die HVA-Konzentration, wie zum Beispiel Ernährung, Zirkadiane Rhythmik und körperliche Aktivität in die Auswertung miteinbezogen werden.

Auch wenn wir keinen eindeutigen Hinweis für die Dopamin-Defizit-Hypothese finden konnten spielt Dopamin eine entscheidende Rolle bei Suchterkrankungen. Psychotrope Substanzen, wie auch das Nikotin, führen zu einer vermehrten Dopaminausschüttung und beeinflussen somit das dopaminerge Belohnungssystem, was wiederum eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Sucht spielt.

In der Hirnforschung wird vermutet (Heyne et al., 2000), dass es ein spezifisches Abhängigkeitsgedächtnis gibt. Dieses wird in drei Untergruppen aufgeteilt: in das Gedächtnis über die Drogenwirkung (Sensibilisierung), über den Drogenkonsum (Kontrolle des Drogenkonsums) und ein Suchtgedächtnis (Kontrollverlust über Drogenkonsum). Dieser Lernvorgang lässt sich zum Teil auf das dopaminerge Belohnungssystem und dessen Langzeitveränderung durch kontinuierlichen Drogenkonsum zurückführen.

Auch die Untersuchung von genetischen Faktoren der Alkoholabhängigkeit ist seit Jahrzehnten wichtiger Gegenstand der Forschung. Ergebnisse von Adaption- und Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Prädisposition hin. In den letzten Jahren wurden verschiedene Gene und einzelne Polymorphismen auf ihren Zusammenhang mit der Alkoholabhängigkeit untersucht. Die Ergebnisse sind viel versprechend, wenn auch klar wird, dass die Alkoholabhängigkeit nur ca. zur Hälfte auf genetischen Ursachen beruht, vermutlich durch viele verschiedene Polymorphismen bedingt (Köhnke, 2008). In der Forschung wurde eine Vielzahl von möglichen Entstehungsmechanismen untersucht und diskutiert. Eine eindeutige Voraussagemöglichkeit, wer alkoholsüchtig wird, wird sich trotzdem schwer finden lassen, da die Ätiologie sehr individuell ist.

Wie schon in unserer Studie zu sehen war, ist eine eindeutige Schlussfolgerung aufgrund der starken individuellen HVA-Konzentrations-Schwankungen kaum möglich. Dennoch stellt die Plasma-HVA-Konzentration derzeit den zuverlässigsten Indikator für die dopaminerge Aktivität im Gehirn dar.

Der Wert der vorliegenden Studie liegt darin, dass erstmalig alkoholabhängigen Patienten regelmäßig, unter vergleichbaren Bedingungen, über einen Zeitraum von 23 Wochen Blut abgenommen werden konnte und mit einer initialen Blutprobe der selben Person verglichen wurde, die noch unter dem Zustand der Alkoholisierung abgenommen wurde. Dieses aufwendige Studiendesign verlangte, dass bereits Wochen im Voraus eine Aufklärung dieser Person in nicht alkoholisiertem Zustand erfolgen musste um den Kriterien der Tübinger Ethikkommission gerecht zu werden und eine Blutentnahme im alkoholisierten Zustand zu ermöglichen. Dementsprechend ist die Fallzahl klein, dennoch stellt die Stichprobe derzeit eine weltweite Einmaligkeit dar. Um zukünftig eine optimierte statistische Aussagefähigkeit zu erlangen, sollte eine höhere Fallzahl angestrebt werden.

Ein weiterer Wert der Studie liegt in der Etablierung der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie („high performance liquid chromatography“, HPLC) Methodik, die eigens für die Bestimmung der HVA-Plasmakonzentration neu konzipiert werden musste.

## 5 Zusammenfassung

Grundlage für unsere Studie war die Dopamin-Defizit-Hypothese. Dabei wird davon ausgegangen, dass bei Alkoholabhängigen schon vor der Erkrankung eine dopaminerge Minderversorgung besteht und durch den Konsum von Alkohol kompensiert wird.

Mit Beendigung des Alkoholkonsums und mit dauerhafter Abstinenz müssten sich somit die individuellen HVA Werte, im Vergleich zum initialen Wert unter der Alkoholisierung, verringern und ab einem bestimmten Zeitpunkt auf einem niedrigen Niveau stabil bleiben. Hypothetisch würde sich der Patient wieder seiner angenommenen hypodopaminergen Stoffwechsellage, die er bereits schon vor der Trinkphase hatte, annähern.

Einige Studien konnten einen solchen Verlauf nahe legen, allerdings wurde bisher noch keine Verlaufsuntersuchung der HVA-Konzentration im Plasma über den Zeitraum von drei Wochen hinaus durchgeführt.

Um den weiteren Verlauf der HVA über diesen Zeitraum hinaus zu beobachten, führten wir eine insgesamt sechsmonatige Verlaufsuntersuchung durch.

Nachdem initial bei 7 Patienten im alkoholisierten Zustand Blut zur HVA Bestimmung akquiriert werden konnte, zeigten von diesen nach einer Woche fünf Patienten eine erniedrigte HVA Plasmakonzentration. Nach 35 Tagen zeigten jedoch nur noch drei Patienten einen zum Ausgangszeitpunkt erniedrigten Wert, einer davon auf signifikantem Niveau.

Auffällig war zudem, dass die Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern deutlich reduzierte HVA-Konzentrationen aufwiesen als die Nichtraucher.

Des Weiteren nahmen die HVA-Werte der schon länger Abstinenten im Verlauf zu. Würde schon im Vorfeld eine dopaminerge Minderversorgung bestehen, müssten die Werte bei den Probanden auf ein niedrigeres Niveau gegenüber der Alkoholisierung abfallen und dort mehr oder weniger konstant bleiben. Dies konnten wir in unserer Studie nicht zeigen.

Die Dopamin-Defizit-Hypothese konnte somit durch diese Studie nicht klar bestätigt werden. Schon in vorigen Studien wurde versucht, die Rolle der HVA im Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit genauer zu untersuchen. Allerdings

konnte bisher kein einheitlicher Konsens gefunden werden. Es gibt zahlreiche Studien, die sowohl für die Dopamin-Defizit-Hypothese sprechen, als auch dagegen.

Ein Grund dafür könnte sein, dass die HVA-Konzentration im Plasma vielen Einflussfaktoren, wie z.B. Ernährung, Stress und körperliche Aktivität, unterliegt. Die Langzeitergebnisse unserer Studie beziehen sich auf die abendlichen Blutentnahmen, da die morgendlichen auf die ersten 35 Tage beschränkt waren. Die Störfaktoren könnten bei den abendlichen Blutentnahmen eine größere Rolle spielen und somit in unserer Studie zu starken individuellen Schwankungen geführt haben.

Einer dieser bedeutenden Störfaktoren könnte der Einfluss des Nikotinkonsums darstellen. Die rauchenden Probanden hatten deutlich niedrigere HVA-Ausgangsniveaus als die Nichtraucher. Auch kam es bei ihnen in den ersten 35 Tagen zu einer Abnahme der morgendlichen HVA-Konzentration. Bei den Nichtrauchern verhielt es sich umgekehrt, sie hatten bis zu dreifach höhere HVA-Ausgangswerte als die Raucher.

Diese Konstellation erschwert die Interpretation der Ergebnisse. In folgenden Studien ist zu klären, ob die festgestellten erniedrigten HVA Werte bei den Rauchern als state- oder als trait-Marker zu werten sind. Hypothetisch könnte ebenfalls vermutet werden, dass bei Alkoholikern mit der Komorbidität der Tabakabhängigkeit ein deutlicheres Dopamindefizit besteht, das sich in den in dieser Studie erhobenen Werten widerspiegelt.

Zweifelsfrei spielt der Dopaminstoffwechsel eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Sucht. Dennoch kann alleine über das dopaminerge Belohnungssystem die Ätiologie der Alkoholabhängigkeit nicht ausreichend geklärt werden, es muss weiterhin von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden.



## 6 Literaturverzeichnis

Addolorato, G.; Capristo, E.; Leggio, L.; Ferrulli, A.; Abenavoli, L.; Malandrino, N.; Farnetti, S.; Domenicali, M.; D'Angelo, C.; Vonghia, L.; Mirijello, A.; Cardone, S.; Gasbarrini, G. (2006). *Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients*. Alcohol Clin Exp Res 30(11), 1933-1937.

Aizenstein, M.; Korf, J. (1978). *Aspects of influx and efflux of homovanillic acid of rat cerebrospinal fluid*. Brain Res 149(1), 129-40.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 Aufl., DSM-IV., American Psychiatric Press, Washington DC.

Amin, F.; Davidson, M. ; Davis, K.L. (1992). *Homovanillic acid measurement in clinical research: a review of methodology*. Schizophr Bull 18(1), 123-148.

Babor, T.F.; Mendelson, J.H.; Kuehnle, J. (1977). *Marihuana and human physical activity*. Psychopharmacology (Berl) 50(1), 11-19.

Ballenger, J.C.; Goodwin, F.K.; Major, L.F.; Brown, G.L. (1979). *Alcohol and central serotonin metabolism in man*. Arch Gen Psychiatry 36(2), 224-227.

Banki, C.M. (1981). *Factors influencing monoamine metabolites and tryptophan in patients with alcohol dependence*. J Neural Transm 50(2-4), 89-101.

Bell, C. (1988). *Dopamine release from sympathetic nerve terminals*. Prog Neurobiol 30(2-3), 193-208.

Bell, C.; Gillespie, J.S.; Macrae, I.M. (1984). *Release of noradrenaline and dopamine by nerve stimulation in the guinea-pig and rat vas deferens*. Br J Pharmacol 81(3), 563-569.

Bell, C.; Mann, R. (1990). *Identification of dopaminergic nerves in humans*. Am J Hypertens 3(6 Pt 2), 4S-6S.

Berglund, M.; Hagstadius, S.; Risberg, J.; Johanson, T.M.; Bliding, A. & Mubrin, Z. (1987). *Normalization of regional cerebral blood flow in alcoholics during the first 7 weeks of abstinence*. Acta Psychiatr Scand 75(2), 202-208.

Bergmann, E.; Horch, K. (2002). *Ökonomische Bewertung von gesundheitlichen Folgen des Alkoholismus*. Sucht Aktuell 2, 14-18.

Bowirrat, A.; Oscar-Berman, M. (2005). *Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 132(1), 29-37.

Bundesministerium für Gesundheit (2006). *Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit 2006*. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin.

Bundesministerium für Gesundheit (2009). *Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit 2009*. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin.

Bundesministerium der Finanzen (2005). *Bericht über die Steuereinnahmen im Haushaltsjahr 2005*. Bundesministerium der Finanzen, Berlin.

Bunney, B.S.; Aghajanian, G.K.; Roth, R.H. (1973). *Comparison of effects of L-dopa, amphetamine and apomorphine on firing rate of rat dopaminergic neurones*. *Nat New Biol* 245(143), 123-125.

Bunney, B.S.; Walters, J.R.; Roth, R.H.; Aghajanian, G.K. (1973). *Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity*. *J Pharmacol Exp Ther* 185(3), 560-571.

Burns, R.S.; LeWitt, P.A.; Ebert, M.H.; Pakkenberg, H.; Kopin, I.J. (1985). *The clinical syndrome of striatal dopamine deficiency. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)*. *N Engl J Med* 312(22), 1418-1421.

Cloninger C.R. (1981). *The Dynamics of Social Learning*. *Science* 213(4510), 858-859.

Colombo, G.; Fadda, F.; Gessa, G.L.; Maisky, A.; Mosca, E. (1990). *Voluntary alcohol drinking increases brain dopamine metabolism in rats*. *Ann Ist Super Sanita* 26(1), 95-98.

Comings, D.E.; Blum, K. (2000). *Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders*. *Prog Brain Res* 126, 325-341.

Cooper, J.R.; Bloom, F.E.; Roth, R.H. (1986). *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, New York.

Dar, M.S. & Wooles, W.R. (1984). *Striatal and hypothalamic neurotransmitter changes during ethanol withdrawal in mice*. *Alcohol* 1(6), 453-458.

Davidson, M.; Giordani, A.B.; Mohs, R.C.; Mykytyn, V.V.; Platt, S.; Aryan, Z.S. ; Davis, K.L. (1987). *Control of exogenous factors affecting plasma homovanillic acid concentration*. *Psychiatry Res* 20(4), 307-312.

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (2004). *Daten und Fakten zu Alkohol*. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, Hamm.

Dilling, H.; Mombor, W.; Schmidt, M.H. (1993). *ICD-10. Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. 2 Aufl., Huber-Verlag, Bern.

Doran, A.R.; Labarca, R.; Wolkowitz, O.M.; Roy, A.; Douillet, P.; Pickar, D. (1990). *Circadian variation of plasma homovanillic acid levels is attenuated by fluphenazine in patients with schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 47(6), 558-563.

Elchisak, M.A.; Murrin, L.C.; Roth, R.H.; Maas, J.W. (1976). *Free and conjugated dihydroxyphenylacetic acid: effect of alterations in impulse flow in rat neostriatum and frontal cortex*. Psychopharmacol Commun 2(5-6), 411-420.

Elsworth, J.D.; Leahy, D.J.; Roth, R.H.; Redmond, D.E. (1987). *Homovanillic acid concentrations in brain, CSF and plasma as indicators of central dopamine function in primates*. J Neural Transm 68(1-2), 51-62.

Fadda, F.; Rossetti, Z.L. (1998). *Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration*. Prog Neurobiol 56(4), 385-431.

Fujimoto, A.; Nagao, T.; Ebara, T.; Sato, M.; Otsuki, S. (1983). *Cerebrospinal fluid monoamine metabolites during alcohol withdrawal syndrome and recovered state*. Biol Psychiatry 18(10), 1141-1152.

Fulton, M.K.; Kramer, G.; Moeller, F.G.; Chae, Y.; Isbell, P.G.; Petty, F. (1995). *Low plasma homovanillic acid levels in recently abstinent alcoholic men*. Am J Psychiatry 152(12), 1819-1820.

Gabel, S.; Stadler, J.; Bjorn, J.; Shindlecker, R.; Bowden, C.L. (1994). *Monoamine oxidase and homovanillic acid in boys with predispositions to substance abuse*. Alcohol Clin Exp Res 18(5), 1137-1142.

Gatto, G.J.; McBride, W.J.; Murphy, J.M.; Lumeng, L.; Li, T.K. (1994). *Ethanol self-infusion into the ventral tegmental area by alcohol-preferring rats*. Alcohol 11(6), 557-564.

Gianoulakis, C. (2004). *Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse*. Curr Top Med Chem 4(1), 39-50.

Goldberg, L. (1969). *Effect of ethanol on the central nervous system*. Arch Biol Med Exp (Santiago) 3(0), 58-68.

Harris, G.C.; Aston-Jones, G. (1994). *Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome*. Nature 371(6493), 155-157.

Heinz, A. (1999). *Psychopathological correlates of dopaminergic dysfunction in alcoholic and schizophrenic patients*. Nervenarzt 70(5), 399-407.

Heinz, A.; Dufeu, P.; Kuhn, S.; Dettling, M.; Gräf, K.; Kürten, I.; Rommelspacher, H. & Schmidt, L.G. (1996). *Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients*. Arch Gen Psychiatry 53(12), 1123-1128.

Heinz, A.; Schmidt, K.; Baum, S.S.; Kuhn, S.; Dufeu, P.; Schmidt, L.G.; Rommelspacher, H. (1996). *Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism*. J Stud Alcohol 57(5), 471-474.

Heinz, A.; Weingartner, H.; George, D.; Hommer, D.; Wolkowitz, O.M.; Linnoila, M. (1999). *Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations*. Psychiatry Res 89(2), 97-106.

Herz, A. (1997). *Endogenous opioid systems and alcohol addiction*. Psychopharmacology (Berl) 129(2), 99-111.

Heyne, A.; May, T.; Goll, P. & Wolffgramm, J. (2000). *Persisting consequences of drug intake: towards a memory of addiction*. J Neural Transm 107(6), 613-638.

Hoeldtke, R. (1974). *Catecholamine metabolism in health and disease*. Metabolism 23(7), 663-683.

Iukhananov R.; Tennila T.M.; Miroshnichenko II.; Kudrin V.S.; Raevskiï K.S.; Aïraksinen M.M.; Maïskiï Al. (1990). *Effect of ethanol on the levels of dopamine and its metabolites in the brain of rats with different degree of sensitivity to stress*. Biull Eksp Biol Med 109(4), 362-4.

Jocham, G.; Lezoch, K.; Müller, C.P.; Kart-Teke, E.; Huston, J.P.; de Souza Silva, M.A. (2006). *Neurokinin receptor antagonism attenuates cocaine's behavioural activating effects yet potentiates its dopamine-enhancing action in the nucleus accumbens core*. Eur J Neurosci 24(6), 1721-1732.

John, U.; Hanke, M. (2003). *Tobacco- and alcohol-attributable mortality and years of potential life lost in Germany*. Eur J Public Health 13(3), 275-277.

John, U.; Rumpf, H.; Hanke, M.; Gerke, P.; Hapke, U. (2003). *Estimation of tobacco- or alcohol-attributable disease rates in national hospital care: an approach based on routine in-patient disease register data and systematic diagnosis of alcohol use disorders*. Alcohol Alcohol 38(4), 339-346.

Kameda S.R.; Frussa-Filho R.; Carvalho R.C.; Takatsu-Coleman A.L.; Ricardo V.P.; Patti C.L.; Calzavara M.B.; Lopez G.B.; Araujo N.P.; Abílio V.C.; Ribeiro Rde. A.; D'Almeida V.; Silva R.H. (2007). *Dissociation of the effects of ethanol on memory, anxiety, and motor behavior in mice tested in the plus-maze discriminative avoidance task*. Psychopharmacology 192(1), 39-48.

Kendler, K.S.; Heninger, G.R.; Roth, R.H. (1982). *Influence of dopamine agonists on plasma and brain levels of homovanillic acid*. Life Sci 30(24), 2063-2069.

Kendler, K.S.; Hsieh, J.Y.; Davis, K.L. (1982). *Studies of plasma homovanillic acid as an index of brain dopamine function*. Psychopharmacol Bull 18(4), 152-155.

Kendler, K.S.; Mohs, R.C.; Davis, K.L. (1983). *The effects of diet and physical activity on plasma homovanillic acid in normal human subjects*. Psychiatry Res 8(3), 215-223.

Kiianmaa, K.; Nurmi, M.; Sinclair, J.D. (1994). *Genetically determined influences on voluntary ethanol consumption: extracellular levels of ethanol and monoamines in the nucleus accumbens of the alcohol preferring AA and alcohol avoiding ANA rat lines*. Alcohol Alcohol Suppl 2, 73-78.

Koehnke, M.D. (2008). *Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology*. Biochem Pharmacol. 75(1), 160-77.

Koehnke, M.D.; Schick, S.; Lutz, U.; Willecke, M.; Koehnke, A.M.; Kolb, W.; Gaertner, I. (2002). *Severity of alcohol withdrawal symptoms and the T1128C polymorphism of the neuropeptide Y gene*. J Neural Transm 109(11), 1423-1429.

Koehnke, M.D.; Wiatr G.; Kolb W.; Koehnke A.M.; Schick S.; Lutz U.; Vontheim R.; Gaertner I. (2003). *Plasma homovanillic acid: a significant association with alcoholism is independent of a functional polymorphism of the human catechol-o-transferase gene*. Neuropsychopharmacology 28(5), 1004-1010.

Kopin, I.J. (1985). *Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance*. Pharmacol Rev 37(4), 333-364.

Kopin, I.J.; Oliver, J.A.; Polinsky, R.J. (1988). *Relationship between urinary excretion of homovanillic acid and norepinephrine metabolites in normal subjects and patients with orthostatic hypotension*. Life Sci 43(2), 125-131.

Kopin, I.J.; White, J.H.; Bankiewicz, K. (1988). *A new approach to biochemical evaluation of brain dopamine metabolism*. Cell Mol Neurobiol 8(2), 171-179.

Korf, J.; Grasdijk, L.; Westerink, B.H. (1976). *Effects of electrical stimulation of the nigrostriatal pathway of the rat on dopamine metabolism*. J Neurochem 26(3), 579-584.

Marinelli, M.; Cooper, D.C.; Baker, L.K.; White, F.J. (2003). *Impulse activity of midbrain dopamine neurons modulates drug-seeking behavior*. *Psychopharmacology (Berl)* 168(1-2), 84-98.

Meek J.K., Neff N.H. (1973). *Biogenic amines and their metabolites as substrates for phenol sulphotransferase (EC 2.8.2.1) of brain and liver*. *Neurochem.* 21(1),1-9.

Meyer, V. (1984). *Praxis der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie*. Diesterweg Salle Sauerländer Frankfurt am Main, Aarau 3. Auflage 1984

Musshoff, F.; Lachenmeier, D.W.; Schmidt, P.; Dettmeyer, R.; Madea, B. (2005). *Systematic regional study of dopamine, norsalsolinol, and (R/S)-salsolinol levels in human brain areas of alcoholics*. *Alcohol Clin Exp Res* 29(1), 46-52.

Neff, W.S; Koltu, M. (1967). *Toleration for psychiatric rehabilitation as a function of coping style*. *J Consult Psychol.* 31(4), 364-70.

Neubauer, S.; Welte, R.; Beiche, A. (2006): *Mortality, morbidity and costs attributable to smoking in Germany: update and a 10-year comparison*. *Tobacco Control* 15: 464-471.

Pertig, P.J.; Vogt, M. (1969). *Release to the cerebral ventricles of substances with possible transmitter function in the caudate nucleus*. *J Physiol* 204(3), 687-715.

Peterson, J.B.; Pihl, R.O.; Gianoulakis, C.; Conrod, P.; Finn, P.R.; Stewart, S.H.; LeMarquand, D.G.; Bruce, K.R. (1996). *Ethanol-induced change in cardiac and endogenous opiate function and risk for alcoholism*. *Alcohol Clin Exp Res* 20(9), 1542-1552.

Petrakis, I.L.; Trevisan, L.; D'Souza, C.; Gil, R.; Krasnicki, S.; Webb, E.; Heninger, G.; Cooney, N.; Krystal, J.H. (1999). *CSF monoamine metabolite and beta endorphin levels in recently detoxified alcoholics and healthy controls: prediction of alcohol cue-induced craving?* *Alcohol Clin Exp Res* 23(8), 1336-1341.

de Quesada-Martinez, M.E.; Diaz-Perez, G.F.; Herrera-Ramos, A.; Tamayo-Porras, M.; Rubio-Lopez, R. (2007). *Quantitative electroencephalography features and cognitive impairment in alcoholic patients*. *Rev Neurol* 44(2), 81-88.

Robinson, T.E.; Berridge, K.C. (2001). *Incentive-sensitization and addiction*. *Addiction* 96(1), 103-114.

Roth, M.; Hampaï, A. (1973). *Column chromatography of amino acids with fluorescence detection*. *J Chromatogr* 83, 353-356.

Roth, R.H. (1973). *Inhibition by gamma-hydroxybutyrate of chlorpromazine-induced increase in homovanillic acid*. Br J Pharmacol 47(2), 408-414.

Ruff, L.K.; Volmer, T.; Nowak, D.; Meyer, A. (2000). *The economic impact of smoking in Germany*. Eur Respir J 16(3), 385-390.

Ryabinin, A.E. (1998). *Role of hippocampus in alcohol-induced memory impairment: implications from behavioral and immediate early gene studies*. Psychopharmacology (Berl) 139(1-2), 34-43.

Sano, H.; Suzuki, Y.; Ohara, K.; Yazaki, R.; Ishigaki, T.; Yokoyama, T.; Ohara, K. (1992). *Circadian variation in plasma homovanillic acid level during and after alcohol withdrawal in alcoholic patients*. Alcohol Clin Exp Res 16(6), 1047-1051.

Sher, L.; Oquendo, M.A.; Li, S.; Huang, Y.; Grunebaum, M.F.; Burke, A.K.; Malone, K.M.; Mann, J.J. (2003). *Lower CSF homovanillic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism*. Neuropsychopharmacology 28(9), 1712-1719.

Sjöquist, B.; Johnson, H.A.; Neri, A.; Lindén, S. (1988). *The influence of thiamine deficiency and ethanol on rat brain catecholamines*. Drug Alcohol Depend 22(3), 187-193.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2009). *Unfallentwicklung auf deutschen Strassen 2008*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2007). *Die Erfassung alkoholbedingter Sterbefälle in der Todesursachenstatistik 1980 bis 2005*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.

Strother, W.N.; Lumeng, L.; Li, T.; McBride, W.J. (2005). *Dopamine and serotonin content in select brain regions of weanling and adult alcohol drinking rat lines*. Pharmacol Biochem Behav 80(2), 229-237.

Sullivan, J.T.; Sykora, K.; Schneiderman, J.; Naranjo, C.A.; Sellers, E.M. (1989). *Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. Br J Addict 84(11), 1353-1357.

Turyabahika-Thyen, K.; Wolffgramm, J. (2006). *Loss of flexibility in alcohol-taking rats: promoting factors*. Eur Addict Res 12(4), 210-221.

Uekermann, J.; Channon, S.; Winkel, K.; Schlebusch, P.; Daum, I. (2007). *Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism*. Addiction 102(2), 232-240.

Uzbay, I.T.; Usanmaz, S.E.; Tapanyigit, E.E.; Aynacioglu, S.; Akarsu, E.S. (1998). *Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs*. Drug Alcohol Depend 53(1), 39-47.

Varkov, A.I. (1985). *Pharmacological analysis of the participation of the catecholaminergic system in the development of the abstinence syndrome in rats*. Farmakol Toksikol 48(6), 11-13.

Varkov, A.I.; Malikova, L.A. (1985). *Catecholamine content of the rat brain at different stages of experimental alcoholism*. Biull Eksp Biol Med 99(3), 316-317.

Verheul, R.; van den Brink, W.; Geerlings, P. (1999). *A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol*. Alcohol Alcohol 34(2), 197-222.

Wolffgramm, J.; Heyne, A. (1995). *From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat*. Behav Brain Res 70(1), 77-94.

Wolffgramm J.; Galli G.; Thimm F.; Heyne A. (2000). *Animal models of addiction: models for therapeutic strategies?* J Neural Transm. 107(6), 649-68.

Zima, T.; Fialová, L.; Mestek, O.; Janebová, M.; Crkovská, J.; Malbohan, I.; Stípek, S.; Mikulíková, L.; Popov, P. (2001). *Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases*. J Biomed Sci 8(1), 59-70.



## 7 Anhang

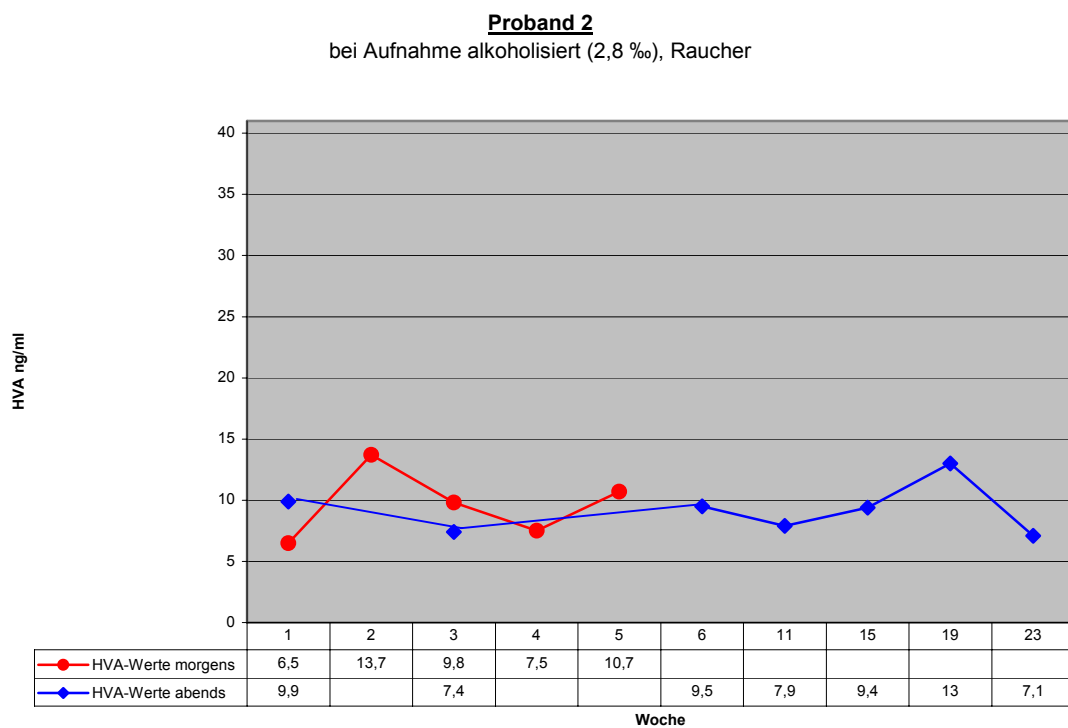
### 7.1 Einzelergebnisse der Probanden

#### 7.1.1 Darstellung HVA-Konzentrationsverläufe

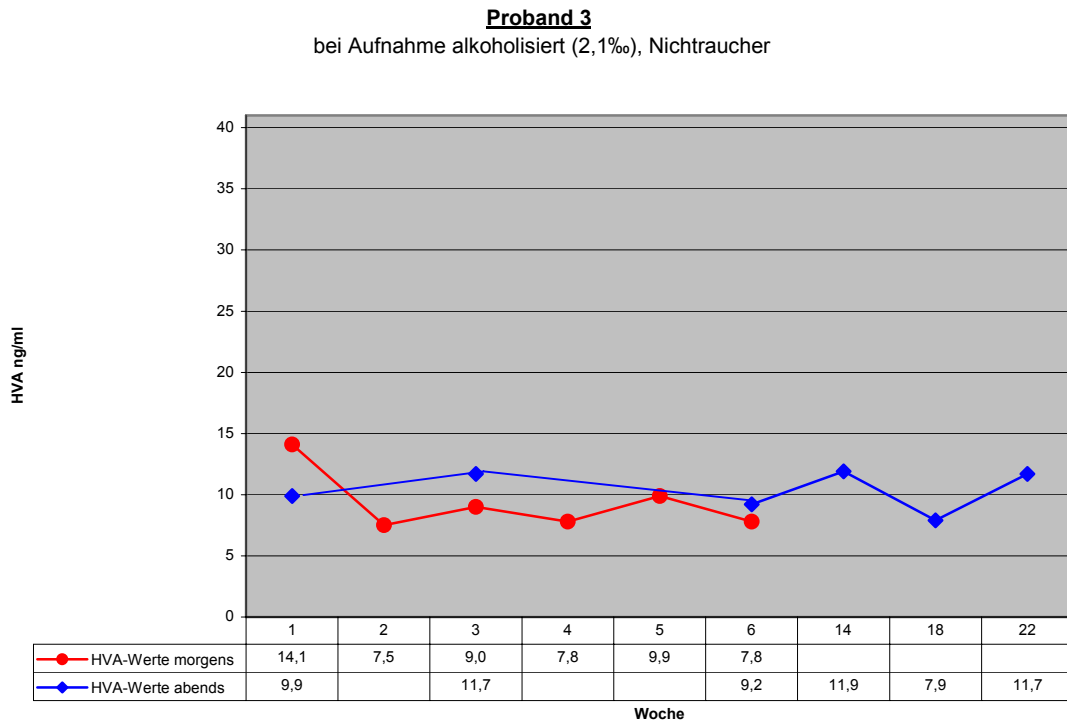
##### 7.1.1.1 HVA-Verläufe der bei Aufnahme alkoholisierten Probanden

(mit Angabe der Promillewerte (Atemalkohol) zum Aufnahmezeitpunkt)

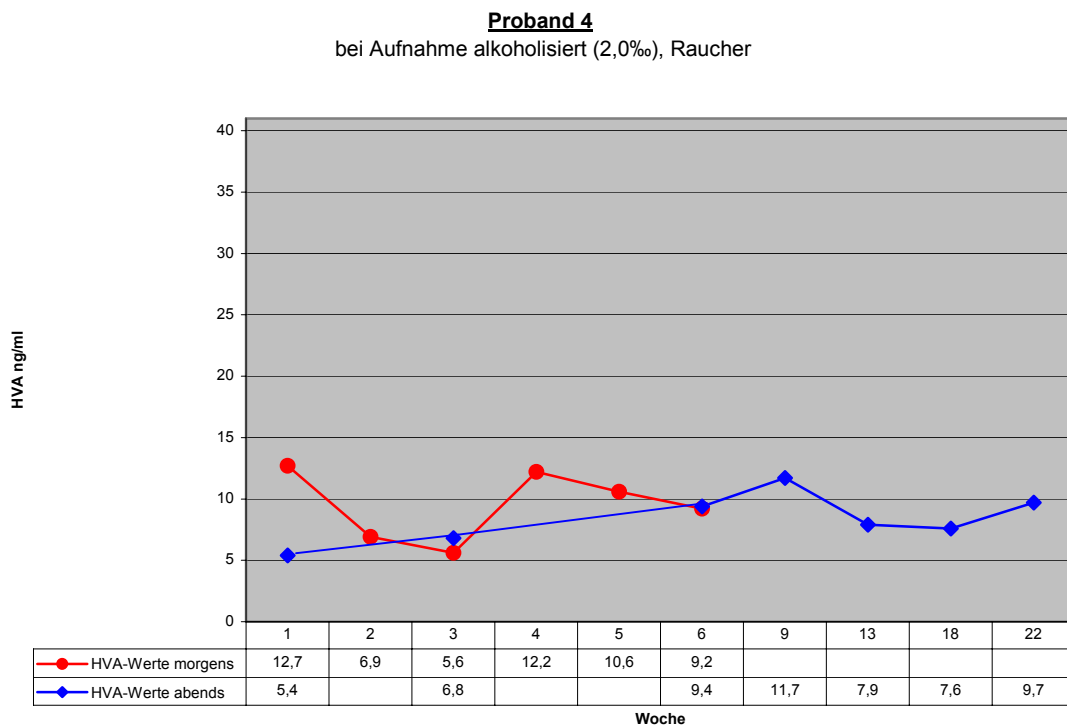
**Abbildung 6:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.2



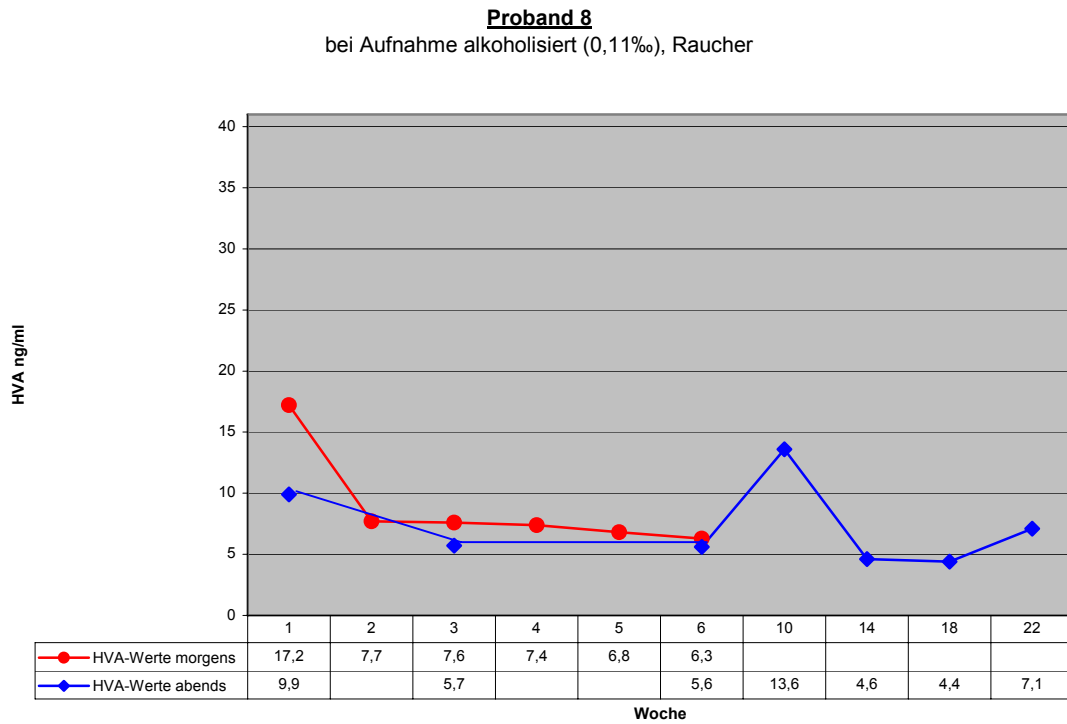
**Abbildung 7:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.3



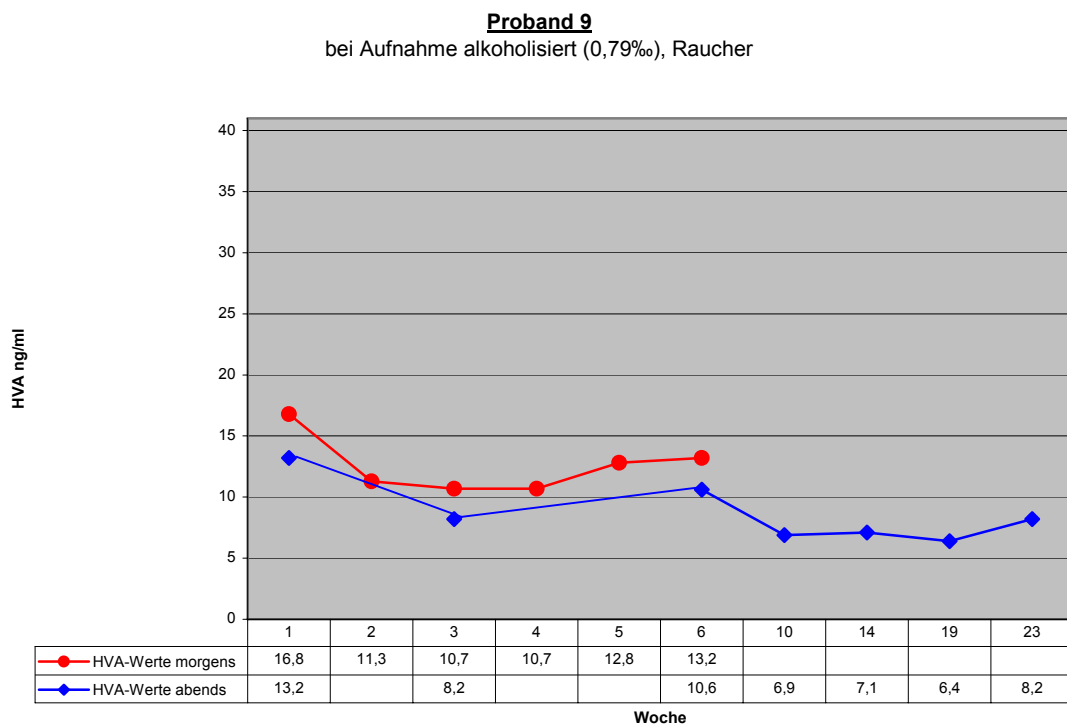
**Abbildung 8:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.4



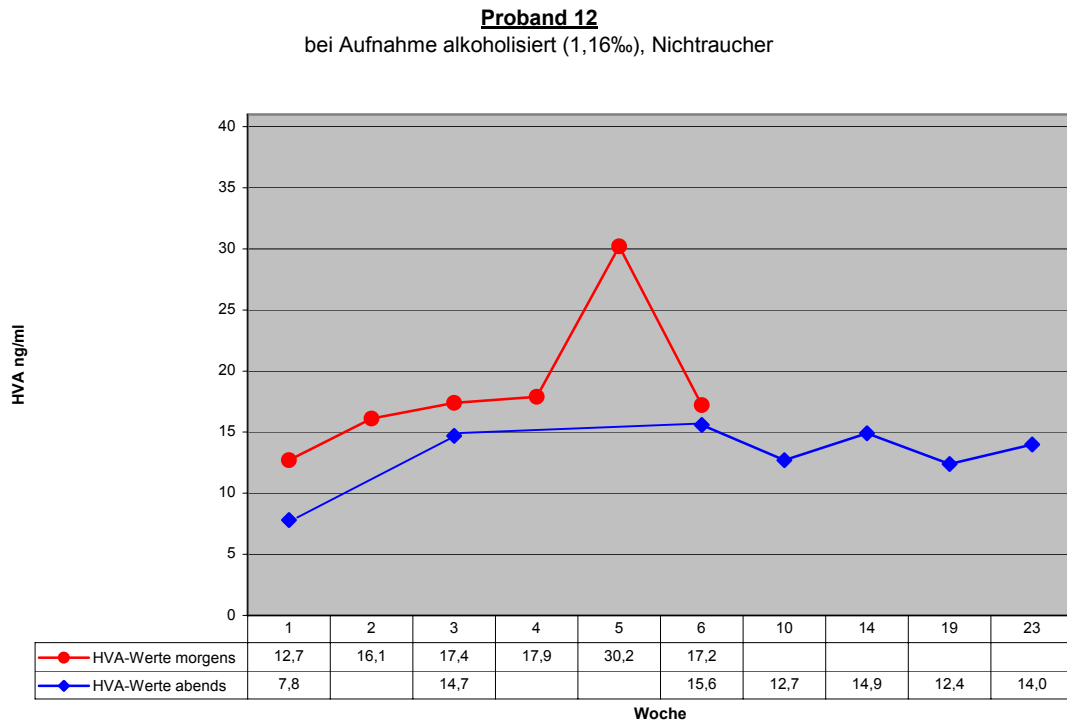
**Abbildung 9:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.8



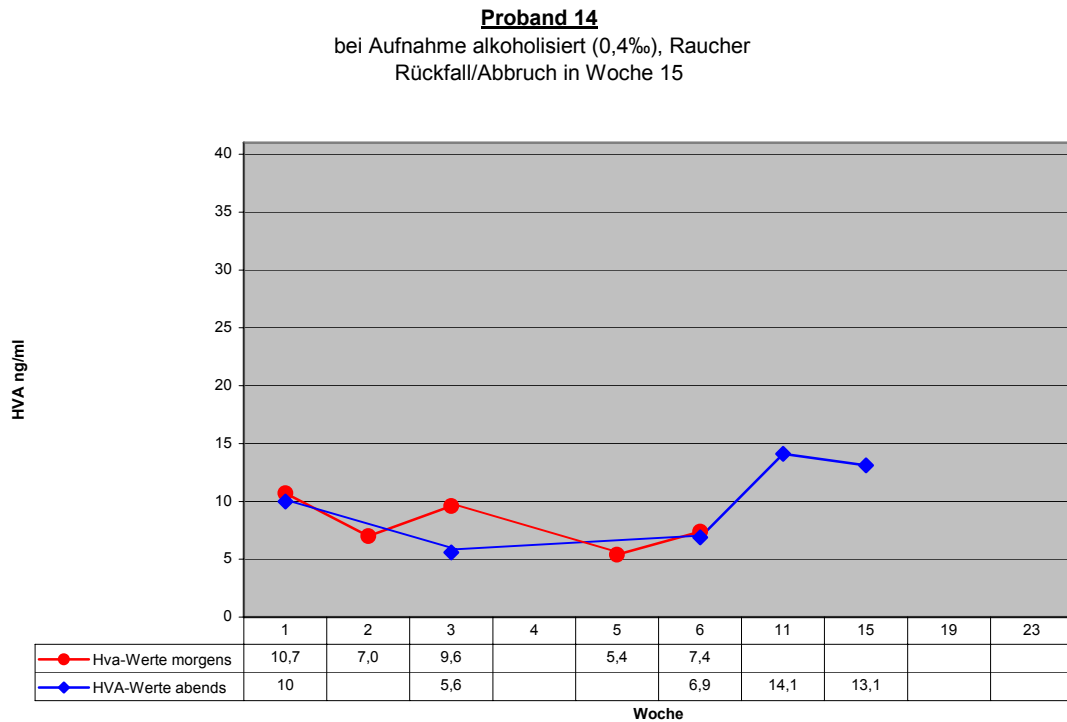
**Abbildung 10:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.9



**Abbildung 11:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.12

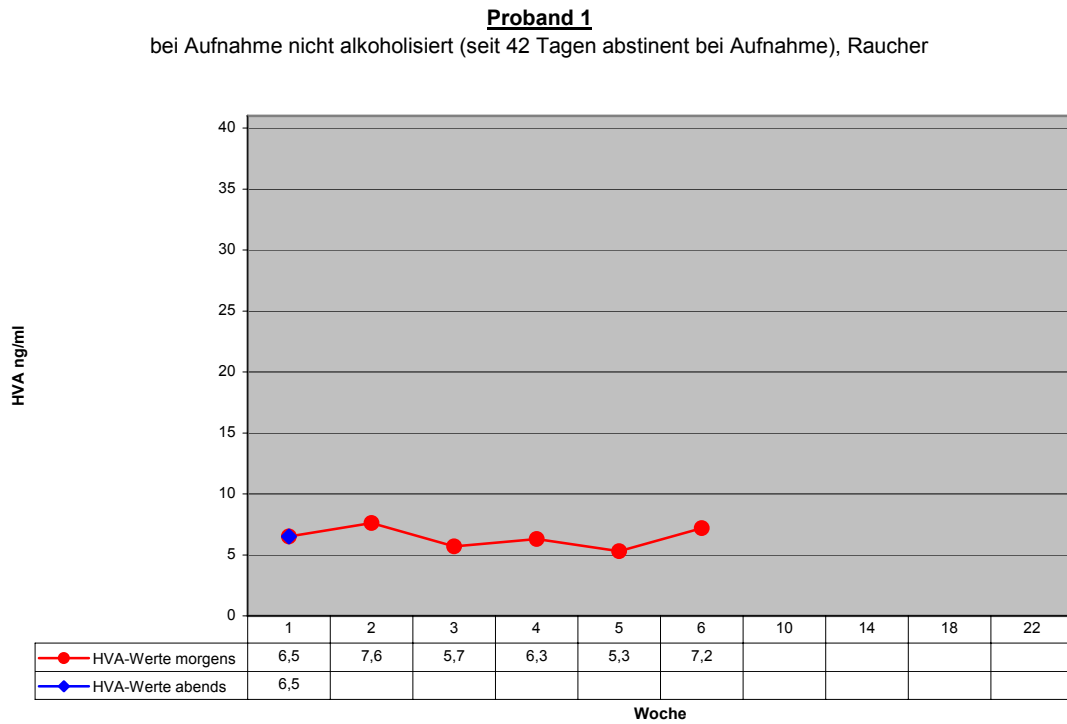


**Abbildung 12:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.14

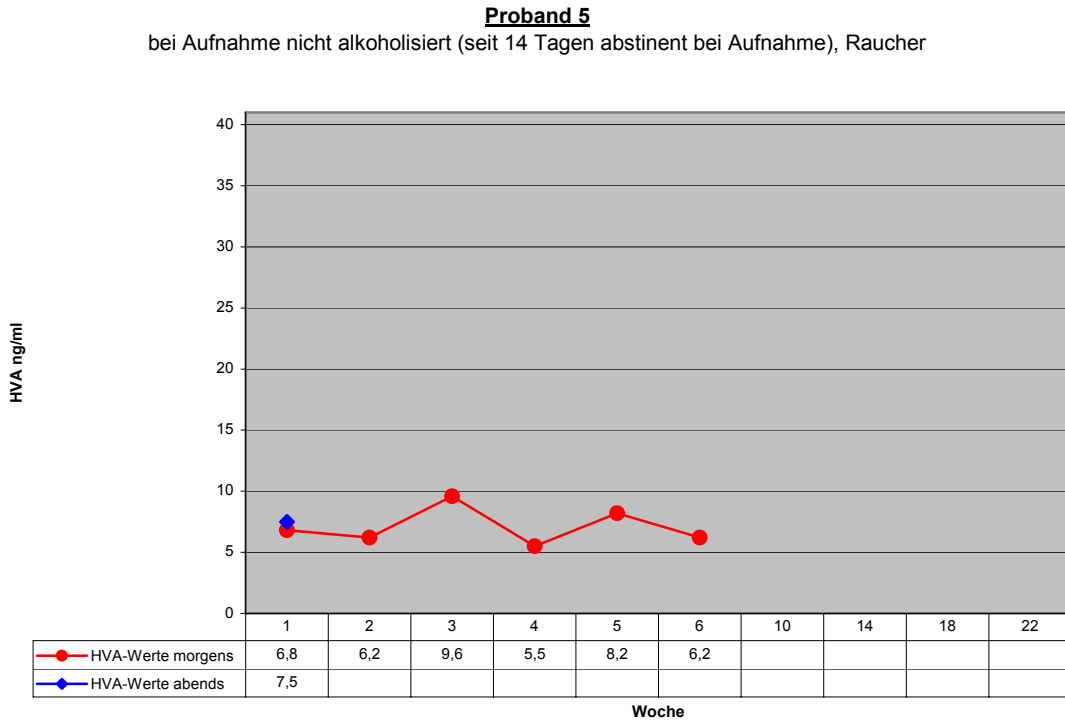


7.1.1.2 HVA-Verläufe der bei Aufnahme abstinenten Probanden

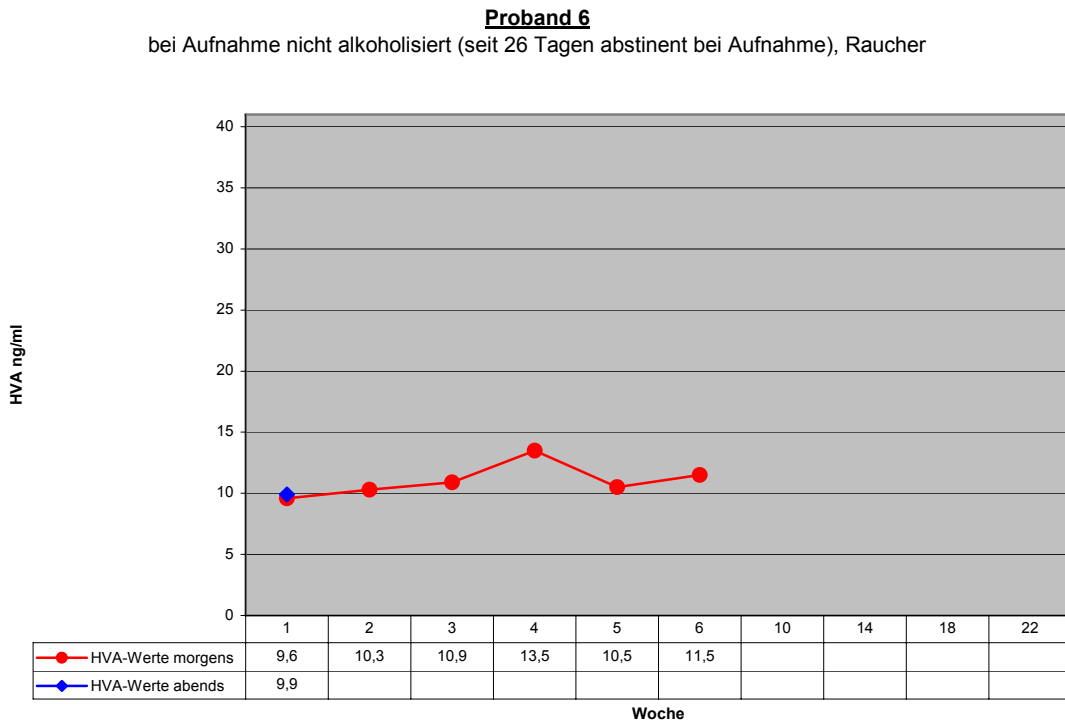
**Abbildung 13:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.1



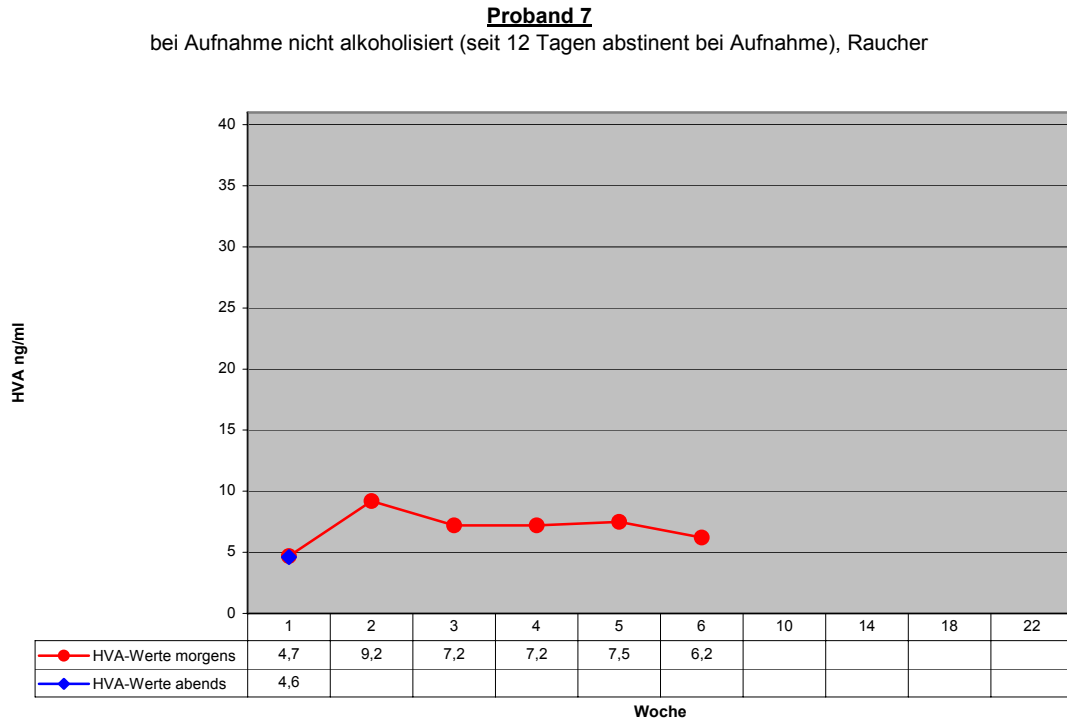
**Abbildung 14:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.5



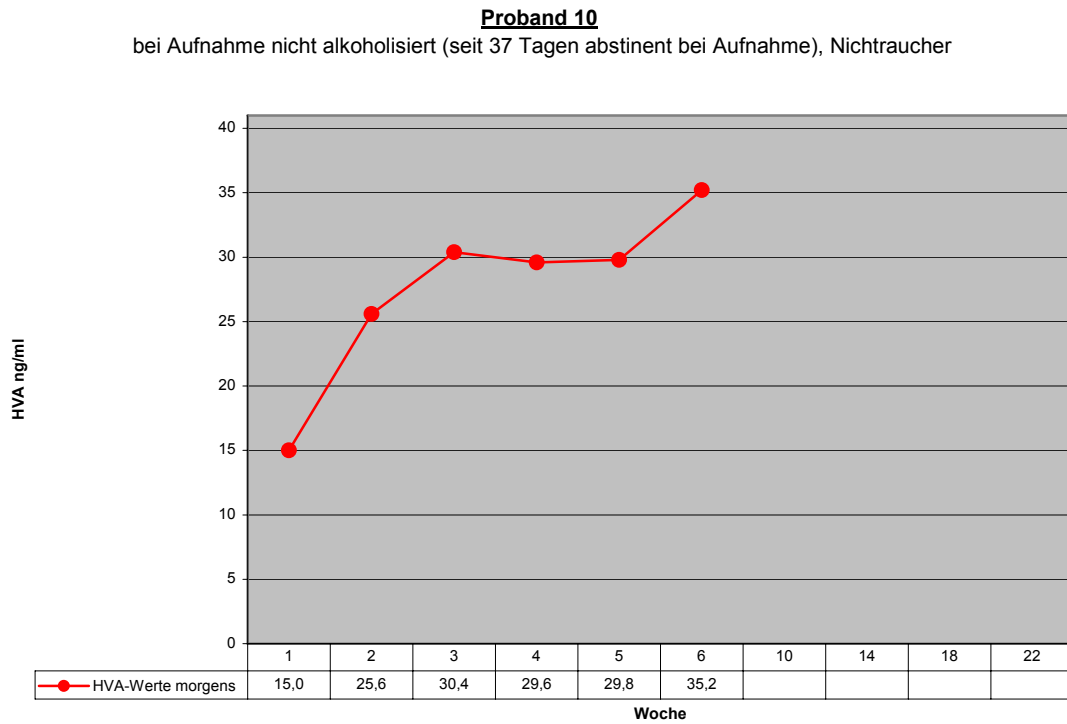
**Abbildung 15:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.6



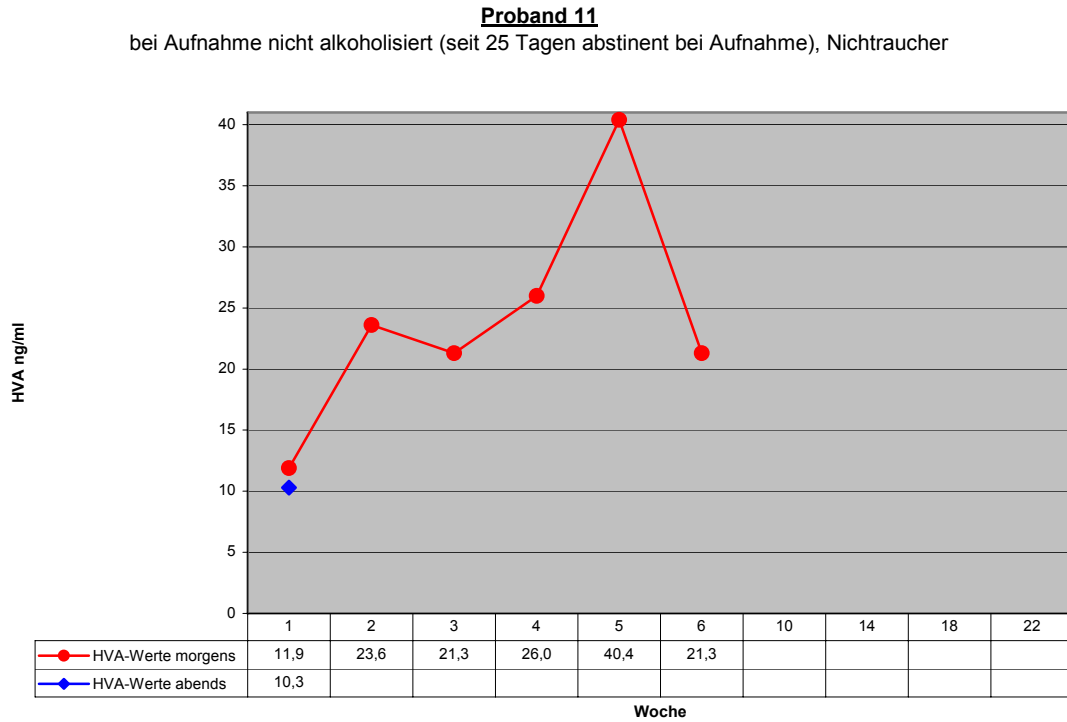
**Abbildung 16:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.7



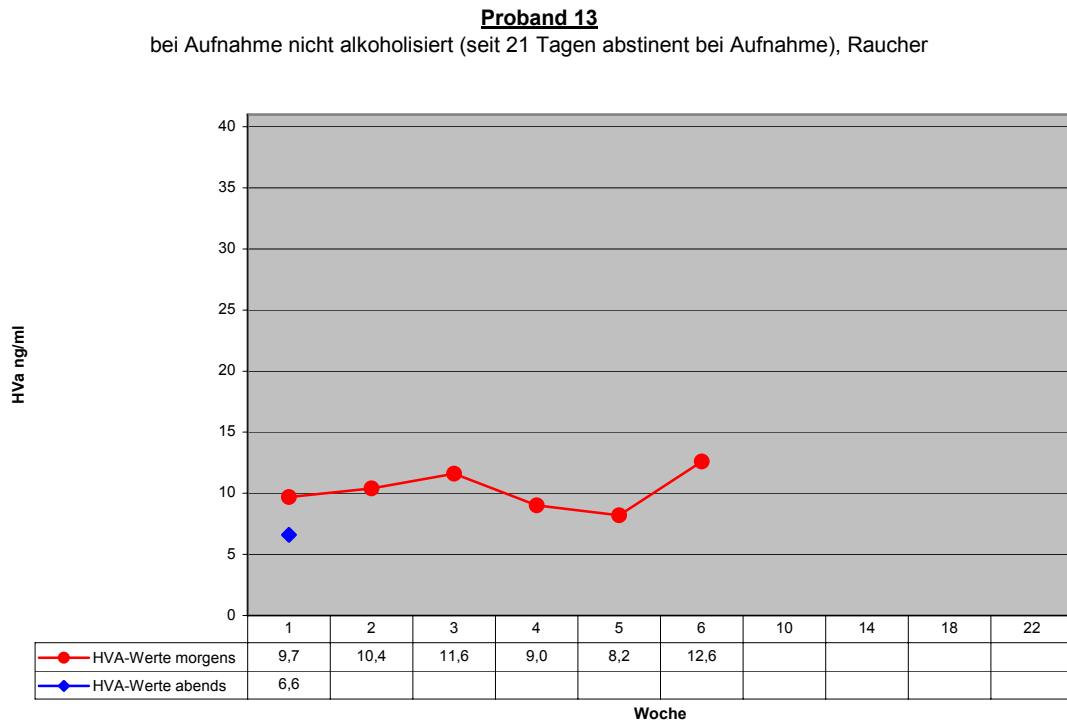
**Abbildung 17:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.10



**Abbildung 18:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.11



**Abbildung 19:** Darstellung des HVA-Konzentrationsverlaufs von Proband Nr.13





## 7.2 Fragebögen

### Selbsterstellte Fragebögen:

ALLGEMEINE ANGABEN	
1.	Interviewer Name _____
2.	Besonderheiten <input type="radio"/> Patient bricht ab <input type="radio"/> Patient weigert sich <input type="radio"/> Patient ist unfähig zu antworten
3.	Leiden Sie an körperlichen Erkrankungen, bitte nennen
4.	Besteht eine Infektionserkrankung, z.B. Hepatitis, AIDS, HIV
5.	Nennen Sie bitte alle Medikamente, die sie derzeit zu sich nehmen
6.	Wann wurde eine Blutuntersuchung zur Abstinenzprüfung zuletzt durchgeführt?
7.	Bei Serumuntersuchungen, bitte folgende Werte angeben Gamma GT: GOT: GPT: MCV: CDT:
8.	Es kam zu einem Rückfall <input type="checkbox"/> ja Substanz _____ am _____ <input type="checkbox"/> Seitdem konstanter Konsum von _____ _____ pro Tag oder Wiedererlangen er Abstinenz seit: _____ _____ -

	anderen Substanz	<input type="checkbox"/> Seitdem konstanter Konsum von _____ _____ pro Tag oder Wiedereerlangen er Abstinenz seit: _____ _____ -
11.	Es gab inzwischen ein <u>Delir</u> oder einen <u>Krampfanfall</u>	<input type="checkbox"/> Delir <input type="checkbox"/> Krampfanfall Wann: _____

	Gab es seit der letzten Exploration eine bedeutsame Zeitspanne, in der Sie unter folgenden psychischen Problemen litten ?	letzten 30 Tage vor Entgiftung	Insgesamt
4.	schwere Depressionen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
5.	Schwere Angst- und Spannungszustände	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
6.	Schwierigkeiten mit Verständnis, Gedächtnis oder Konzentration	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
7.	<u>Halluzinationen</u>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
8.	Schwierigkeiten, gewalttätiges Verhalten zu kontrollieren	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
9.	Verschreibung von Medikamenten für ein psychisches/emotionales Problem	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
10.	ernsthafte Selbstmordgedanken	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
11.	Selbstmordversuche	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
12.	Wie oft haben Sie Selbstmordversuche unternommen ?	Anzahl _____	

- Erstgebrauch Alkohol (ab ca. 3 mal pro Woche):  
Lebensalter: \_\_\_\_\_
- Kontinuierlicher Alkoholkonsum seit dem \_\_\_\_\_ Lebensjahr
- Der Proband gibt an seit dem \_\_\_\_\_ Lebensjahr, also seit \_\_\_\_\_ Jahren eine Alkoholabhängigkeit zu haben.
- Wann wurde zuletzt Alkohol konsumiert: \_\_\_\_\_
- Menge des zuletzt konsumierten Alkohols (Bitte Angabe der Substanz, z.B. Wein, Bier, Korn und Menge in l oder ml, sowie Umrechnung in g):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Alkoholkonzentration bei der jetzigen stationären Aufnahme \_\_\_\_\_ Promille (AAK) gegen \_\_\_\_\_ Uhr am \_\_\_\_\_, 200\_
- Dauer der letzten Trinkphase: \_\_\_\_\_
- Wie viel Alkohol wurde durchschnittlich in den vergangenen 30 Tagen (vor Entzugsbeginn) konsumiert (Bitte Angabe der Substanz, z.B. Wein, Bier, Korn und Menge in l oder ml, sowie Umrechnung in g):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Der Patient ging eher nach: einem Spiegeltrinken, einem Trinken mit Kontrollverlust, einer Mischung aus Spiegeltrinken und Trinken mit Kontrollverlust ( nicht Zutreffendes bitte streichen).

- Es besteht zudem ein **regelmäßiger Konsum** oder eine **Abhängigkeit** von (zutreffendes bitte ankreuzen):

Substanz	regelmäßiger Konsum	Abhängigkeit	weder / noch
Tabak / Nikotin			
Alkohol jeglicher Gebrauch			
Heroin			
Methadon			
Analgetika			
Tabletten, Säfte (Benzodiazepine, Barbiturate, Sedativa, Hypnotika, Tranquilizer) bitte benennen: _____			
Kokain			
Amphetamine			
Ecstasy und Designerdrogen			
Cannabinoide			
Halluzinogene			

**Entzugserscheinungen:**

**Aktuelle Entgiftung**

Bitte die nächsten Punkte ausfüllen, falls während der jetzigen stationären Behandlung eine Entzugssymptomatik aufgetreten ist; sonst bitte Weitergehen zu „letzter Entzug“:

- CIWA-Wert: \_\_\_\_\_
- Leitsymptome: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- Bedarf an Medikation (z.B. Distraneurin); ggf. Menge initial (erste 24 Stunden der Gabe), Dauer der Gabe (wie viele Tage, jeweils täglich benötigte Menge):

- Kam es zu einem Krampfanfall (falls ja, Datum): \_\_\_\_\_
- Kam es zu einem Delirium tremens (falls ja, Datum): \_\_\_\_\_

**Letzter Entzug:**

- Wann kam es zuletzt zu einer Entzugssymptomatik: \_\_\_\_\_
- Wie waren die Symptome: \_\_\_\_\_
- Handelte es sich um einen stationären oder ambulanten Entzug (bitte nicht Zutreffendes streichen)
- Kam es zu einem Krampfanfall (falls ja, Datum): \_\_\_\_\_
- Kam es zu einem Delirium tremens (falls ja, Datum): \_\_\_\_\_
- Wurden Medikamente zur Linderung der Entzugproblematik gegeben, wenn, welche (bei Distraneurin: wie viel in den ersten 24 Stunden):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Entzüge in der Vergangenheit:**

Wo (Therapieeinrichtung, zu hause)	Datum/ Zeitraum	Ggf. Distra (Menge erste 24 h)	Delir ja/nein	Krampf-anfall ja/nein	sonstiges

PSYCHISCHER STATUS			
1.	Wie oft waren Sie wegen psychischer oder emotionaler Probleme in <u>stationärer</u> Behandlung	___ Anzahl / Art der Erkrankung: _____	
2.	Wie oft waren Sie wegen psychischer oder emotionaler Probleme in <u>ambulanter</u> Behandlung	___ Anzahl / Art der Erkrankung: _____	
3.	Erhalten Sie eine Rente wegen eines psychischen Problems	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
	<b>Gab es eine bedeutsame Zeitspanne, in der Sie unter folgenden psychischen Problemen litten (nicht als direktes Resultat eines Drogen- oder Alkoholmißbrauchs) ?</b>	<b>letzten 30 Tage vor Entgiftung</b>	<b>Insgesamt</b>
4.	schwere Depressionen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
5.	Schwere Angst- und Spannungszustände	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
6.	Schwierigkeiten mit Verständnis, Gedächtnis oder Konzentration	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
7.	Halluzinationen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
8.	Schwierigkeiten, gewalttätiges Verhalten zu kontrollieren	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
9.	Verschreibung von Medikamenten für ein psychisches/emotionales Problem	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
10.	ernsthafte Selbstmordgedanken	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
11.	Selbstmordversuche	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
12.	Wie oft haben Sie Selbstmordversuche unternommen ?	___ Anzahl	

	<b>FAMILIÄRER HINTERGRUND</b>	<p>Hadte einer Ihrer Verwandten Ihrer Meinung nach ein ernsthaftes Alkohol-, Drogen- oder psychisches Problem, das entweder behandelt wurde oder behandelt hätte werden sollen ? Codieren Sie mit:</p> <p>⊙- wenn klares Nein für alle Mitglieder einer Kategorie</p> <p>①- wenn Ja für ein Mitglied der Kategorie</p> <p>②- wenn Antwort unklar oder „ich weiß nicht“</p> <p>③- wenn es nie jemanden in dieser Kategorie gegeben hat</p> <p>Codieren Sie das problematischste Mitglied, wenn es mehrere Mitglieder einer Kategorie gibt.</p>		
<b>1.</b>	<b>Mütterlicherseits</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Drogen</b>	<b>Psychisch</b>
	Großmutter	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Großvater	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Mutter selber	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Tante	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Onkel	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	wichtige Andere	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
<b>2.</b>	<b>Väterlicherseits</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Drogen</b>	<b>Psychisch</b>
	Großmutter	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Großvater	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Vater selber	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Tante	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	Onkel	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	wichtige Andere	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
<b>3.</b>	<b>Geschwister</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Drogen</b>	<b>Psychisch</b>
	*	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	*	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	*	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	*	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③
	*	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③	⊙ ① ② ③

\* Art (Bruder, Schwester, Stiefbruder etc.) bitte angeben !

## ICD 10:

### KLÄRUNG DER ABHÄNGIGKEIT: ICD 10

*Prüfen Sie anhand der folgenden Kriterien, ob es sich bei dem Patienten um einen alkoholabhängigen Patienten nach ICD 10 handelt. Falls nur 2 oder weniger der genannten Kriterien zutreffen, kann der Patient nicht in die Studie aufgenommen werden !!*

<b>ICD 10: Abhängigkeitssyndrom</b> <b>Drei oder mehr der folgenden Kriterien müssen zusammen mindestens einen Monat lang bestanden haben. Falls sie nur eine kürzere Zeit gemeinsam auftreten sind, müssen sie innerhalb von zwölf Monaten wiederholt bestanden haben.</b>	<b>Trifft zu</b>	<b>trifft NICHT zu</b>
1. Ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren.	①	Ⓞ
2. Verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch, d.h. über Beginn, Beendigung oder die Menge des Konsums, deutlich daran, daß mehr von der Substanz konsumiert wird oder über einen längeren Zeitraum als geplant, und an erfolglosen Versuchen oder dem anhaltenden Wunsch, den Substanzkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.	①	Ⓞ
3. Ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird, mit den für die Substanz typischen Entzugssyndromen oder auch nachweisbar durch den Gebrauch derselben oder einer sehr ähnlichen Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.	①	Ⓞ
4. Toleranzentwicklung gegenüber den Substanzeffekten. Für eine Intoxikation oder um den gewünschten Effekt zu erreichen, müssen größere Mengen der Substanz konsumiert werden, oder es treten bei Konsum derselben Menge deutlich geringere Effekte auf	①	Ⓞ
5. Einengung auf den Substanzgebrauch, deutlich an der Aufgabe oder Vernachlässigung anderer wichtiger Vergnügen oder Interessensbereiche wegen des Substanzgebrauchs; oder es wird viel Zeit darauf verwandt, die Substanz zu bekommen, zu konsumieren oder sich davon zu erholen.	①	Ⓞ
6. Anhaltender Substanzgebrauch trotz eindeutig schädlicher Folgen, deutlich an dem fortgesetzten Gebrauch, obwohl der Betreffende sich über die Art und das Ausmaß des Schadens bewußt war oder hätte bewußt sein können.	①	Ⓞ



## DSM IV:

### Ø KLÄRUNG DER ABHÄNGIGKEIT: DSM IV

Prüfen Sie anhand der folgenden Kriterien, ob es sich bei dem Patienten um einen alkoholabhängigen Patienten nach DSM IV handelt. Falls nur 2 oder weniger der genannten Kriterien zutreffen, kann der Patient nicht in die Studie aufgenommen werden !!

<b>DSM IV: Substanzabhängigkeit</b> <b>Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens drei der folgenden Kriterien manifestieren, die zu irgendeiner Zeit in demselben 12-Monats- Zeitraum auftreten:</b>	<b>Trifft zu</b>	<b>trifft NICHT zu</b>
1. Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien: a) Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen, b) deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.	①	②
2. Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern: a) charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz b) dieselbe (oder eine sehr ähnliche) Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.	①	②
3. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.	①	②
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.	①	②
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen (z.B. Besuch verschiedener Ärzte oder Fahrt langer Strecken), sie zu sich zu nehmen (z.B. Kettenrauchen) oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.	①	②
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmißbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt.	①	②
7. Fortgesetzter Substanzmißbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmißbrauch verursacht oder verstärkt wurde (z.B. fortgesetzter Kokainmißbrauch trotz des Erkennens kokaininduzierter Depressionen oder trotz des Erkennens, daß sich ein Ulcus durch Alkoholkonsum verschlechtert).	①	②
Bestimme, ob: <u>Mit körperlicher Abhängigkeit:</u> Vorliegen von Toleranzentwicklung oder Entzugsserscheinungen (Kriterium 1 oder 2 ist erfüllt). <u>Ohne körperliche Abhängigkeit:</u> kein Vorliegen von Toleranzentwicklung oder Entzugsserscheinungen (weder Kriterium 1 noch Kriterium 2 ist erfüllt).		

**EuropASI:**

**II. ANAMNESE: EuropASI<sup>®</sup>nach Gsellhofer et al. (1994); modifiziert**

Ø

	Wie oft bzw. wann erstmalig haben Sie folgende Behandlungen erhalten ?	Alkohol	
		Anzahl	Zeitpunkte
	ambulante Entgiftung	—	
	stationäre Entgiftung	—	
	ambulante Entwöhnungs- Einrichtung	—	
	stationäre Entwöhnungs- Einrichtung (auch mit Nachsorge)	—	
	tagesklinische Betreuung	—	
	andere Klinik/andere Station	—	
		Alkohol	
	Wie lange waren Sie als Resultat o.g. Behandlung innerhalb der letzten 5 Jahren längstens clean bzw. abstinent ? (00= nie abstinent)	— Monate	
	Wie lange waren Sie ohne Behandlung clean bzw. abstinent, ohne daß dies das Resultat von o.g. Behandlungen war ? (00= nie abstinent)	— Monate	

## Fagerströmtest zur Nikotinabhängigkeit

**FTND** Heatherton et al. (1991)

**NUR FÜR RAUCHER !!!**

**Anleitung:**

- Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihren Nikotinkonsum.
- Bitte kreuzen Sie jeweils die Aussage an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

1.	Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette ?	<input type="radio"/> Innerhalb von 5 Minuten <input type="radio"/> 6 bis 30 Minuten <input type="radio"/> 31 bis 60 Minuten <input type="radio"/> Es dauert länger als 60 Minuten
2.	Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. Kirche, Bücherei, Kino usw.), das Rauchen zu unterlassen ?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
3.	Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen ?	<input type="radio"/> Die erste am Morgen <input type="radio"/> andere
4.	Wieviele Zigaretten rauchen Sie im allgemeinen pro Tag ?	<input type="radio"/> Zehn oder weniger <input type="radio"/> 11 bis 20 <input type="radio"/> 21 bis 30 <input type="radio"/> 31 oder mehr
5.	Rauchen Sie während der ersten Stunden nach dem Erwachen mehr als während des restlichen Tages ?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
6!	Kommt es vor, daß Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen ?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

## Craving-Skala

### Craving-Skala (modifiziert nach Mundle & Dengler, 1999)

Zeitpunkt/Datum:

Zeitpunkt / Datum der letzten Untersuchung:

Seit der letzten Untersuchung sind vergangen: \_\_\_\_\_ Woche(n)

Abstinenz von der Substanz: \_\_\_\_\_

<b>1.</b>	<p>Wie stark war während der Zeit nach der letzten Untersuchung durch uns das Verlangen nach der Substanz (der Wunsch nach der Substanz während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz) <b>im Durchschnitt?</b></p> <p style="text-align: center;">0  -----  100</p> <p>nicht vorhanden <span style="float: right;">sehr stark</span></p>
<b>2.</b>	<p>Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb der Zeit nach der letzten Untersuchung zurück, als das Verlangen nach der Substanz <b>am stärksten</b> war. Wie stark war dieses Verlangen?</p> <p style="text-align: center;">0  -----  100</p> <p>nicht vorhanden <span style="float: right;">sehr stark</span></p> <p>wann war dieser Zeitpunkt: _____ (Datum)</p>
<b>3.</b>	<p><b>Wie häufig</b> hatten Sie während der Zeit nach der letzten Untersuchung Verlangen nach der Substanz (den Wunsch nach der Substanz während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz)?</p> <p style="text-align: center;">0  -----  100</p> <p>nicht vorhanden <span style="float: right;">sehr stark/häufig</span></p> <p>können Sie sagen, wann etwa das war:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M.D. Köhnke für die freundliche Überlassung des Themas und die sehr gute und zuverlässige Betreuung. Er stand mir immer mit wertvollem Rat und Tat zur Seite.

Herrn Professor Dr. H.J. Gaertner, Herrn Professor Dr. A. Fallgatter, Herrn Professor Dr. G. Buchkremer und Herrn Professor Dr. A. Batra danke ich für ihre Unterstützung.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau Gerlinde Wiatr für die wertvolle und unersetzliche Hilfe im Labor und die organisatorische Unterstützung.

Herrn Dr. R. Vontheim danke ich für die freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Des Weiteren danke ich allen Patienten, die durch ihre bereitwillige Teilnahme die Durchführung der Studie ermöglichten.

Auch möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich bei der Realisierung meiner Wünsche und Ziele unterstützt haben. Außerdem möchte ich mich bei Alexander Auch und bei Andreas Schulz bedanken, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit viel Kraft gegeben haben.

Ich bedanke mich bei allen nicht persönlich genannten Personen, die mich während meines Studiums und meiner Arbeit unterstützt haben.