

**Aus der Klinik für Psychiatrie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen**

**Appetitregulierende Hormone, Alkoholverlangen und Rückfallrisiko bei
Alkoholabhängigen – eine kontrollierte Kohortenstudie**

**Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der medizinischen Fakultät-**

**Vorgelegt von
Iris Graf
aus Gifhorn**

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. Klaus Junghanns
 2. Berichterstatter: Prof. Dr.med. Hasib Djonlagic
- Tag der mündlichen Prüfung: 29.05.2012
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.05.2012
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	
2.1 Zur Prävalenz und Mortalität der Alkoholerkrankung in Deutschland	8
2.2 Diagnostik von Alkoholabhängigkeit	8
2.3 Das Konzept des Cravings	9
2.4 Adipokine	10
2.4.1 Leptin	10
2.4.1.1 Leptin und die hypothalamisch-hypophysäre Nebennierenrindennachse (HNNA)	12
2.4.2 Ghrelin	14
2.4.3 Resistin	15
2.4.4 Adiponektin	17
2.5 Abstinenz und Rückfall	18
2.6 Zielsetzung der Arbeit, Hypothesen	19
3. Material und Methoden	
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2 Procedere	21
3.3 Quantitative Leptinbestimmung durch Radioimmunoassay (RIA)	21
3.4 Quantitative Ghrelinbestimmung durch Radioimmunoassay (RIA)	22
3.5 Quantitative Resistinbestimmung durch Enzymimmunoassay (ELISA)	22
3.6 Quantitative Adiponektinbestimmung durch Enzymimmunoassay (ELISA)	23
3.7 Bestimmung des Ethylglucuronid (EtG) durch LC-MS/MS	24
3.8 Fragebögen	25
3.8.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)	25
3.8.2 State-Trait-Angstinventar (STAI)	26
3.8.3 Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)	26

3.8.4 Obsessive-Compulsive Drinking Scale Fragebogen (OCDS)	27
3.8.5 Alcohol Urge Questionnaire (AUQ)	27
3.8.6 Visuelle Analog Skala für Alkoholcraving (VAS)	28
4. Ergebnisse und Auswertung	29
4.1 Allgemeine Daten	29
4.2 Leptin	32
4.3 Ghrelin	33
4.3.1 Ghrelin und Craving	33
4.3.2 Ghrelin und Rückfall	34
4.4 Resistin	34
4.4.1 Resistin und Craving	34
4.4.2 Resistin und Rückfall	35
4.5 Adiponektin	36
4.6 Ethylglukuronid	37
5. Diskussion	39
5.1 Leptin	39
5.2 Ghrelin	43
5.3 Resistin	44
5.4 Adiponektin	46
5.5 Ethylglukuronid	47
6. Zusammenfassung	48
7. Literaturverzeichnis	49
8. Tabellenverzeichnis	57
9. Abbildungsverzeichnis	58
10. Anhangsverzeichnis	59
11. Danksagung	60

12. Lebenslauf

61

13. Anhang

62

1. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AdipoR	Adiponektin Rezeptor
ADSF	Adipocyt Secreted Factor
alpha-MSH	alpha- Melanozyten-stimulierendes Hormon
ANP	Atrial natriuretic peptide
AS	Aminosäure
AUQ	Alcohol Urge Questionnaire
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	body mass index
CDT	Carbohydrat-defiziente Transferrin
CPS	counts per second
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ETG	Ethylglukuronid
FIZZ 3	Found in Inflammatory Zone 3
GH	Growth hormone
GHS	Growth Hormone Secretagogue
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
HHNA	Hypothalamisch-hypophysäre-Nebennierenrindenachse
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IGF-1	Insulin-like-Growth Factor-1 (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor)
kD	kilo Dalton
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten
MS	Massenspektrometer
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NPY	Neuropeptid Y
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
PMT	Photoverstärker
POMC	Pro-Opiomelanocortin
RELM	Resistin-Like Molecule

RIA	Radioimmunoassay
SPSS 13	Statistical program for the social sciences version 13
STAI-X1	State-Trait-Angstinventar
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Y-BOCS-hd	Y-Brown Obsessive Compulsive Scale for Heavy Drinking
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Einleitung

2.1. Zur Prävalenz und Mortalität der Alkoholerkrankung in Deutschland

Nach Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS) betreiben ca. 2 Millionen Menschen in Deutschland einen nach DSM-IV-Kriterien (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) missbräuchlichen Umgang mit Alkohol. Eine ebenfalls nach DSM-IV Kriterien vorliegende Alkoholabhängigkeit betrifft ca. 1,3 Millionen Menschen, wobei in beiden Fällen Männer häufiger Missbrauch betreiben oder von einer Alkoholabhängigkeit betroffen sind, als Frauen (Datenquelle: Epidemiologischer Suchtsurvey 2006, Basisalter 18-64 jährige).

Von jährlich 73.714 Todesfällen bedingt durch Alkoholkonsum allein oder bedingt durch die Kombination von Alkohol und Tabak (74%) gehen aktuelle Analysen von alkoholbedingten Gesundheitsstörungen und Todesfällen aus. Der Anteil alkoholbedingter Todesfälle an allen Todesfällen im Alter zwischen 35-65 Jahren beträgt bei Männern 25% und bei Frauen 13% (insgesamt 21%)¹.

2.2. Diagnostik von Alkoholabhängigkeit

Die Diagnostik von psychischen Störungen beruht derzeit auf phänomenologisch-deskriptiven Klassifikationssystemen, bei denen auf die ätiologische Zuordnung der Krankheit weitestgehend verzichtet wird. Die derzeit aktuellen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 (Dilling et al.1991)² und DSM-IV (APA, 1994) gehen von ähnlichen Syndromen bei der Diagnosestellung aus und bilden deren Grundlage. Das National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism gibt einen Überblick über die Entwicklung der früheren Versionen der ICD und DSM Klassifikationssysteme (NIAAA, 1995). In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose bzw. die Schwere des Alkoholproblems der Patienten nach den ICD-10 Kriterien gestellt.

Die WHO beschrieb das Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10 F1x.2 als eine "Gruppe körperlicher, und kognitiver Verhaltens-Phänomene, bei denen der Konsum einer Substanz oder einer Substanzklasse für die betroffene Person Vorrang hat gegenüber anderen Verhaltensweisen, die von ihm höher bewertet wurden. Ein entscheidendes Charakteristikum der Abhängigkeit ist der oft starke, gelegentlich übermächtige Wunsch, Substanzen oder

Medikamente (ärztlich verordnet oder nicht), Alkohol oder Tabak zu konsumieren" (Dilling et al., 1991, S.83).

Die ICD-10 Klassifikationssysteme sind so konzipiert, dass für die Diagnosefindung mindestens jeweils drei von sechs Kriterien gegeben sein müssen, wobei als Zeitraum die letzten zwölf Monaten zugrunde gelegt werden. Die Kriterien des Klassifikationssystems gelten für alle psychoaktiven Substanzen und müssen für jede Substanz jeweils einzeln geprüft werden.

Tabelle 1: Darstellung der ICD-10-Kriterien für Alkoholabhängigkeit

ICD-10: Störung durch Alkohol F10.2
1) Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu trinken
2) Kontrollverlust bezüglich Beginn und Ende des Alkoholkonsums und der Trinkmenge
3) Entzugerscheinungen nach Beendigung oder Reduktion des Alkoholkonsums
4) Toleranzentwicklung – größere Mengen Alkohol werden für die gleiche Wirkung benötigt
5) Vernachlässigung sozialer Pflichten
6) Fortgesetzter Konsum, trotz Wissen um die schädliche Wirkung

Das Ausmaß des Konsums ist in den Kriterien nicht erfasst, spielt aber für Alkoholfolgeschäden und Abhängigkeitsentwicklung eine Rolle. Die mittleren Trinkmengen abhängiger Alkoholkonsumenten liegen in Studien typischerweise im Bereich von 200 bis 300 g Alkohol pro Tag, was ca. 5 bis 7 Litern Bier, 2 bis 3 Litern Rotwein oder ca. einem Liter hochprozentiger Alkoholika entspricht.

2.3 Das Konzept des Cravings

Das erste in Tabelle 1 genannte Abhängigkeitskriterium wird auch als Craving bezeichnet. Auch wenn das Konzept des Cravings sehr kontrovers in der Literatur diskutiert wird^{3,4} und keine Einigkeit besteht, wie man Craving am besten erfasst, ist es doch ein sehr wichtiger Aspekt des Suchtverhaltens und der Abhängigkeit.

Die Zahl der Studien zu einem biochemischen Korrelat des Cravings nimmt zu⁵, wobei hier besonders das dopaminerge Belohnungssystem im Mittelpunkt des Interesses steht⁶. Das Belohnungssystem wird als Sitz für die Verstärkung von Benehmen/Angewohnheiten angesehen⁷. Bei einigen Neurotransmittern wird vermutet, dass sie in das Belohnungssystem involviert sind, welches wiederum von vielen psychostimulatorischen Substanzen getriggert wird, wobei Alkohol eine davon ist⁶.

Das Craving wird oft mit drei Fragebögen erfasst und gemessen, die auch in dieser Studie zur Anwendung gekommen sind: dem Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS), einer Visuellen Analog Skala (VAS) und dem Alcohol Urge Questionnaire (AUQ).

2.4. Adipokine

Das Fettgewebe ist ein Gewebe, welches überall im Körper vorkommt. Lange galt Fettgewebe lediglich als Energiespeicher. Über die letzten Jahre konnte jedoch gezeigt werden, dass das Fettgewebe ein endokrines Organ ist, das bioaktive Substanzen in die Blutbahn sezerniert. Diese Adipokine haben einen großen Einfluss auf die unterschiedlichsten Regelkreise des Körpers. Sie beeinflussen unter anderem die Nahrungsaufnahme, die Energiebalance, das Körpergewicht und die Glukosehomöostase⁸. Vertreter dieser Substanzgruppe sind Leptin, Ghrelin, Resistin, Adiponektin und Visfatin^{9,10}.

Seit längerem wird der neuroendokrine Zusammenhang zwischen Appetitregulation und Alkoholverlangen erforscht^{11,12}.

2.4.1 Leptin

Leptin ist ein Zytokin. Es besitzt eine molare Masse von 16000 Dalton und besteht aus 167 Aminosäuren¹³.

Leptin wird überwiegend im weißen Fettgewebe synthetisiert. Noch innerhalb der Fettzellen wird das Prohormon zum aktiven Hormon umgeformt und in die Blutbahn abgegeben¹⁴. Ebenfalls an der Leptinproduktion beteiligt ist das braune Fettgewebe¹⁵, die Mukosa des Magen-Fundus¹⁶ sowie die Plazenta des Uterus¹⁷. Selbst von den Zellen des Amnions während der Schwangerschaft wird Leptin exprimiert, wie Masuzaki et al. 1997 in einer Studie beweisen konnten. Ebenso an der Bildung von Leptin scheinen das Gehirn, sowie die Hypophyse beteiligt zu sein¹⁸.

In letzter Zeit wurde die Forschung bezüglich Leptin, Alkoholerkrankung und Rückfall verstärkt, nachdem herausgefunden wurde, dass erhöhte Leptinspiegel und Craving bei Alkoholerkrankten assoziiert zu sein scheinen. Kiefer et al untersuchten dazu in einer Studie von 2001 78 alkoholranke Patienten (64 männliche und 14 weibliche Patienten) in der Phase des akuten Entzuges (Entzug 1). Craving wurde mittels VAS und OCDS gemessen. Die Forscher fanden heraus, dass Leptin und das mit Hilfe der VAS ermittelte Craving, in einer frühen Phase des Entzuges positiv miteinander korrelieren. Der Leptinspiegel nahm

signifikant vom ersten bis zum 14. Tag ab und zeigte sich gegenüber der gesunden Kontrollgruppe insgesamt erhöht. Kiefer et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Leptin einen Craving-modulierenden Effekt in der Phase des akuten Entzuges haben könnte¹⁹.

Manzoros et al. (1998) kam in einer Untersuchung von gesunden Männern zu einem ähnlichen Ergebnis²⁰. Hierbei zeigte sich, dass Leptin positiv mit Fettleibigkeit und Alkoholkonsum korreliert. Andere Forscher wie Donahue et al. 1999 und Hiney et al. 1999 hingegen fanden keine solche Assoziation^{21,22}.

Wurst et al. fanden in einer Studie von 2003 heraus, dass sich die Leptinspiegel von abstinent gebliebenen alkoholkranken Patienten nicht von den Spiegeln entgifteter Patienten unterscheiden. Hierzu untersuchten die Forscher die Leptinspiegel von 18 intoxikierten Patienten (16 männliche und 2 weibliche) erstmalig am Tag der Aufnahme sowie am 7. Tag nach der Entgiftung und verglichen sie mit einer gesunden Kontrollgruppe aus 18 Personen. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Leptinspiegel am ersten Tag mit denen am 7. Tag und mit den Leptinspiegeln der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden und das somit die Hypothese, Leptin sei ein Alkoholmarker, nicht zu stützen sei²³.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Ergebnis von Santolaria et al. aus dem Jahr 2003. Diese untersuchten 79 männliche alkoholabhängige Patienten hinsichtlich des Leptinspiegels, des Ernährungsstatus, der Akute Phase Reaktion, gonadotroper Hormone und der Intensität und Dauer des Alkoholmissbrauchs, Nikotinabusus und Leberzirrhose. Die Forscher dieser Studie kamen zu dem Schluss, dass der gemessene Leptinspiegel bei den untersuchten alkoholkranken Patienten signifikant unter dem Leptinspiegel der untersuchten Kontrollgruppe liegt ($P < 0,0001$)²⁴.

In einer Studie aus dem Jahr 2005 untersuchten Kiefer et al. die Hypothese, ob die Leptin-Plasmakonzentration bei abstinenten alkoholkranken Patienten während einer medikamentösen Behandlung mit Naltrexon vs. Acamprosat mit der Dauer der Abstinenz oder dem Craving nach Alkohol assoziiert ist. Hierzu untersuchten die Forscher in einer doppelblind- und plazebokontrollierten Studie 160 alkoholranke Patienten in der frühen Phase der Abstinenz und verglichen die Präventionsbehandlung mit Naltrexon gegen Acamprosat und gegen Naltrexon plus Acamprosat. Während der Behandlung mit einem Plazebo wurden gestiegene Leptinplasmakonzentrationen festgestellt, wohingegen bei der kombinierten Behandlung mit Naltrexon und Acamprosat der Leptinspiegel signifikant abfiel. Der Plasmaleptinspiegel korrelierte umgekehrt mit der Dauer der Abstinenz und teilweise mit den erhobenen Craving Scores. Kiefer et al. konnten in dieser Studie erstmals den Beweis für einen Zusammenhang von erhöhten Leptin Plasma Konzentrationen und Rückfall erbringen. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion zwischen pharmakologischen Anticraving Behandlungen, der Leptin-Plasma-Konzentration und der Abstinenzdauer²⁵.

Kraus et al. (2004) fanden heraus, dass der Plasmaleptinspiegel mit der Craving Intensität bei Frauen assoziiert ist²⁶. Kraus et al. kritisierten an den bisherigen Studien, dass sich lediglich bei den visuellen Analog Skalen signifikante Korrelationen des Cravings mit Leptin ergaben. Keine Korrelationen gäbe es bei dem gut validierten Obsessive Compulsiv Drinking Scale (OCDS) Fragenbogen. In der Studie von Kraus et al. wurden 102 alkoholabhängige Patienten (23 Frauen und 79 Männer) während des Entzugs am Tag 0 (Aufnahme), am Tag 1, 2 und an den Tagen 7 bis 10 also in einer frühen Phase der Abstinenz untersucht. Kraus et al. fanden heraus, dass der Leptinplasmaspiegel während des Alkoholentzuges ansteigt, während die Craving Rate abfällt. Dieses zeigte sich allerdings nur bei den Frauen als signifikant. Der Plasmaleptinspiegel korreliert mit dem Craving am Tag 0 des Entzuges im OCDS bei Frauen. Weder bei Männern noch bei der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Ergebnisse. Die Forscher nahmen an, dass der Plasmaleptinspiegel während des Entzuges Schwankungen unterliegt, und dass es geschlechtsspezifische Unterschiede im neurobiologischen Modell des Cravings geben könnte.

2.4.1.1 Leptin und die hypothalamisch-hypophysäre-Nebennierenrindenachse (HHNA)

Fettleibigkeit ist oft assoziiert mit einem gesteigerten Cortisol-Spiegel oder mit einer Überreagibilität der hypothalamisch-hypophysären-Nebennierenrindenachse (HHNA). Es zeigte sich, dass Glukokortikoide einen stimulierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme, sowie auf das Körpergewicht haben. Sie haben einen wichtigen Effekt auf das zentrale Nervensystem. Sie stimulieren anabol wirkende Hormone, wie Neuropeptid Y (NPY) und hemmen katabol wirkende Hormone wie Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) und das alpha- melanocyte-stimulating Hormon (alpha-MSH)²⁷. Die Autoren stellten in dieser Studie die Frage, ob diese Effekte möglicherweise durch Leptin moduliert werden.

Leptin und Cortisol stehen bei Menschen in enger Beziehung zueinander^{28,29,30}. Leptin kann die HHN-Achse auf zwei Wegen beeinflussen. Es wirkt zentral auf den Spiegel des hypophysiotropen CRH und peripher auf den Cortisolspiegel. Zentral unterdrückt Leptin die HPA-Achse. In Versuchen mit nüchternen Nagetieren mit reduzierten Plasmaleptinspiegeln, konnte ein gesteigertes Plasmakortikosteron, sowie ein gesteigertes Adrenocortikosteron Hormon (ACTH) festgestellt werden. Die Steigerung der Hormone ließ sich jeweils durch Leptin abschwächen^{31,32}. Die Hypercortisolämie Leptin defizienter ob/ob- Mäuse ist ebenfalls reversibel durch eine Leptinbehandlung^{33,31}.

Der Mechanismus dieser HHNA-Suppression liegt wahrscheinlich auf der hypothalamischen Ebene. In invitro Versuchen zeigte sich, dass Leptin die Freisetzung von CRH durch Hypoglykämie in isolierten hypothalamischen Neuronen hemmt. An isolierten Pituitzellen verändert es allerdings nicht die Ausschüttung von ACTH³⁴. Darüber hinaus könnte Leptin die HHN-Achse über NPY hemmen, welches normalerweise die HHN-Achse aktiviert.

Im menschlichen Organismus lässt sich die Leptin Sekretion durch die Verabreichung von Glukokortikoid steigern, obwohl eine akute Stimulation der cortikotrophen Achse zu keiner signifikanten Steigerung des Leptinspiegels führt^{35,30}. Die Autoren vermuten, dass eine chronische Hypersekretion von Cortisol einerseits eine Hyperleptinämie und andererseits eine Leptin Resistenz in fettleibigen Patienten verursachen kann³⁶.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der hemmende Effekt von Leptin auf die Cortisol Sekretion durch die Nebenniere auf der einen Seite und der potente stimulatorische Effekt der Glukokortikoide auf die Leptin Expression auf der anderen Seite die Existenz eines negativen feedback- Mechanismus zwischen Leptin und Glukokortikoiden vermuten lassen. Darüber hinaus wird angenommen, dass Glukokortikoide einen inhibitorischen Effekt auf die zentrale Aktion von Leptin haben könnte³⁷.

Von Alkohol ist bekannt, dass er die Plasma Konzentration der Neuropeptide moduliert. Neuere Erkenntnisse lassen die Vermutung zu, dass das endokrine System nicht nur passiv auf die Aufnahme von Alkohol reagiert, sondern im Gegenzug auch aktiv das Trinkverhalten beeinflusst. Die meisten Daten lassen die Vermutung zu, dass die HHN-Achse zusammen mit einem niedrigen CRH-Spiegel die Cravingintensität steigert, und somit vermutlich die Rückfallrate nach der Entgiftung ebenfalls steigt³⁸. Kiefer et al. vermuten in dieser Studie weiterhin, dass Leptin, Beta-Endorphin und Atrial natriuretic peptide (ANP), die indirekt das HPA-System regulieren, ebenfalls die Intensität von Craving modulieren können.

Chronischer Alkoholkonsum ist assoziiert mit Veränderungen in der Regulation der HHN-Achse. So zeigen intoxikierte alkoholabhängige Patienten eine trägere Antwort des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) auf verschiedene intervenierende Stressoren^{39,40}. Während des Entzugs konnte ein Anstieg des Cortisols und des ACTH Spiegels beobachtet werden^{41,42,43}. Dieses zeigte sich insbesondere bei Patienten mit einer Depression als Komorbidität⁴⁴.

Es dauert zwei bis sechs Wochen nach dem letzten Alkoholkonsum bis sich die Cortisol Werte im Plasma, Speichel und Urin normalisieren, wobei die Cortisol Antwort auf Stress weiterhin träge bleibt^{45,46}. In einem Zeitraum von 12 Wochen normalisieren sich die HHNA-Parameter weiter, jedoch unvollständig⁴⁷. Einhergehend mit einer Normalisierung der ACTH und der Cortisol Antwort sinkt das Risiko eines Rückfalls mit zunehmender Abstinenzdauer⁴⁸. In der Annahme, dass diese beiden Phänomene zusammenhängen, kamen Junghanns et al.

2001 zu dem Ergebnis, dass Zusammenhänge zwischen einer HHN-Achsen-Hyporeagibilität auf Stressoren und einem erhöhten Rückfallrisiko bestehen⁴⁹.

2.4.2 Ghrelin

Ghrelin ist ein natürlicher Ligand des GHS-Rezeptor und wurde erstmals 1999 von Kojima et al. aus Zellen der Magenschleimhaut von Ratten extrahiert⁵⁰. Ghrelin ist ein Peptid bestehend aus 28 Aminosäuren mit einer acetylierten Octanyl-Gruppe an der dritten Aminosäure Serin (=oc-Ghrelin). Die Seitengruppe ist außergewöhnlich und bis jetzt einzigartig unter den endogenen Peptiden. Sie ist entscheidend für dessen biologische Aktivität. Zudem wurde ein zweites Ghrelinpeptid ohne acetylierte Seitengruppe entdeckt (=des-Ghrelin), dessen Funktion noch nicht geklärt ist, obwohl es in größeren Mengen als das oc-Ghrelin im Blut zirkuliert⁵¹.

Cowley et al. konnten die Existenz von ghrelinproduzierenden Zellen im Nucleus arcuatus, sowie am Nucleus paraventricularis, ventromedialis, dorsomediales der Hypophyse und in der Nähe des dritten Ventrikels nachweisen⁵². Die Ghrelinproduktion findet vorwiegend in der Mukosa des Magens, aber auch im Hoden, der Plazenta, der Niere, dem Darm, Lymphozyten, Pankreas und Schilddrüse statt^{38,50}. Die Autoren vermuten, dass Ghrelin einen Einfluss auf die zentrale Regulation des energetischen Gleichgewichtes hat, da sich die ghrelinproduzierenden Strukturen des ZNS in unmittelbarer Nähe zu anderen, das energetische Gleichgewicht beeinflussende Zellen des ZNS befinden, wie zum Beispiel NPY oder Orexin. Des Weiteren finden sich in diesem Bereich Strukturen, die den Tag-Nacht-Rhythmus beeinflussen, sodass auch hier eine mögliche Einflussnahme von Ghrelin vermutet wird.

Des Weiteren wird die Ghrelin-Sekretion durch Änderungen der energetischen Balance und des Kohlenhydrat-Stoffwechsels beeinflusst. Es ist in den Langerhansschen Inseln nachweisbar und beeinflusst die Regulation der Insulinsekretion^{53,54}. Es spielt eine große Rolle in der Nahrungsaufnahme. Vor der Nahrungsaufnahme steigt der Ghrelin-Spiegel an, während er nach der Nahrungsaufnahme wieder abfällt. Bei Ess-Störungen spiegelt der Ghrelin-Spiegel das Essverhalten wieder: durch Gewichtsabnahme nimmt der Ghrelin-Spiegel im Plasma zu^{55,56}, während er durch Nahrungsaufnahme, Glukose-Zufuhr oder bei Adipositas abnimmt⁵¹.

Ghrelin als ein orexigen wirkender Faktor wirkt möglicherweise als Gegenspieler zu dem anorexigen wirkenden Leptin in der Regulation des Energiehaushaltes, also der Nahrungsaufnahme und Fettverwertung⁵⁶. Dem steht eine andere Studie von Cowley et al.⁵² gegenüber. Hierbei konnten die Forscher zeigen, dass die GH-sekretagoge Wirksamkeit von Ghrelin nicht im Zusammenhang mit einem stimulatorischen Effekt auf den Appetit und die Gewichtszunahme steht.

In den vergangenen Jahren mehrten sich die Hinweise, dass Ghrelin und süchtiges Verhalten in Relation zueinander stehen^{57,58,59,60}.

In einer Studie von Kim et al. 2005 verglichen die Forscher den Nüchtern-Ghrelinwert von 47 männlichen alkoholkranken Patienten nach einer Abstinenzzeit von 30 Tagen, mit dem Ghrelinwert einer Kontrollgruppe, bestehend aus 50 gesunden Männern. Hierbei fanden die Forscher einen höheren Ghrelinspiegel in abstinenten Alkoholikern als in den gesunden Kontrollen ($P=0,03$). Des Weiteren fanden Kim et al. eine positive Korrelation zwischen dem Ghrelinspiegel und der Abstinenzdauer sowie eine negative Korrelation zwischen dem Ghrelinspiegel und dem täglichen Alkoholkonsum vor der Entgiftung. Die Forscher kamen zu der Vermutung, dass die Ghrelin-Sekretion in einem ursächlichen Zusammenhang zur Alkoholabhängigkeit und der Abstinenz stehen könnte⁶¹.

Eine weitere Arbeit von Kraus et al. untersuchte den Einfluss von Ghrelin auf Craving und Rückfall⁵⁷. In dieser Arbeit wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. In Gruppe A wurden die noch intoxikierten Patienten zusammengefasst ($n=97$), Gruppe B stellte die entgifteten Patienten, die 24 bis 72 Stunden zuvor das Trinken einstellten. Der Ghrelinspiegel und das Craving wurden an den Tagen 0, 1, 2 und 7(-10) gemessen. Das Ergebnis zeigte, dass der Ghrelinspiegel von allen alkoholkranken Patienten signifikant höher lag, als bei der gesunden Kontrollgruppe. Darüber hinaus stieg der Ghrelinspiegel bei den Alkoholkranken in der frühen Abstinenzphase verglichen mit den intoxikierten Patienten weiter an. Allerdings zeigten sich in dieser Studie keine Korrelationen zwischen dem Ghrelinspiegel im Plasma und dem Craving.

2.4.3 Resistin

Resistin, auch als Adipocyt Secreted Faktor (ADSF)⁶² oder Found in Inflammatory Zone 3 (FIZZ 3)⁶³ bezeichnet, ist ein cysteinreiches Dimer bestehend aus 94 Aminosäuren, welches fast ausschließlich vom weißen Fettgewebe produziert wird⁶⁴. Resistin ist ein 20 kD großes adipozytäres Signalmolekül⁶² und wird zu einer Gruppe von Proteinen gezählt, die bei Mäusen zudem auch Resistin-Like Molecules (RELMs) und FIZZ Proteine umfasst⁶³, wobei

nur das Resistin von Adipozyten produziert wird. Die Funktion von Resistin ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass es in der Resistenzentstehung von Insulin und bei der Differenzierung von Adipozyten eine Rolle spielt^{62,64}. In ob/ob- (fehlende Leptinsynthese) und db/db- (Leptinrezeptordefekt), sowie bei Adipositas konnten erhöhte Leptinkonzentrationen festgestellt werden⁶². Veränderungen des BMI korrelierten dabei mit Veränderungen des Resistinspiegels im Plasma⁶⁵. Eine Studie beschreibt eine reduzierte Resistinexpression im Fettgewebe von adipösen und insulinresistenten Mäusen⁶⁶. Des Weiteren wird Resistin eine Bedeutung bei Entzündungsreaktionen⁶³, sowie bei der Differenzierung der Monozyten-Makrophagenreaktion zugeschrieben^{67,68}.

Bislang gibt es nur wenige Studien, die die Wechselwirkung von Alkohol und Resistin untersuchen. Chen und Nyombra haben im Jahr 2003 eine erhöhte mRNA für Resistin sowie erhöhte Resistinspiegel in Ratten nach pränataler Alkoholexposition gefunden⁶⁹. Die Forscher konnten eine erhöhte Resistin Expression in hypoinsulämischen neugeborenen Ratten beweisen, die während der Schwangerschaft Alkoholeinflüssen ausgesetzt waren.

Auch die Forscher Pradova und Fickova beschäftigten sich in mehreren Studien mit dem Thema Adipokine, insbesondere mit Resistin und Alkohol. Sie verabreichten Ratten über 28 Tage Alkohol und verglichen diese mit einer Gruppe Ratten, die keinen Alkohol bekam. Die Forscher stellten eine niedrigere Nahrungsaufnahme, geringeres Körpergewicht und kleinere Adipozyten bei der Gruppe der alkoholexponierten Ratten fest. Darüber hinaus konnten sie aufzeigen, dass der Resistin- und der Glukosespiegel signifikant gestiegen war. Der Insulinspiegel zeigte sich hingegen unverändert^{70,71}.

Zudem konnte Resistin als ein hochwertiger Marker zur Diagnosefindung der Leberzirrhose ausgemacht werden⁷².

Resistin mRNA in Mäusen wurde nicht nur im Fettgewebe, sondern zusätzlich auch im Gehirn und in der Hypophyse gefunden⁷³, wo es einen Einfluss auf Craving, die HPA-Achsen-Funktion und Rückfallrisiko haben könnte.

In einer Studie von 2008 untersuchten Hillemacher et al. den Zusammenhang der Adipokine Adiponektin und Resistin bei alkoholabhängigen Patienten⁷⁴. Dazu untersuchten sie 88 Patienten zu Beginn einer Alkoholentgiftungstherapie und nach einer Woche der Behandlung und verglichen sie mit 89 gesunden Kontrollprobanden. Die Adipokine wurden, vergleichbar mit der vorliegenden Studie, mittels ELISA bestimmt. Der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (siehe unten) zum einschätzen des Ausmaßes des Cravings wurde erhoben. Die Forscher stellten fest, dass die Adiponektin und Resistin-Serum-Levels zu beiden gemessenen Zeitpunkten, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, signifikant erhöht waren. Im Verlauf der Therapie fiel der Adiponektinspiegel signifikant ab, während der Resistinspiegel leicht anstieg. Zudem zeigte sich, dass Adiponektin, nicht aber Resistin mit den erhobenen Craving-Skalen korrelierte. Die Forscher konnten mit dieser Studie einen

ersten Beweis für eine Modifizierung der untersuchten Adipokine während einer Alkoholentzugsbehandlung erbringen. Zudem hielten sie einen Einfluss von Adiponektin auf Craving, eventuell über hypothalamische Schaltkreise für möglich.

2.4.4 Adiponektin

Adiponektin ist ein ca. 30kDa schweres Protein bestehend aus 247 Aminosäuren, dessen Anteil an Serumproteinen ca. 0.01% umfasst⁷⁵. Synthetisiert wird Adiponektin hauptsächlich von Adipozyten, in geringerem Maße auch von Muskelzellen und Leberzellen. IGF-1 ist bislang der einzige bekannte natürliche Induktor von Adiponektin. Im Plasma bildet Adiponektin mit anderen Komplexen ein hochmolekulares Multimer, das für dessen Funktion ausschlaggebend ist. Es besteht eine Strukturhomologie zu TNF α und zu den Kollagenen 8 und 10⁷⁶. Bisher konnten zwei verschiedene Rezeptoren identifiziert werden. Beide Rezeptoren werden im Körper ubiquitär exprimiert, wobei sie unterschiedlich im Körper verteilt sind. Der Adiponektin Rezeptor 1 (AdipoR1) wird besonders im Muskel, der Adiponektin Rezeptor 2 (Adipo R2) überwiegend in der Leber exprimiert⁷⁷. Die Bedeutung von Adiponektin auf den menschlichen Körper ist bislang noch nicht hinreichend geklärt. Erste Studien zeigten, dass Adiponektin die hepatische Glukoneogenese und die Lipolyse supprimiert, und es somit die Aufnahme von Glukose in den Skelettmuskel und die Fettsäureoxidation steigert^{78,79,80}. Zudem wirkt Adiponektin antiinflammatorisch und gefäßprotektiv^{81,82}, was eine Bedeutung bei der Entstehung von Arteriosklerose⁸³ und zur Risikoabschätzung von Koronarerkrankungen haben kann⁸⁴.

Sierksma et al. (2004) untersuchten in einer Studie den Einfluss von moderatem Alkoholkonsum zum Abendessen bei gesunden Männern mittleren Alters. Die Forscher konnten ein signifikantes Ansteigen des Plasma- Adiponektins ohne Ansteigen des TNF- α feststellen⁸⁵.

Einen Beweis, dass Alkohol den inhibitorischen Effekt von TNF- α an der Adiponektin-Produktion durch Erhöhung der TNF- α Plasma Konzentration moduliert, erbrachten Stejeskal et al. 2005. Bei Alkoholikern, die an einer Lebersteatosis erkrankt waren, zeigte sich gleichzeitig eine positive Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration und TNF- α . Diese Korrelationen wurden bei abstinenten Kontrollpersonen nicht gefunden⁸⁶. Beulens et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2006 demonstrieren, dass in gesunden Männern mittleren Alters nach 28 Tagen täglichen Alkoholkonsums von 450 ml Rotwein die Plasma Adiponektin Konzentration signifikant ansteigt ($p < 0,01$), verglichen mit einer Gruppe, die alkoholfreien Rotwein bekam⁸⁷.

In einem placebo-kontrollierten Tierversuch, in welchem Ratten 6%ige Alkohollösung in Wasser erhielten, konnte ein signifikant gesteigener Adiponektin-Plasma Level und eine

gestiegene Adiponektin Genexpression in den Fettzellen der Nebenhoden festgestellt werden⁸⁸.

Auf der anderen Seite beschrieben Avogaro et al. (2003), dass moderate Alkoholmengen weder die Plasma-Konzentrationen von Adiponektin noch von TNF- α beeinflussen⁸⁹.

Dagegen steht wiederum eine Studie von Xu et al. (2003), worin signifikant reduzierte Adiponektin-Plasma Konzentrationen bei Mäusen mit einem chronischen Alkoholkonsum festgestellt wurden. Diese Reduktion könnte eventuell verantwortlich für alkoholinduzierte Leberschäden sein⁹⁰.

Zusammenfassend ergeben sich also Hinweise, dass die Adipokine Ghrelin, Adiponektin, Leptin und Resistin im Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit eine kausale oder modulierende Rolle spielen könnten. In dieser Studie interessierte dabei besonders der Zusammenhang von Craving und Rückfall in der frühen Abstinenz.

2.5 Abstinenz und Rückfall

Alkoholabhängigkeit ist eine Störung, die durch wiederholte Versuche Abstinenz zu erreichen und wiederkehrende Rückfälle in alte Trinkmuster gekennzeichnet ist. Neben der Befragung gibt es verschiedene objektive Verfahren einen Rückfall zu diagnostizieren. Hierzu gehört die Bestimmung des Atemalkoholspiegels. Auch lässt sich ein Rückfall nach Abstinenz über sich verändernde Alkoholmarker erfassen: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), dem mittleren korpuskulären Volumen der Erythrozyten (MCV) und Gamma-Glutamyl-Transaminase (GGT). Um den Alkoholkonsum der letzten Wochen des Patienten beurteilen zu können, wird neuerdings auch das Carbohydrat-defiziente Transferrin (CDT) bestimmt^{91,92}. Die genannten Alkoholmarker sprechen jedoch allesamt erst nach ca. zwei Wochen höheren Alkoholkonsums an, sind also nicht sensitiv genug für einen kurzzeitigen bzw. einen erst kurz zurückliegenden Rückfall⁹³.

In dieser Arbeit wurde deshalb ergänzend Ethylglucuronid (EtG) als Alkoholmarker bestimmt, um besser objektivierbare Daten zu den Abstinenzaussagen der untersuchten Patienten zu erhalten und um zu überprüfen, ob über diese zusätzliche Bestimmung die Zahl der frühen Rückfälle zuverlässiger erfasst werden kann.

EtG ist ein sehr hydrophiler und schwer flüchtiges Phase-II-Metabolit, der aus der Reaktion von Ethanol mit aktivierter Glucuronsäure hepatisch entsteht und renal eliminiert wird. Diese Reaktion beschreibt einen Nebenweg des Alkoholabbaus im menschlichen Körper und macht lediglich 0,5% der gesamten Alkoholelimination aus. EtG stellt einen Alkoholkonsummarker dar, der bei Alkoholikern noch bis zu 80 h nach Beginn einer

Alkoholentzugstherapie, also nach der vollständigen Elimination des Ethanols aus dem Körper nachgewiesen werden kann^{94,95}.

2.6 Zielsetzung der Arbeit, Hypothesen

In der vorliegenden Arbeit wird im Wesentlichen die frühe Zeit nach dem körperlichen Entzug untersucht und der Frage nachgegangen, ob Leptin, Ghrelin, Resistin und Adiponektin als Adipokine auch in dieser Phase der Abstinenz in Bezug zu Alkoholverlangen stehen und ob daneben ein prognostischer Zusammenhang zu einem frühen Rückfall hergestellt werden kann.

Bisherige Studien untersuchten vor allem den Einfluss von Adipokinen auf das Craving in der Phase der Intoxikation. Korrelationen ergaben sich hierbei lediglich in der Visuellen Analog Skala. Andere, gut validierte Craving Skalen, zeigten keine Korrelationen. Möglicherweise ist das Craving in einer sehr frühen Phase der Abstinenz ein Ausdruck von Entzugszeichen oder Ausdruck einer konditionierten Trinkreaktion. Möglicherweise entspricht ein später auftretendes Craving einer veränderten hormonellen Konstellation und ist eher mit Rückfall assoziiert als ein früher auftretendes Craving. Der Zusammenhang von Adipokinen und Rückfall ist dagegen noch gar nicht untersucht worden. Unter der Annahme, Adipokine könnten also in der frühen Abstinenz eine kausale oder modulierende Rolle, insbesondere im Zusammenhang mit Craving und Rückfall spielen, wurden folgende Hypothesen für diese Studie abgeleitet:

1. Der positive Zusammenhang zwischen Leptin und Craving, wie er von Kiefer et al. 2001¹⁹ gefunden wurde, besteht auch noch nach Abschluss der körperlichen Entgiftung.
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Leptin und einem frühen Rückfall dergestalt, dass die bei Katamnese nach sechs Wochen rückfälligen Alkoholabhängigen sich während des stationären Aufenthaltes in den Leptinwerten von den Patienten, die nach sechs Wochen abstinent sind, unterscheiden.
3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Ghrelin und Alkoholabhängigkeit.
4. Es gibt einen Zusammenhang zwischen Ghrelin und Craving in der frühen Abstinenz.
5. Es gibt einen Zusammenhang zwischen Resistin und Craving.
6. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Resistin und Rückfall.
7. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Adiponektin und Alkoholabhängigkeit.

8. Die Adiponektinwerte der alkoholabhängigen Patienten, gemessen in der frühen Phase der Abstinenz, unterscheiden sich von den Werten der gesunden Kontrollgruppe.
9. Es gibt einen Zusammenhang zwischen den einzelnen untersuchten Adipokinen und dem Rückfallrisiko in den ersten 6 Wochen.
10. Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede bei einzelnen Adipokinen.
11. Die Bestimmung von Ethylglukuronid erhöht die Anzahl der nachgewiesenen Rückfälle.

3. Material und Methoden

3.1 Ein - und Ausschlusskriterien

Die Studie begann nach einem positiven Votum durch die Ethikkommission. Der Studieneinschluss erfolgte, nachdem die Teilnehmer über die Studieninhalte aufgeklärt wurden und schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte nach dem Abschluss der Untersuchung der Patientengruppe. Rekrutiert wurden freiwillige Probanden v.a. Mitarbeiter der Universität Lübeck und Feuerwehrmänner der Leitstelle 2 Lübeck. Zum Ausschluss eines gefährlichen Alkoholkonsums oder dem Vorhandenseins eines Alkoholabusus, beantworteten die gesunden Kontrollprobanden zunächst den Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT), einen Fragebogen, der zur Früherkennung eines missbräuchlichen oder gefährlichen Alkoholkonsums verwendet werden kann.

In die Studie eingeschlossen werden nach ICD-10 Kriterien diagnostizierte, alkoholabhängige Patienten im Alter bis 60 Jahren, ohne Zweiterkrankungen, die die akute Entgiftung (Entzug 1) abgeschlossen haben und zur Sicherung der Abstinenz eine anschließende, dreiwöchige Motivationstherapie durchlaufen.

Einschlusskriterien sind neben der Alkoholerkrankung, ein Lebensalter unter 60 Jahren, sowie ein Body - Maß - Index von unter 35. Als Ausschlusskriterien gelten psychiatrische und somatische Zweiterkrankungen.

3.2 Procedere

Das Procedere am Patienten umfasste eine Blutabnahme von 20 ml in Serum - Monovetten eine Urinprobe zum Ethylglucoronidnachweis und zum Ausschluss eventueller psychiatrischer Nebenerkrankungen verschiedene Fragebögen.

Die erste Blutabnahme (T1) erfolgte bei jedem Patienten morgens zwischen 6.00 und 7.30 Uhr am nüchternen und noch ruhenden Patienten am ersten Tag des Entzugs 2. Anschließend wurde das Blut mit 3500 U/min zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -30 C° eingefroren.

Nach der Blutabnahme wurde der Patient gemessen und gewogen.

Dieses Procedere wurde am ersten bis zweiten Tag nach Aufnahme zur Motivationstherapie durchgeführt und am vorletzten bis letzten Tag der Therapie wiederholt.

Bei Entlassung des Patienten aus der Motivationstherapie wurden zwei Katamnese Termine im Abstand zum Entlassungstag von drei und sechs Wochen vereinbart.

Die Katamnese - Termine beinhalteten eine Befragung zum Alkoholkonsum seit der Entlassung aus der Motivationstherapie und eine Atemalkoholkontrolle. Diejenigen, die einen Alkoholrückfall verneinten, wurden ergänzend um eine Urinprobe gebeten. Wer nicht zum Katamnesetermin erschien, wurde als rückfällig gewertet. Die Zeitpunkte der hier berücksichtigten Katamnese waren drei und sechs Wochen nach Entlassung aus der stationären Behandlung.

3.3 Quantitative Leptinbestimmung durch Radioimmunoassay (RIA)

Durch Punktion der V. mediana cubiti wurden 18 ml Blut in zwei Serumröhrchen der Firma Sarstedt® gewonnen. Spätestens eine Stunde nach der Blutabnahme wurden die Serum-Röhrchen 10 Minuten bei 4°C und 3500 Umdrehungen zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und bei -30°C im Institut für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität aufbewahrt.

In dieser Studie wurde die Leptin-Konzentration des Serums mittels eines kompetitiven Radioimmunoassays der Firma MEDIAGNOST mbH ermittelt (Human-Leptin-RIA-Standard). Durchgeführt wurden die Leptinbestimmungen von Fachkräften des Labors der klinischen Chemie von Prof. Dr. Petersen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Zur Bestimmung der Leptin-Konzentration im Serum konkurriert das Leptin des Probanden bzw. das Leptin aus acht vorgegebenen Standards mit einer Konzentration von 0 bis 16 ng/ml mit radioaktiv markiertem Leptin (Jod 125) um die Antigenbindungsstelle an Kaninchen IgG. Eine hohe Konzentration von Leptin im Probanden-Serum verdrängt das J-125-markierte Leptin von den Antigen-Bindungsstellen des Antikörpers. Nach einer Inkubationszeit von 8 bis 15 Stunden bei Raumtemperatur wurden ein zweiter Antikörper, ein Anti-Kaninchen-Immunglobulin (Anti-Kaninchen-IgG), sowie ein Präzitationsreagenz dazugegeben. Danach erfolgte eine erneute Inkubation bei 2-4°C. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Proben bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 20 Minuten zentrifugiert und im Anschluss der nicht gebundene Tracerteil durch Dekantieren entfernt. Die radioaktive Aktivität der Komplexe wird in einem Gamma-Zähler ermittelt.

Die Proben Nr.3 und 4 enthielten das nicht spezifisch bindende Kaninchenglobulin. Bei der Auswertung dieser beiden Proben wurde die mittlere Impulsrate von der mittleren Impulsrate der einzelnen Teströhrchen subtrahiert. Dieser Wert wurde auf die mittlere Impulsrate des Nullstandards bezogen und in Prozent angegeben. Eine Standardkurve wird semilogarithmisch erstellt, wobei die Leptinkonzentration logarithmisch auf die Abszisse, sowie die errechneten linearen Prozentwerten auf die Ordinate aufgetragen wurden. Somit konnte der Leptingehalt der Proben direkt abgelesen werden.

3.4 Quantitative Ghrelinbestimmung durch Radioimmunoassay (RIA)

Zur Bestimmung von humanem Ghrelin mittels Radioimmunoassay wird ein polyklonaler Antikörper mit hoher spezifischer Affinität für Ghrelin verwandt. Ghrelin wird somit quantitativ bestimmt.

Wie bereits oben beschrieben besteht das Prinzip des kompetitiven Radioimmunoassays darin, dass das zu messenden Hormon in einer Plasmaprobe mit radioaktiv markierten Molekülen (Tracer) um die Bindungsstellen an spezifischen Antikörpern konkurriert. Dieser Antikörper zeigt zudem eine Kreuzreaktivität mit Kaninchen-, Katze-, Huhn-, Ziegen-, Schaf-, Ratten-, Pferd-, Esel-, Schwein-, Hund-, Maus- Meerschweinchen- und Hamster-Ghrelin. Eine Kreuzreaktivität mit anderen Proteinen (z.B. Insulin) konnte nicht gefunden werden.

Die in dieser Studie verwandten Standards wurden aus rekombinantem Ghrelin hergestellt, der 125 I-Tracer aus einem C-terminalen Peptid (AS 15-28) mit vorsynthetisiertem Tyrosin.

Die analytische Sensitivität des Tests beträgt 0,04 ng/ml (circa 10 pmol/l). Die Intraassay-Variation liegt unter 5%. Die Interassay-Variation von 7,6% wird nicht überstiegen. Die Wiederfindung von rekombinantem Ghrelin in mehreren human Seren betrug im Mittel 97% der theoretisch zu erwartenden Menge.

3.5 Quantitative Resistinbestimmung durch Enzymimmunoassay (ELISA)

Resistin im Serum wurde mit einem Enzymimmunoassay Kit E50 der Firma Mediagnost Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika mbH, Reutlingen, Deutschland bestimmt.

Der Enzymimmunoassay zur Bestimmung von humanem Resistin E50 ist ein so genannter Sandwich-Assay. Verwendet wird ein spezifisches, hochaffines polyklonales Kaninchen Antiserum.

An einer Mikrotiterplatte ist Antiserum gekoppelt, welches quantitativ das Resistin aus der Probe anbindet. Im nächsten Schritt bindet biotinyliertes Antiserum am Resistin an, wodurch sich wiederum ein Streptavidin-Peroxidase-Enzymkonjugat hochspezifisch am Biotin des Antiserums binden kann. In einer abschließenden Substratreaktion kann dieses den Farbumschlag quantitativ, also abhängig vom Resistengehalt der Proben, katalysieren.

Die für die Studie verwandten Standards bestehen aus rekombinanten humanen Resistin-Dimeren in verschiedenen Konzentrationen.

Zwecks Testung der Wiederfindung und Verdünnungslinearität wurden mehrere Humansenen mit rekombinantem human Resistin versetzt. Durchschnittlich 95% der theoretisch zu erwarteten Menge wurde wieder gefunden. Die analytische Sensitivität des Assays beträgt 0,006 ng/ml. Die Inter- und Intra-assay Variationskoeffizienten sind kleiner als 6,8% bzw. 5%.

3.6 Quantitative Adiponektinbestimmung durch Enzymimmunoassay (ELISA)

Adiponektin im Serum wurde ebenfalls mit einem Enzymimmunoassay Kit E09 der Firma Mediagnost Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika mbH , Reutlingen, Deutschland bestimmt.

Das Verfahren zur Adiponektinbestimmung durch ELISA entspricht in der Vorgehensweise dem oben beschriebenen Verfahren zur Resistinbestimmung.

Die Standards des ELISA E09 bestehen aus nativem Adiponectin in mehreren Konzentrationen. Ein Standard des Enzymimmunoassay Kit E50 enthält die Konzentrationen 1, 10, 30, 70 und 100 ng/ml.

Die analytische Sensitivität des ELISA beträgt $\leq 0,6$ ng/ml.

Ebenfalls zur Testung der Wiederfindung und Verdünnungslinearität wurden mehrere Humansenen mit rekombinantem Adiponektin versetzt, wobei hier die Wiederfindung der

theoretisch zu erwarteten Menge durchschnittlich bei 100% lag. Die Linearität von Serenverdünnung ist bei dem verwendeten ELISA über weite Bereiche gegeben.

3.7 Bestimmung des Ethylglukuronid (EtG) durch LC-MS/MS

Die LC-MS/MS Messmethode zur Bestimmung von EtG ist die Hintereinanderschaltung oder Kopplung von High Performance Liquid Chromatography (HPLC) und Tandem-Massenspektrometrie. Um komplexe Gemische massenspektrometrisch analysieren zu können, ist eine Auftrennung in Einzelkomponenten notwendig, um der Überlagerung durch die Spektren der einzelnen Moleküle zu entgehen.

Mit der HPLC Methode lassen sich Substanzen mit hoher Trennschärfe voneinander trennen⁹⁶. Eine bestimmte Flüssigkeit funktioniert als mobile Phase, in der das zu trennende Gas löslich sein muss. Die stationäre Phase der HPLC-Säule bildet polare Gruppen.

Zur Analyse im Massenspektrometer (MS) werden die aufgetrennten gelösten Komponenten verdampft und ionisiert, wodurch protonierte oder deprotonierte Moleküle entstehen. Diese werden nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis im Analysator des MS aufgetrennt.

In dem Massenanalysator befinden sich einander gegenüberstehende Metallstäbe, Quadrupole genannt, die als Elektroden des Massenfilters funktionieren. Die Stäbe, die sich gegenüber liegen, sind elektrisch leitend miteinander verbunden. Jeweils an dem positiven und an dem negativen Pol ist ein Paar der sich gegenüberstehenden Metallstäbe mit der Gleichstromquelle verbunden. Durch Beschleunigung mit einem Potential von 5 bis 15 V werden die Ionen in den Raum zwischen den Metallstäben gelenkt.

Die Ionen geraten durch Überlagerungen von Wechselspannungen in Schwingungen, wobei die Höhe der angelegten Spannung, die Frequenz und die Ionenmasse das Ausmaß der Schwingungen bestimmen. Somit gelangen, je nach Einstellung und Abstimmung dieser drei Faktoren, nur Ionen mit einem bestimmten Masse-zu-Ladungs-Verhältnis zum Quadrupol.

Die Filterfunktion eines Quadrupols ist somit variabel und lässt sich so einstellen, dass es nur Ionen mit einem bestimmten Masse-zu-Ladungsverhältnis passieren lässt, alle anderen Ionen werden neutralisiert und entfernt. Somit können Spektren „abgetastet“ werden.

In dieser Studie wurde ein Tandem-Massenspektrometer (MS/MS) verwandt. Dieses stellt die Hintereinanderschaltung zweier Massenspektrometer dar. Die Auftrennung und Isolierung der Ionen geschieht, wie oben beschrieben, im ersten Massenspektrometer („Precursor-Ionen“). Darauf folgt ein feldfreier Raum zwischen erstem und zweitem MS, wo Fragmentierungsreaktionen der selektierten Precursor-Ionen stattfinden. Im zweiten MS werden diese erneut aufgetrennt und anschließend detektiert, in Strom umgewandelt und mit einer speziellen Computersoftware dargestellt.

Die EtG Bestimmung dieser Studie wurde im rechtsmedizinischen Institut in Freiburg nach einer kürzlich publizierten Methode durchgeführt⁹⁷.

Die Validität dieser Methode wurde durch eine auf linearer Regression basierenden Methode mit einer Fehlerquote von 1% und einem relativen Konfidenzintervall von 33% (k=3) geprüft. Die zur Auswertung verwandte Software wurde von der Firma Arvecon/Walldorf, Deutschland, zu Verfügung gestellt. Dieses ist ein Standard Programm zur Prüfung der Validität unterstützt von der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) zur Aufdeckung von Drogen Konsum im Serum und Urin Proben bei forensischen Fragestellungen.

3.8 Fragebögen

Zum Ausschluss von Komorbiditäten wurden verschiedene Fragebögen zur Aufnahme, Entlassung, sowie zu den Katamnese Terminen verteilt. Die zur Aufnahme ausgeteilten Fragebögen umfassten:

3.8.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Die Ausprägung der subjektiv empfundenen depressiven Symptomatik wurde mit Hilfe der deutschen Fassung des Beck-Depressions-Inventars erfasst⁹⁸.

Der Proband wird in diesem Fragebogen aufgefordert, 21 Items mit einer jeweils vierstufigen (0-3) Antwortmöglichkeit zu beantworten, wobei Mehrfachantworten möglich sind. Bei der Auswertung wird der höchste Punktwert gewertet. Ein niedriger Punktwert entspricht einer nicht depressiven Antwort, ein hoher Punktwert gilt dementsprechend als eine depressive Antwort.

Die 21 Items orientieren sich an Symptomen der Verhaltens-, kognitiven und emotionalen Ebene. Der Proband soll Aussagen zu folgenden Themenkomplexen machen: Stimmungslage, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklage, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, sowie Isolierung, Entschlussfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust.

Zur Auswertung werden die von dem Probanden gegebenen Antworten zusammengezählt und ergeben den Gesamtscore und damit Auskunft über die Ausprägung der Depression. Die höchste Punktzahl ergibt 63 und entspricht damit einer sehr schweren Depression.

Punktwerte von 0 bis 11 gelten nach Hautzinger et al. als unauffällig, Punktwerte zwischen 11 und 17 als mild depressiv und Werte über 17 depressiv bis schwer depressiv.

3.8.2 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Zur Erfassung einer eventuellen Angststörung wurde der State-Trait-Angstinventar (STAI) erhoben⁹⁹. Dieser, in den USA entwickelte Fragebogen, wird im klinischen Alltag, sowie in der Angst - und Stressforschung angewandt und unterscheidet zwei Formen der Angst, die mit jeweils 20 Items ermittelt werden: Angst als intensitäts- und situationsabhängigen Zustand (State Angst) und Angst als Eigenschaft oder Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Angst oder Ängstlichkeit).

3.8.3 Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)

Der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelte Fragebogen ist ein für die tägliche Routine einfach zu handhabender Test, bestehend aus zehn Fragen zur Identifikation alkoholassoziierter Probleme und gefährlichen Trinkverhaltens. Anhand dieses Tests werden drei Achsen erfasst: Trinkmuster, Symptome der Alkoholabhängigkeit und Merkmale des gefährlichen Konsums. Mit Hilfe dieses Tests können Alkoholprobleme schon sehr früh aufgedeckt werden^{100,101}.

Der AUDIT ist kein Instrument zur Diagnose sondern eher ein Screeninginstrument, welches Anlass zur weiteren Diagnostik geben kann¹⁰². Die bei einer Untersuchung einer randomisierten Kohorte der Allgemeinbevölkerung in Deutschland von Rumpf et al. verwandte Version des deutschsprachigen AUDITS kam auch in dieser vorliegenden Arbeit zur Anwendung¹⁰³. Die im AUDIT maximal erreichbare Punktzahl beträgt 40, wobei jede der Antwortmöglichkeit einen Punktwert zwischen 0 und 4 annehmen kann. Der Grenzwert zur Identifikation eines gefährlichen Alkoholkonsums beträgt 8 Punkte. Hierbei wird nicht zwischen Männern und Frauen unterschieden¹⁰². Der AUDIT Fragebogen kam in dieser Studie nur bei der Kontrollgruppe zur Anwendung, um bei den gesunden Probanden einen eventuellen gefährlichen Alkoholkonsum nachweisen zu können. Lag der Punktwert des AUDIT bei acht Punkten oder mehr, wurden die Daten des Probanden nicht in die Wertung mit einbezogen.

3.8.4 Obsessive-Compulsive Drinking Scale Fragebogen (OCDS)

Die deutsche Version der OCDS stellt eine Übersetzung des amerikanischen Instruments von Anton et al. dar^{104,105}, welcher als ein 14 - Punkte umfassender Kurzfragebogen zur Einschätzung des Alkoholverlangens entwickelt wurde.

Die amerikanische Vorlage beruht auf einer modifizierten Version der "Y-Brown Obsessive Compulsive Scale for Heavy Drinking" (Y-BOCS-hd)¹⁰⁶. Diese wiederum fußt auf der "Y-Brown Obsessive Compulsive Scale"¹⁰⁷, einem Fragebogen zur differentialdiagnostischen Erfassung verschiedener Formen der Zwangsstörung.

Vergleichbar mit der amerikanischen Version beinhaltet die OCDS zwei Subskalen, die die kognitiv-symbolischen zwanghaften Beschäftigungen mit Alkohol (obsessive Gedanken) und die Verhaltens- und Motivationsaspekte des Alkoholkonsums (Handlungsimpulse) berücksichtigen.

Zur Beantwortung einer Frage werden 5 Möglichkeiten angeboten, die mit steigender Antwortintensität mit einem Punktwert von 0 bis 4 kodiert werden. Die Summe der Punktwerte des OCDS Fragebogens bildet die summarische Selbsteinschätzung des Alkoholverlangens Alkoholerkrankter in einem vorgegebenen Zeitfenster ab.

Frage 11 des OCDS fragt direkt nach dem Ausmaß des aktuellen Alkoholverlangens und wird oft gesondert betrachtet.

3.8.5 Alcohol Urge Questionnaire (AUQ)

Der OCDS Fragebogen ist auf Validität und Reliabilität geprüft, behandelt jedoch primär die alkoholbezogene Kognition und das Trinkverhalten, weniger das Craving. Bisherige Studien maßen Suchtdruck durch einfache Schätzungen des Alkoholcravings oder durch andere Messungen von unbekannter Reliabilität und Validität¹⁰⁸.

Der AUQ Fragebogen wurde in drei Stufen entwickelt. Zu Beginn wurden 50 Aussagen bezüglich des Alkoholcravings^{109,110,111}, der Nikotinsucht¹¹² sowie der Kokainsucht¹¹³ zusammengetragen. Diese Aussagen repräsentierten sechs theoretisch relevante Domänen:

- (1) Verlangen nach einem alkoholischen Getränk
- (2) Absicht/ Intention zum Trinken
- (3) Erwartung eines positiven physischen oder emotionalen Effekts des Trinkens
- (4) Erwartung des Nachlassens körperlicher Entzugssymptome oder anderer körperlicher Erscheinungen
- (5) Erwartung des Nachlassens unangenehmer Affektionen

(6) Erwartung, dass der Beantworter nicht in der Lage sei, ein alkoholisches Getränk abzulehnen, wenn dieses verfügbar sei.

Für die Pilotversion des AUQ wurden mindestens acht Fragen aus jeder einzelnen Domäne ausgesucht.

Um sicherzustellen, dass die Aussagen verständlich formuliert waren, wurde der Fragebogen einer Patientengruppe vorgelegt, mit der Anweisung:

(1) Gefühle zu beschreiben, die sie hatten, bevor sie alkoholische Getränke zu sich genommen haben oder wenn sie Suchtdruck verspürten.

(2) Aussagen aus der Pilotversion zu streichen, wenn sie sich mit den Aussagen nicht identifizieren konnten.

(3) Aussagen zu streichen, wenn sie diese als schwer verständlich empfanden. Der AUQ wurde letztendlich aus den Aussagen zusammengestellt, die als "einfach" und als "nicht verwirrend" von allen teilnehmenden Personen in der Patientengruppe beschrieben wurde.

Auf einer Likert-type Skala werden Unstimmigkeit oder Konsens einer Aussage auf einer Skala markiert, die von 1 (stimmt überhaupt nicht) bis 7 (stimmt vollkommen) reicht.

Um einen kürzeren, und damit für wiederholte Messungen besser geeigneten Fragebogen zu entwickeln, wurde in einer Studie von Bohn et al. im Jahr 1995 der loading Faktor der einzelnen Fragen ermittelt. Die acht Fragen, die einen loading Faktor von $\geq 0,70$ aufwiesen, wurden für den Kurzfragebogen Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) ausgewählt, welcher in dieser Studie verwandt wurde¹⁰⁸.

3.8.6 Visuelle Analog Skala für Alkoholcraving (VAS)

Die teilnehmenden Patienten wurden gebeten, das Maximum des jemals verspürten Verlangens nach Alkohol oder des Suchtdrucks in den letzten sieben Tagen auf einer 10 cm langen Visuellen Analog Skala (VAS) abzuschätzen. Eine VAS von ≤ 1 cm wurde interpretiert als "sehr wenig oder kein Alkoholverlangen", eine VAS von ≥ 5 cm als ein mildes und eine VAS von ≥ 9 cm als ein sehr starkes Verlangen nach Alkohol¹¹⁴.

Die VAS wurden im Rahmen des Craving Shift Fragebogens abgefragt. Dieser Fragebogen beinhaltet zudem Fragen nach dem Kaffeekonsum, Zigarettenkonsum und dem jeweiligen Verlangen in den letzten sieben Tagen danach.

4. Ergebnisse und Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Datenanalysesystem Statistical program for the social sciences version 13 (SPSS 13). Abhängige Verknüpfungen der Normalverteilung erfolgten mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnov-Anpassungstests und wurden entweder als parametrische oder non-parametrische Tests verwendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Deskriptive Daten werden als arithmetisches Mittel und Standard-Abweichung wiedergegeben, sofern nicht explizit anders angegeben.

4.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden 109 alkoholabhängige Patienten untersucht, wovon 82 alkoholabhängige Männer und 27 alkoholabhängige Frauen waren. Die Gruppe der insgesamt 47 Kontrollprobanden teilte sich in 33 Männer sowie 14 Frauen auf.

Das Alter der alkoholabhängigen Männer lag im Durchschnitt bei $41,8 \pm 8,4$ Jahren, das der gesunden Männer lag mit $34,5 \pm 8,1$ Jahren deutlich darunter. Das ergab einen signifikanten Altersunterschied von 7 Jahren ($T=4,2$, $p<0,001$). Das Alter der alkoholabhängigen Frauen lag durchschnittlich bei $45,0 \pm 8,2$ Jahren, das der gesunden weiblichen Probanden bei $44,4 \pm 6,4$ Jahren. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die alkoholabhängigen Männer und Frauen unterschieden sich untereinander nicht in Hinblick auf die Dauer der Alkoholabhängigkeit ($10,0 \pm 7,4$ vs. $11,7 \pm 8,2$ Jahren) und der Abstinenzdauer in Tagen ($9,2 \pm 5,0$ vs. $10,1 \pm 7,5$ Tage) vom Tag der stationären Aufnahme an. Die Serum-Werte für γ -GT und MCV zeigten sich für beide Geschlechter gleich hoch (durchschnittlich $137,4 \pm 182,7$ U/L und $95,9 \pm 11,8$ fl) mit einem signifikanten Abfall vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2, also vom Aufnahmezeitpunkt zum Entlassungszeitpunkt (t-Test: $T=6,1$ bzw. $T=6,4$, $p<0,001$ in beiden Fällen).

Frauen konsumierten insgesamt weniger Alkohol als Männer ($206,8 \pm 89,8$ vs. $313,8 \pm 215,8$ Gramm Alkohol/Tag) ($T=3,6$; $p<0,02$).

Der durchschnittliche Depressionsscore zeigte sich geschlechtsunspezifisch und unterhalb des Cut-off-Wertes (BDI Mittelsummenscore zur Aufnahme=T1: $11,6 \pm 9,9$). Zudem fiel er zu T2 hin signifikant ab (Mittelsummenscore T2: $6,7 \pm 7,5$, $T=6,0$, $p<0,001$, gepaarter T-Test).

Von den 107 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 67 Patienten (62,6%) innerhalb der ersten sechs Wochen nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt rückfällig. Die rückfällig gewordenen Patienten hatten eine leicht längere Dauer der Alkoholabhängigkeit ($12,6 \pm 8,5$ vs. $9,5 \pm 6,8$ Jahre, $T=2,0$, $p=0,05$), unterschieden sich jedoch nicht von abstinent gebliebenen Patienten in Hinblick auf Dauer der Abstinenz, täglichem

Alkoholkonsum vor der stationären Behandlung oder Höhe des γ -GT zum Zeitpunkt T1 und T2. Darüber hinaus zeigten sich auch keine Unterschiede zwischen rückfällig und abstinent gebliebenen Patienten hinsichtlich des Alters ($42,9 \pm 2,1$ vs. $42,4 \pm 7,2$ Jahre), Zigarettenkonsums ($21,2 \pm 13,0$ vs. $18,4 \pm 11,9$ Zigaretten/Tag) oder einer positiven Familienanamnese (40,3 vs. 43,6%).

Das zum Zeitpunkt der Entlassung erhobene Craving gemessen an der Visuellen Analog Skala (VAS), welches den Suchtdruck der letzten sieben Tage abfragt, wurde von den früher rückfällig gewordenen Patienten mit einem höheren Score eingestuft als von den abstinenten Patienten ($1,8 \pm 2,6$ vs. $1,1 \pm 2,3$, $Z=2,0$, $p=0,045$, u-Test).

Tabelle Nr.2: allgemeine Patientendaten

	Patienten		
	Gesamt (N=109), Median (range), mean (SD)	Frauen (N=27) Median (range), mean (SD)	Männer (N=82) median (range), mean (SD)
Body mass index	24,0 (16,3-37,7), 24,5 (4,1)	22,7 (16,3-28,5), 22,7 (3,3)	24,2 (17,6-37,7), 25,0 (4,2)
Alter	43,0 (23,0-69,0), 42,5 (8,4)	45,0 (24,0-59,0), 44,9 (8,1)	41,0 (23,0-69,0), 41,7 (8,4)
Dauer der Alkoholabhängigkeit in Jahren	10,0 (1,0-34,0), 10,6 (7,3)	9,0 (1,0-21,0), 9,5 (6,7)	10,0 (1,0-34,0), 10,9 (7,5)
Anzahl der Entzüge	2 (0-50), 4,7 (8,2)	1,5 (0-40), 5,0 (9,8)	2,0 (0-50), 4,7 (87,8)
Alkoholaufnahme in g/BMI	10,2 (1,6-41,1), 12,9 (9,2)	8,5 (3,1-18,4), 9,3 (4,7)	10,9 (1,6-41,1), 13,9 (9,9)
GGT bei Aufnahme (U/l)	78,0 (15-1037), 146,9 (194,8)	99,0 (20-393), 131,0 (110,2)	74,0 (15-1037), 151,1 (212,2)
MCV bei Aufnahme (fl)	97,0 (0-133), 95,7 (12,8)	99,0 (85-105), 97,8 (5,0)	97,0 (0-133), 95,1 (14,1)
GGT bei Entlassung (U/l)	44 (12-537), 75,2 (99,7)	44,0 (16-200), 64,3 (59,8)	46,0 (12-537), 78,1 (108,0)
MCV bei Entlassung (U/l)	96 (78-126), 95,7 (6,5)	97,0 (91-102), 96,8 (3,8)	95,0 (78-126), 95,4 (7,0)
Stärkstes, jemals verspürtes Craving	9,3 (0,0-10,0), 8,1 (2,7)	9,8 (0,0-10,0), 8,4 (2,6)	9,0 (0,0-10,0), 7,9 (2,8)
Max. Craving in den letzten 7 Tagen bei Aufnahme	0,8 (0,0-10,0), 1,8 (2,5)	0,5 (0,0-4,6), 0,9 (1,1)	0,9 (0,0-10,0), 2,1 (2,8)
Frequenz des Craving der letzten 7 Tage	1,0 (0-6), 1,1 (1,4)	0,0 (0-5), 0,8 (1,3)	1,0 (0-6), 1,2 (1,4)
Max. Craving in den letzten 7 Tage bei Entlassung	0,3 (0,0-10,0), 1,5 (2,5)	0,0 (0,0-10,0), 1,0 (2,5)	0,5 (0,0-10,0), 1,7(2,4)

4.2 Leptin

Der gefundene Wert für Leptin/BMI war bei alkoholabhängigen Frauen signifikant höher als bei alkoholabhängigen Männern (T1: $0,45 \pm 0,36$ vs. $0,18 \pm 0,17$, $Z = -4,85$, $p < 0,001$, T2: $0,43 \pm 0,26$ vs. $0,2 \pm 0,19$, $Z = -4,64$, $p < 0,001$, u-Test).

Bei den untersuchten Männern zeigten sich keine Gruppendifferenzen für Leptin/BMI, wenn das Alter als Kovariate mit einbezogen wurde. Bei den alkoholabhängigen Männern, jedoch nicht bei den untersuchten alkoholabhängigen Frauen, korreliert Leptin/BMI negativ mit der Dauer der Alkoholabhängigkeit ($\rho = -0,24$, $p < 0,05$ zum Zeitpunkt T1, $\rho = -0,22$, $p = 0,05$ zum Zeitpunkt T2.)

Die Leptin- und Leptin/BMI-Werte änderten sich für die alkoholabhängigen Männer und Frauen von T1 zu T2 nicht signifikant.

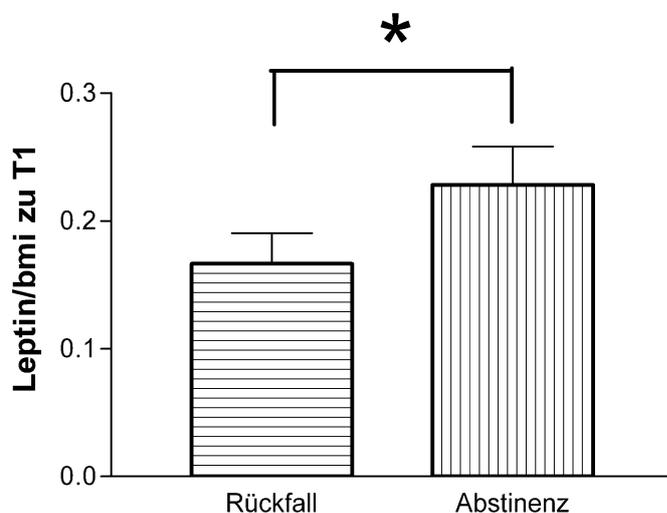
Zwischen Leptin/BMI und den erhobenen Craving Parametern zeigten sich weder bei den alkoholabhängigen Frauen noch bei den alkoholabhängigen Männern Korrelationen.

Männliche, bis zur sechs Wochen Katamnese rückfällig gewordene Patienten, zeigten signifikant niedrigere Leptin/BMI Werte als die untersuchte abstinent gebliebene Patientengruppe ($0,17 \pm 0,17$ vs. $0,22 \pm 0,13$, $Z = -2,54$, $p = 0,01$).

Bei den alkoholabhängigen Frauen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Leptin/BMI und Rückfall.

Auch ohne die Miteinbeziehung des BMI ergaben sich für die Leptinwerte keine abweichenden statistischen Ergebnisse.

Abbildung 1: Leptin/bmi zum Zeitpunkt T1: ein signifikanter Unterschied im morgendlichen nüchtern Serumwert zwischen rückfälligen und abstinent gebliebenen alkoholabhängigen Patienten. Arithmetisches Mittel und Standardfehler des Mittelwertes.



4.3 Ghrelin

Der Serum-Ghrelinspiegel lag zum Zeitpunkt T1 bei männlichen und weiblichen Patienten signifikant höher verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (Männer: $1247,9 \pm 970,5$ vs. $942,5 \pm 238,3$ ng/ml, $T=2,63$ $p=0,01$; Frauen: $1293,9 \pm 362,3$ vs. $1051,2 \pm 287,1$, $T=2,173$, $p=0,04$). Zum Zeitpunkt T2 konnte dieser Unterschied zur Kontrollgruppe nicht mehr nachgewiesen werden (Männer: $1049,9 \pm 475,1$ vs. $942,5 \pm 238,3$ ng/ml, $T=1,56$ $p=0,12$; Frauen: $1219,5 \pm 379,5$ vs. $1051,2 \pm 287,1$, $T=1,45$, $p=0,54$).

Innerhalb der gesamten untersuchten Patientengruppe fiel der Ghrelin-Spiegel vom Beginn der Behandlung (T1) bis zum Ende (T2) signifikant ab ($T=2,89$, $p<0,01$). In der isolierten Betrachtung aller männlichen Patienten fiel der Ghrelin-Spiegel ebenfalls signifikant ab (T1: $1268,2 \pm 1018,7$ ng/ml vs. T2: $1052,0 \pm 481,6$ ng/ml, $T= 2,61$, $p = 0,01$), eine Tendenz konnte bei der isolierten Betrachtung der Frauen festgestellt werden (T1: $1293,9 \pm 362,3$ ng/ml, T2: $1219,5 \pm 379,5$ ng/ml, $T=1,81$, $p=0,08$).

Die Ghrelin-Werte waren bei den weiblichen verglichen mit den männlichen Patienten zu beiden Messzeitpunkten signifikant höher (T1: $1293,9 \pm 362,3$ ng/ml vs. $1247,9 \pm 970,5$ ng/ml, $Z= -2,47$, $p=0,014$; T2: $1219,5 \pm 379,5$ ng/ml vs. $1049,9 \pm 475,1$ ng/ml, $Z=-2,92$, $p=0,004$). Diese Ergebnisse ließen sich nicht auf Altersunterschiede, Unterschiede im BMI, Anzahl der bereits stattgehabten Entzüge oder täglichen Alkoholmenge in Gramm/BMI zurückführen. Diese Geschlechtsunterschiede ließen sich in der Kontrollgruppe nicht finden.

4.3.1 Ghrelin und Craving

In Betrachtung der gesamten Patientengruppe zeigte sich eine Korrelation des Ghrelin-Wertes gemessen zu T1 und dem Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) ($r= 0,208$, $p=0,043$) sowie zur Frage 13 des OCDS ($r=0,261$, $p=0,014$), der direkt das Ausmaß des aktuellen Alkoholverlangens erfragt.

Schaut man geschlechtsspezifisch, zeigt sich bei den männlichen Patienten ein zur Aufnahme gemessener Ghrelin-Wert, der mit der 13. Frage des OCDS korreliert. ($r=0,294$, $p=0,018$). Mit den anderen Skalen zur Erfassung des Cravings korreliert Ghrelin bei der männlichen Patientengruppe nicht.

Bei den weiblichen Patienten korreliert der zur Aufnahme gemessene Ghrelin-Wert mit dem Gesamtsummen-Score des OCDS ($r=0,403$, $p=0,041$), sowie ebenfalls mit der Frage 13 des OCDS ($r=0,439$, $p=0,025$). Mit den anderen Craving-Messmethoden wie VAS und AUQ

korreliert das gemessene Ghrelin bei der isolierten Betrachtung der Frauen der Patientengruppe auch hier nicht.

In der Zusammenschau ergaben sich damit für alkoholabhängige Männer und Frauen leichte bis mittlere Korrelationen zwischen Craving und Ghrelin; dies trifft allerdings nicht auf alle verwendeten Skalen gleichermaßen zu.

4.3.2 Ghrelin und Rückfall

Bei Frauen und Männern zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Ghrelinwerten und Rückfall.

4.4 Resistin

Die Resistin-Werte korrelieren nicht mit dem Alter, weshalb diese hier nicht als Kovariate in die statistische Kalkulation einbezogen wurde. Ebenso zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede bezüglich der Resistin-Werte, weshalb die Resistin-Werte für Männer und Frauen in dieser Arbeit zusammen dargestellt werden.

Der Resistin-Wert bei den untersuchten alkoholabhängigen Patienten zeigte sich vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Zeitpunkt der Entlassung (T1 bis T2) stabil ($4,4 \pm 1,5$ vs. $4,4 \pm 1,4$ ng/ml). Hier wiesen die alkoholabhängigen Patienten signifikant höhere und auf diesem Niveau stabile Serumresistin-Werte als die gesunden Kontrollen auf ($3,6 \pm 1,1$ ng/ml, $T=3,0$, $p=0,003$ für T1; $T=3,1$ und $p=0,002$ für T2).

4.4.1 Resistin und Craving

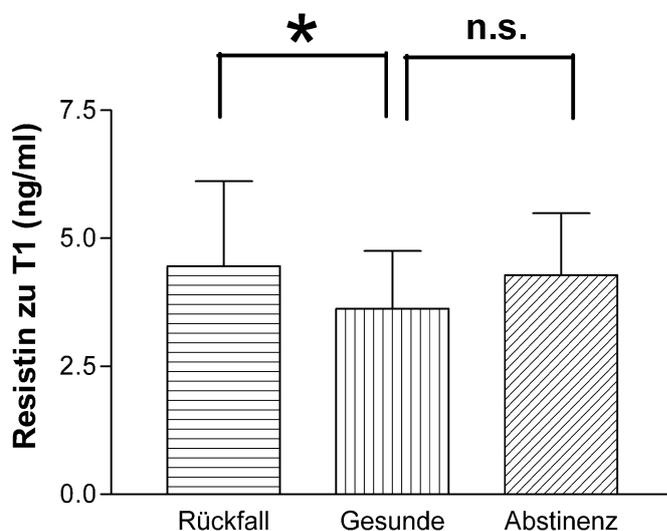
Insgesamt zeigten sich keine Korrelationen zwischen Resistin und den Craving Skalen, womit sich die aufgestellte Hypothese nicht bestätigt.

4.4.2 Resistin und Rückfall

Rückfällig gewordene und abstinent gebliebene Patienten verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe zeigten beide signifikant höhere Resistin-Werte gemessen zum Zeitpunkt T1 (A: $4,3 \pm 1,2$; R: $4,5 \pm 1,7$ und C: $3,6 \pm 1,1$ ng/ml, ANOVA $F=4,9$, $p=0,009$) und zum Zeitpunkt T2 (A: $4,3 \pm 1,4$, R: $4,5 \pm 1,5$ und C: $3,6 \pm 1,1$ ng/ml, ANOVA $F=5,2$, $p=0,007$). Der Bonferroni post-hoc Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen rückfällig gewordenen Patienten und der Kontrollgruppe ($p=0,009$ zum Zeitpunkt T1 und $p=0,006$ zum Zeitpunkt T2). Die Vergleiche der anderen Gruppen untereinander ergaben dieses Ergebnis nicht.

Sieben der in die Studie mit eingeschlossenen Patienten hatten eine kompensierte Leberzirrhose (6,4%). Verglichen mit den Patienten ohne Leberzirrhose zeigten sich für diese Patienten signifikant höhere Resistin- und Adiponektinwerte gemessen zum Entlassungszeitpunkt (T2) (Resistin: $5,6 \pm 1,4$ ng/ml vs. $4,3 \pm 1,4$ ng/ml, $T=2,2$, $p=0,03$ und Adiponektin: $21,0 \pm 10,4$ vs. $8,4 \pm 6,1$ ng/ml, $T=2,9$, $p=0,03$). Drei der sieben Patienten wurden innerhalb der 6 Wochen Nachsorgeuntersuchung rückfällig (42,9%), was jedoch keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Patienten ausmacht (chi-Quadrat). Ein Herausnehmen dieser Patienten lässt das signifikante Ergebnis für Resistin und Rückfall unverändert.

Abbildung 2: Resistinspiegel zum Zeitpunkt T1. Während die abstinent gebliebenen Patienten sich nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen rückfällig gewordenen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Patienten mit Leberzirrhose waren hierbei nicht berücksichtigt. ($p=.005$, Bonferroni post-hoc test). Means and standard error of the mean (sem)



Somit kann die Hypothese, dass bei Katamnese Rückfällige sich von Abstinente(n) im Resistinspiegel T1 und T2 unterscheiden, indirekt über den Vergleich mit der Kontrollgruppe bestätigt werden.

4.5 Adiponektin

Die Werte für Adiponektin waren bei Frauen signifikant höher (T=3,1, p=0,03 zum Zeitpunkt T1, T=4,3, p<0,001 zum Zeitpunkt T2). Bei den alkoholabhängigen Männern und Frauen fiel der Adiponektinspiegel von der Aufnahmemessung bis zur Messung bei der Entlassung (T=4,9, p<0,001 vs. T=3,7, p=0,001, gepaarter T-Test). Zwischen der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied mehr zum Zeitpunkt T2 festgestellt werden.

Zudem fand sich kein Zusammenhang zwischen Adiponektin und Rückfall.

Bei der weiblichen alkoholabhängigen Patientengruppe konnte eine negative Korrelation zwischen VAS bezüglich dem maximalen Craving während der letzten sieben Tage und dem Adiponektin Level zum Zeitpunkt T2 festgestellt werden (Spearman-rho 0,46 und 0,39, p=0,03).

Bei alkoholabhängigen Männern korrelierte die visuelle analoge Skala (VAS) bezüglich des stärksten jemals verspürten Cravings positiv mit dem Adiponektinspiegel gemessen zum Zeitpunkt T1 (rho=0,232, p=0,023).

Tabelle Nr. 3: Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen alkoholabhängigen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.

	Männliche alkoholabhängige Patienten (n=80)	Männliche Kontrollgruppe (n=33)	Statistik	Weibliche alkoholabhängige Patienten (n=27)	Weibliche Kontrollgruppe (n=14)	Statistik
Adiponektin zum Zeitpunkt T1 (µg/mL)	11,6 ± 7,8	7,1 ± 3,2	T=3,2, p=,003	19,4± 12,9	10,6±4,7	T=4,0, p<,001
Adiponektin zum Zeitpunkt T2 (µg/mL)	7,7 ± 6,0		T=1,0, n.s.	12,9 ± 8,0		T=,4 n.s.

Während der Adiponektinspiegel zum Zeitpunkt T1 höher liegt, zeigt sich kein Unterschied zwischen alkoholabhängigen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T2.

4.6 Ethylglukuronid (ETG)

Von den 107 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden drei noch vor Beendigung der Motivationstherapie rückfällig und/oder zeigten einen positiven Atemalkoholtest nach einem Wochenendausgang. Diese Patienten fielen für die weiteren Nachsorgetermine aus. Von den verbliebenen 104 Patienten konnte der Urin von 96 Patienten unmittelbar nach dem Wiedereintreffen in der Klinik nach dem Wochenendausgang gewonnen werden. Von diesen 96 Proben zeigten sich später in der Auswertung 13 ETG positiv (13,5%).

Drei Wochen nach Entlassung erschienen 72 von den 104 Patienten zum ersten Follow-up Termin (69,2%). Von den 72 Patienten gaben 15 einen Rückfall nach dem Atemalkoholtest und dem Interview zu. Dieses entspricht 21% von allen Patienten, die zum Follow-up erschienen sind (siehe Tabelle Nr. 4). Diesen wurde eine weitere Behandlung empfohlen und wurden für weitere Follow-ups ausgeschlossen.

Von den verbliebenen 57 Patienten, die einen Rückfall verneinten, konnte der Urin von 41 Patienten gesammelt werden. Von diesen 41 Urinproben zeigten sich nach der Auswertung 5 Proben als ETG positiv (12,2%). Von den übrigen 16 Patienten konnten keine Urinproben gewonnen werden, da es den Patienten nach eigenen Angaben nicht möglich war, eine Probe abzugeben.

Bei 5 (12,5%) der Patienten, die eine Urinprobe zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups abgaben, zeigte sich später ein positives Ergebnis, wobei sogar bei 2 dieser 5 Patienten bereits zum Zeitpunkt der Entlassung die ETG Testung positiv ausfiel.

Von den Patienten, die bei der Entlassung aus der Motivationstherapie bereits ein positives ETG Ergebnis hatten, erschienen fünf zum ersten Follow-up nach drei Wochen (38%).

Diese Daten und die Daten des zweiten Follow-up Termins sind in Tabelle Nr. 5 dargestellt.

Tabelle Nr. 4: Ethylglukuronid (ETG) positive, über Interview und/oder Atemalkoholtest positive Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung sowie 3 Wochen und 6 Wochen nach Entlassung. ETG wurde nur bei den Patienten bestimmt, die einen Alkoholkonsum negierten

	Entlassung	1. Follow-up Termin nach 3 Wochen	2. Follow-up Termin nach 6 Wochen
N (% von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten)	107	72 (69,2%)	55 (96,5% des ersten Follow-ups)
Rückfällig gewordene Patienten (Atemalkoholtest oder Interview)	3 (3%)	15 (21%)	10 (18%)
ETG positive Proben in den gesammelten Proben	13/96 (13,5%)	5/41 (12,2%)	7/36 (19,4%)
ETG positive Probe, die zu dem nächsten Follow-ups kamen		5/13 (38%)	3/5 (60%)
Wiederholt ETG positiv		2	1

Tabelle Nr. 5: Relative Prozentzahlen von rückfällig gewordenen und abstinent gebliebenen Patienten, die zu den Follow-ups gekommen waren. Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen einmal mit Berücksichtigung von ETG-Ergebnissen und einmal ohne.

	Entlassung	1.Follow-up	2.Follow-up
ETG-Ergebnisse ignoriert:			
Abstinente (%)	97,2	79,2	81,8
Rückfällige (%)	2,8	20,8	18,2
ETG-Ergebnisse mit in Betracht gezogen:			
Abstinente (%)	85,0	72,2	69,1
Rückfällige (%)	15,0	27,8	30,9
Statistik			
χ^2	54,7***	3,0**	4,4*

** P<0,1; * P<0,05; *** P<0,001

5. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie seien zunächst kurz zusammen gefasst, bevor sie dann in Hinblick auf die Literatur näher diskutiert werden sollen.

Es ergaben sich in der vorgelegten Studie Hinweise darauf, dass bei männlichen Alkoholabhängigen eine längere Dauer der Alkoholabhängigkeit negativ mit dem Leptinspiegel ca. 10 Tage nach Entgiftung korrelierte. Auch sind eine längere Abhängigkeitsdauer und ein besonders niedriger Leptinspiegel mit einem erhöhten Risiko für einen frühen Rückfall in den Alkoholkonsum verbunden. Höhere Resistinspiegel zu beiden Messzeitpunkten waren ebenfalls mit einem erhöhten Rückfallrisiko verknüpft. Während also sowohl Resistin als auch Leptin einen Zusammenhang zum Rückfallrisiko zeigten, ergab sich für beide Adipokine kein Zusammenhang mit dem Alkoholverlangen (Craving) zu den Messzeitpunkten. Das maximale Craving in den letzten 7 Tagen vor Entlassung aus stationärer Behandlung war dagegen bei den früher Rückfälligen durchaus höher.

In Bezug auf einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Adipokinspiegeln und Alkoholverlangen ergaben sich einzelne Befunde bei Ghrelin und Adiponektin, bei den Frauen mehr als bei den Männern, wobei Frauen höhere Ghrelin- und Adiponektinwerte aufwiesen als alkoholabhängige Männer.

Die vorgelegte Studie zeichnet sich auch dadurch besonders aus, dass Rückfälligkeit zusätzlich zu persönlicher Befragung und Atemalkoholuntersuchungen zu den Katamnesezeitpunkten mittels EtG-Untersuchungen im Urin abgesichert wurden, was zu einer signifikant höheren ermittelten Rückfallrate führte.

Diese Ergebnisse sollen nun im Weiteren mit Blick auf die Literatur diskutiert werden.

5.1 Leptin

Diese Studie ist die erste, in der ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Leptinspiegel und einem erhöhten Rückfallrisiko bei männlichen Alkoholabhängigen gezeigt werden konnte. Dieses Ergebnis steht allerdings scheinbar im Widerspruch zum Studienergebnis von Kiefer et al. 2005²⁵, die herausfanden, dass ein ansteigender Leptinspiegel einem Rückfall voraus geht. In der genannten Studie wurden 160 entgiftete Alkoholabhängige eingeschlossen, die randomisiert einer von vier Bedingungen zugeordnet wurden: Placebogabe, Naltrexon-Gabe, Acamprosat-Gabe und Naltrexon-plus-Acamprosat-Gabe

(zum genauen Design siehe auch Kiefer et al. 2001¹⁹). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Gabe von Acamprosat plus Naltrexon mit der höchsten Abstinenzrate bis 12 Wochen nach Therapiebeginn verbunden war. Zusätzlich wurde sowohl Leptin zu Beginn der Therapie als auch vier, acht beziehungsweise 12 Wochen später bestimmt. Die Autoren publizierten hierzu, dass es über diese Messzeitpunkte bei denjenigen Abstinenten, die Acamprosat-plus-Naltrexon erhielten, im Verlauf eher zu einem Abfall des Leptins, bei denjenigen Abstinenten, die Placebo erhielten eher zu einem Anstieg des Leptinspiegels kam. Dieses Ergebnis könnte bezogen auf unsere Studie als Stützung angesehen werden: wer abstinent blieb und kein Medikament erhielt, hatte ansteigende Leptinwerte bei Kiefer et al. 2005²⁵, während bei der hier vorliegenden Studie diejenigen, welche höhere BMI korrigierte Leptinwerte aufwiesen, auch höhere Absolutwerte hatten. Die Autoren führen dann aber weiter aus, dass diejenigen Patienten, die zwischen Woche 4 und 8 oder zwischen Woche 8 und 12 rückfällig wurden, vorauslaufend einen signifikant höheren Leptinspiegelanstieg hatten als diejenigen, die in dieser Zeit abstinent blieben. Danach könnte man vermuten, dass ein höherer Leptinspiegel bei Kiefer et al. 2005²⁵ mit einem höheren Rückfallrisiko einhergeht, was im Widerspruch zu unseren Ergebnissen stünde. Dieser Widerspruch der Daten kann jedoch nicht als sicher angenommen werden, denn die beiden Studien unterscheiden sich in wesentlichen Punkten:

1. Unser Befund bezieht sich auf BMI-korrigierte Leptinwerte, während Kiefer et al. 2005²⁵ keine BMI-Korrektur vornahm. Sie weisen allerdings darauf hin, dass BMI und Leptin signifikant miteinander korrelierten, dass aber der BMI-Wert sich nicht signifikant im Therapieverlauf veränderte und dass sich die BMI-Werte nicht signifikant zwischen den Therapieansätzen unterschieden. Dies erscheint unseres Erachtens aber kein schlüssiges Argument zu sein, denn auch die Leptinspiegel-Veränderungen im Verlauf sind nicht signifikant. Es erschien also sinnvoll, die Aussagen noch einmal nach BMI-Korrekturen zu überprüfen.
2. Die Leptinspiegel wurden bei Kiefer et al. 2005²⁵ gegen 16.00 Uhr abgenommen, bei der vorliegenden Studie dagegen nüchtern am Morgen, am noch ruhenden Patienten. Da die Nahrungsaufnahme den Leptinspiegel wesentlich beeinflusst, können die Ergebnisse nicht sicher verglichen werden.
3. Kiefer et al. unterschieden nicht zwischen den Leptinspiegeln der männlichen und weiblichen Patienten, wobei letztere 25% der Stichprobe ausmachten. Wie wir zeigen konnten, unterscheiden sich die Leptinspiegel bei abstinenten Männern und Frauen aber signifikant, so dass die zusammen gefasste Betrachtung problematisch sein kann. Unsere gefundenen Zusammenhänge zwischen BMI-korrigierten Leptinspiegeln und Rückfall beziehen sich nur auf männliche Patienten. Auch dadurch ist die Vergleichbarkeit der Daten beeinträchtigt.

4. Bei dem Vergleich der Leptinspiegel-Veränderungen für Abstinente und Rückfällige werfen Kiefer et al. 2005²⁵ offenbar alle Therapiearme zusammen. Dabei hatte die Arbeitsgruppe gezeigt, dass die Leptinspiegel-Veränderungen bei denen, die Naltrexon-plus-Acamprosat erhielten, schon unter den Abstinenten trendmäßig anders verliefen als bei denjenigen Abstinenten, die Placebo erhielten. Und da Kiefer et al. 2001¹⁹ obendrein zeigen konnten, dass die Patienten mit der Doppelmedikation signifikant häufiger abstinent blieben als die Patienten der Placebogruppe, erscheint es wahrscheinlich, dass (a) die Medikation per se unter Abstinenz einen Einfluss auf den Leptinspiegel hat und (b), dass der gefundene, besonders hohe Anstieg der später Rückfälligen primär abbildet, dass die Rückfallrate unter den Patienten, die Placebo erhielten, höher war als unter denjenigen, die die Doppelmedikation erhielten. Während also bei Kiefer et al. 2005²⁵ die Medikation ein konfundierender Faktor ist, ist dieser Faktor in unseren Daten nicht gegeben.

5. Die Bestimmung, wer zum Katamnesezeitpunkt rückfällig und wer abstinent geblieben war, ist in der hier vorgelegten Studie durch die EtG-Bestimmungen sicherer als bei Kiefer et al. 2005²⁵. Aufgrund unserer Daten kann angenommen werden, dass möglicherweise eine signifikante Zahl Rückfälliger als abstinent eingestuft wurde und dadurch das Ergebnis verfälscht hat (Junghanns et al. 2009⁹⁵). Da Alkoholkonsum den Leptinspiegel anhebt (siehe u.a. Kiefer et al. 2001¹⁹), könnte also der Anstieg von Leptin unter den Patienten der Placebobedingung Ausdruck verheimlichter Rückfälle sein.

Insgesamt ergibt sich damit für den von uns gefundenen Zusammenhang zwischen niedrigen BMI-korrigierten Leptinspiegeln und einem erhöhten Rückfallrisiko bei männlichen Alkoholabhängigen im Verlauf, dass unsere Ergebnisse mit den von Kiefer et al. 2005²⁵ nicht wirklich vergleichbar und somit auch nicht in einem Widerspruch zueinander stehen.

Die Leptinausschüttung wird u.a. durch Cortisol stimuliert. Die in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen niedrigen Leptinspiegeln und Rückfallrisiko sowie von verminderter Cortisolsekretion und erhöhtem Rückfallrisiko (Junghanns et al. 2003⁴⁹, 2005¹¹⁵ und 2007¹¹⁶) könnten also zusammen passen: Eine Verringerung des Cortisols führt zu einer Verringerung der Leptinsekretion, die so beide mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert sind. Die unter Stress verminderte Cortisolsekretion, ist offenbar Ausdruck einer verminderten hypothalamischen CRH-Stimulierbarkeit bzw. einer vorübergehend herunter regulierten CRH-Sekretion der HHNA-Achse, die sich erst nach mehrmonatiger Abstinenz wieder zurückbildet^{116,117}. Tierexperimentell gibt es aber auch Hinweise darauf, dass Leptin die hypothalamische CRH-Freisetzung stimuliert und hierüber seine anorexigene Wirkung ausübt¹¹⁸. Das könnte bedeuten, dass Leptin selbst über eine zentralnervöse Wirkung am Rückfallrisiko beteiligt ist. Der von Kalra und Kalra 2004 postulierte Zusammenhang von Appetitregulation und Craving konnte von uns für Leptin allerdings nicht gezeigt werden¹¹⁹.

Heilig und Koob postulierten, dass eher als die Herunterregulation der HPA-Achse, die Heraufregulation des CRF-1 Faktors (CRF-1) in der Amygdala verantwortlich für einen frühen Rückfall sein könnte¹²⁰. Ob Leptin auf CRF-1 in der Amygdala einen besonderen Einfluss hat, ist aus der Literatur nicht ersichtlich. Weitere, insbesondere tierexperimentelle, Studien werden notwendig sein, um herauszufinden, ob ein niedriger Leptinspiegel kausal mitverantwortlich für ein erhöhtes Rückfallrisiko ist.

Eine Korrelation zwischen Leptin und Craving konnte in dieser Studie erwartungskonform nicht nachgewiesen werden. Schon Kiefer et al. 2001 hatten einen korrelativen Zusammenhang zwischen Alkohol-Craving mittels OCDS und VAS und Leptinspiegel nur während des ersten Tages der Entgiftung und später nicht mehr finden können¹⁹. Im Gegensatz zu Kiefer et al. 2001 konnten Kraus et al. eine Korrelation nur bei den untersuchten alkoholabhängigen Frauen zwischen dem Leptinspiegel und Craving aufzeigen²⁶. Aber auch Kraus et al. führten ihre Untersuchung zum Zeitpunkt der körperlichen Entgiftung und nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, im Anschluss daran durch. Übereinstimmend zu der Studie von Kraus et al. 2004 fanden aber auch wir, dass der Leptinspiegel in der frühen Abstinenz Schwankungen unterliegt, und dass es geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben scheint.

Wurst et al. 2003 führte ebenfalls eine Studie zum Thema Leptin im Zusammenhang mit Abstinenz durch²³. Hierbei wurden lediglich 18 (intoxikierte) Patienten untersucht. Der Leptinspiegel wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen der Entgiftung an zwei Zeitpunkten untersucht, wobei, in Übereinstimmung mit Kraus et al. 2004²⁶, ein ansteigender Leptinspiegel festgestellt wurde. Craving war nicht Gegenstand seiner Studie, daher lassen sich hierzu keine vergleichende Aussagen treffen.

Zusammenfassend ist in Bezug auf Leptin und Craving festzuhalten, dass äußerst unterschiedliche Ergebnisse bei den vier Studien herauskamen. Kiefer et al. fanden eine hohe Korrelation zwischen Craving und Leptin bei beiden Geschlechtern. Kraus et al. konnten lediglich bei Frauen eine Korrelation zwischen Leptin und Craving aufzeigen. Die vorliegende Studie ergab keine Korrelationen zwischen Leptin und Craving weder bei Männern noch bei Frauen, wobei Leptin und Craving aber auch zu einem anderen Zeitpunkt der Abstinenz bestimmt wurde.

In der Gesamtbetrachtung lässt sich sagen, dass der Leptinspiegel in der Phase der akuten Entgiftung steigt (Kraus et al. 2004 und Wurst et al. 2003^{26,23}) und im Verlauf der Abstinenz abfällt (Kiefer et al. 2005 und Wurst et al. 2003^{25,23}). In der vorliegenden Studie zeigte sich allerdings ein konstanter Leptinspiegel nach den ersten Wochen des körperlichen Entzugs und bis zur vierten Woche der Abstinenz. Dieses Ergebnis muss nicht im Widerspruch zu den vorangegangenen Arbeiten stehen. Ein Abfallen des Leptinspiegels würde in der

vorliegenden Studie nicht gefunden werden, da der Untersuchungszeitraum kürzer angesetzt war als bei Wurst et al. 2003²³ und Kiefer et al. 2005²⁵. Man kann hier in der Zusammenschau von einem längerfristigen Absinken des Leptinspiegels nach Alkoholentzug ausgehen.

5.2 Ghrelin

Bezüglich Ghrelin konnten in dieser Studie zwei Hauptaussagen getroffen werden:

1) Der Ghrelinspiegel in weiblichen abstinenten alkoholkranken Patienten liegt höher als der Ghrelinspiegel der männlichen abstinenten alkoholabhängigen Patienten. Darüber hinaus zeigte sich der Ghrelinspiegel der alkoholabhängigen weiblichen und männlichen Patienten zum ersten Messzeitpunkt signifikant höher verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (Vergleiche auch Wurst et al 2007¹²¹). Zum zweiten Messzeitpunkt lagen die Werte der Alkoholabhängigen deskriptiv zwar höher, der Befund war aber nicht mehr signifikant. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu dem Ergebnis der Arbeit von Kim et al. aus dem Jahre 2005⁶¹. In dieser Arbeit zeigte sich bei männlichen abstinenten Alkoholabhängigen noch nach einer mittleren Abstinenzdauer von 102 Tagen ein höherer Ghrelinspiegel im Vergleich zu der untersuchten gesunden männlichen Kontrollgruppe. Möglicherweise ist das diskrepante Ergebnis in unserer Studie durch den unzureichenden Altersabgleich der männlichen Kontrollgruppe zur Gruppe der männlichen Alkoholabhängigen zu erklären.

2) Im Hinblick auf eine mögliche Assoziation von Ghrelin und Craving sind die Ergebnisse nicht eindeutig: Die Ergebnisse scheinen sowohl geschlechtsabhängig als auch abhängig von der Zeit, in der das Ghrelin bestimmt wurde und ebenfalls abhängig von der Bestimmungsmethode zu sein. Bei den männlichen Patienten ergab sich in unserer Studie lediglich eine Korrelation zwischen Craving und Ghrelin in Frage Nr. 13 des OCDS. Bei den weiblichen Patienten ergab sich eine Korrelation mit Craving mit dem Gesamtscore des OCDS.

Die aufgezeigten Korrelationen zwischen Ghrelin und Craving ergaben sich lediglich zum Zeitpunkt der Aufnahme. Zum Zeitpunkt der Entlassung ließen sich keine Korrelationen mehr zwischen Ghrelin und Craving feststellen. Beide Werte fielen aber zu T2 hin ab. Möglicherweise könnte die Normalisierung des Ghrelin zu T2 auch das Alkoholverlangen soweit normalisiert haben, dass der Zusammenhang verloren ging, weil in diesen niedrigen Bereichen andere Faktoren einen bedeutenderen Einfluss auf das Alkoholverlangen haben. Kim et al. 2005⁶¹ haben bei ihren Patienten offenbar kein Alkoholverlangen gemessen. Kraus et al. dagegen, die Ghrelin und Alkoholverlangen zu einem früheren Zeitpunkt als in unserer

Studie untersuchten, fanden keinen Zusammenhang mit Alkoholverlangen, während Addolorato et al. 2006⁵⁸ einen solchen Zusammenhang bei trinkenden Alkoholabhängigen fanden. Im Gegensatz zu unserer Studie unterschieden erstere jedoch nicht zwischen Männern und Frauen, während letztere mit nur 15 männlichen Alkoholabhängigen eine nur sehr kleine Stichprobe betrachteten. Der von uns gefundene Zusammenhang zwischen Ghrelin und Alkoholverlangen konnte allerdings nur in zwei der eingesetzten Messungen gefunden werden und diese waren für Männer und Frauen unterschiedlich. Insgesamt kann damit der Zusammenhang zwischen Ghrelinspiegel und Craving nicht als gesichert angesehen werden. Allerdings konnten Jerlhag et al. 2009 tierexperimentell an Mäusen zeigen, dass zentrale Ghrelinapplikation im Tegmentum (am sog. Belohnungszentrum) und in den Hirnventrikeln in einem Zwei-Flaschen (Alkohol vs. Wasser) Free-Choice limited Access Paradigma zu erhöhtem Alkoholkonsum führte, der bei Gabe von Ghrelin-Rezeptor Antagonisten und bei Ghrelin-Rezeptor (GHS-R1A) Knock-out Mäusen nicht auftrat¹²². Dies legt einen Zusammenhang zwischen Alkoholverlangen und Ghrelinmenge im ZNS nahe. In zukünftigen human-experimentellen Studien sollte deshalb unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Zeitraumes seit dem letzten Alkoholkonsum eingehender untersucht werden, ob ein provoziertes Alkoholverlangen zu einem erhöhten Ghrelinspiegel führt. Dies könnte helfen, die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen Ghrelinspiegel und Alkoholverlangen weiter aufzuklären.

Alkoholkonsum selbst sorgt offenbar für eine Herabsetzung des Ghrelinspiegels, wie bereits von Calissendorf et al. 2005 und 2006 und von Zimmermann et al. 2007 beschrieben^{123,124,125}. Dieses scheint für beide Geschlechter zu gelten^{123,124}. Auch bei konsumierenden männlichen Alkoholabhängigen konnten Addolorato et al. eine solche Senkung im Ghrelinspiegel zeigen⁵⁸. Während des Entzuges (Kraus et al., 2005⁵⁷) und unter auch mehrmonatiger Abstinenz (Kim et al., 2005⁶¹; Kraus et al., 2005⁵⁷) wurden, passend zu unseren Befunden, erhöhte Ghrelinspiegel nachgewiesen.

5.3 Resistin

Unsere Studie zeigt erstmalig eine Assoziation von Resistin mit einem erhöhten Rückfallrisiko.

Dieses entspricht den Ergebnissen aus Tierversuchen von Pradova und Fickova aus dem Jahr 2007⁷⁰. Hierbei untersuchten die Forscher den Einfluss von Alkohol auf die Ernährung und die metabolische und hormonelle Aktivität bei Ratten. Sie untersuchten hierbei schwerpunktmäßig Resistin. Hierzu verabreichten sie Ratten über 28 Tage Alkohol und

verglichen sie mit einer gesunden Kontrollgruppe. Bei der Versuchsgruppe zeigte sich eine verringerte Nahrungs- und Energieaufnahme und damit einhergehend ein verringertes Körpergewicht mit verkleinerten Adipozyten. Darüber hinaus stellten die Forscher, vergleichbar mit der vorliegenden Studie, bei der Versuchsgruppe einen signifikant erhöhten Resistinspiegel fest.

Der Resistinspiegel der untersuchten Patientengruppe der vorliegenden Studie zeigte sich insgesamt erhöht. Bei den untersuchten Patienten mit Leberzirrhose konnte ein besonders erhöhter Resistinspiegel festgestellt werden, was wiederum mit der bestehenden Literatur konform geht⁷². Gestiegene Resistinspiegel zeigten sich jedoch auch bei Patienten ohne Leberzirrhose. Diese Studie zeigte erstmals, dass Patienten mit einem besonders erhöhten Resistinspiegel früher einen Rückfall erlitten als Patienten mit einem niedrigeren Resistinspiegel, unabhängig davon, ob eine Leberzirrhose bestand oder nicht. Während γ -GT und MCV von T1 und T2 abfielen, blieb der Resistinspiegel in unserer Studie konstant. Diese Daten stützen die Annahme, dass die veränderten Resistinspiegel nicht einfach nur Ausdruck einer Leberbeeinträchtigung sind.

In einer vergleichbaren Studie von Hillemacher et al aus dem Jahre 2008 zeigten sich wie bei uns keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Resistinspiegel, weshalb auch in dieser Studie Männer und Frauen gemeinsam betrachtet wurden⁷⁴. Craving wurde in der Studie Hillemachers, anders als in der vorliegenden Studie, lediglich mittels OCDS ermittelt. Auch hier stimmen die beiden Ergebnisse bezüglich des fehlenden Zusammenhanges zwischen Resistinspiegel und Craving überein, auch wenn in der vorliegenden Studie das Ausmaß des Cravings mit Hilfe verschiedener Scores ermittelt wurde.

Wie in unserer Studie, so waren auch in der Studie Hillemachers die Resistin Serum-Spiegel zu beiden Messzeitpunkten bei den Alkoholabhängigen signifikant erhöht. Hillemacher et al. untersuchten allerdings zu anderen Messzeitpunkten, d.h. unmittelbar nach Aufnahme zur Entgiftung und nach einer Woche der Behandlung, was in etwa unserem Zeitpunkt T1 entspricht. Bei dieser Studie kam es sogar zwischen diesen beiden Messzeitpunkten zu einem leichten Anstieg des Resistins. Wie in unserer Studie, so fanden auch Hillemacher et al. keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Resistin und Craving. Die von Hillemacher durchgeführte Studie untersuchte jedoch nicht den Zusammenhang zwischen Resistin und Rückfall, sodass hierzu keine vergleichenden Aussagen getroffen werden können.

Unsere Studie ist damit die erste, die aufzeigen konnte, dass es einen Zusammenhang zwischen Resistinspiegel und Rückfall geben könnte. Allerdings ist ein solcher Zusammenhang nur sehr angedeutet in unserer Studie zu finden, denn es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den alkoholkranken Patienten und der untersuchten

Kontrollgruppe, aber nicht direkt zwischen den abstinent bleibenden und den im Verlauf rückfälligen Patienten. Ein solcher Unterschied kommt nur indirekt durch den Vergleich mit der Kontrollgruppe zur Darstellung. In diesem Vergleich zeigt sich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den rückfällig gewordenen Patienten und der Kontrollgruppe, jedoch keinen signifikanten Unterschied in den Resistinspiegeln der Kontrollgruppe und der abstinent gebliebenen Patienten gibt. Daraus könnte gefolgert werden, dass der Resistinspiegel eventuell ein Indikator/Maß für die Rückfallprognose darstellt. Es ergeben sich damit gute Gründe für eine eingehendere Untersuchung des möglichen Zusammenhanges von Resistinspiegeln mit dem Rückfallrisiko.

5.4 Adiponektin

Auch für unsere Daten zu Adiponektin und Craving bietet sich der Vergleich mit den erhobenen Daten von Hillemacher et al. 2008⁷⁴ an. Die erste Messung der Hillemacher Studie fand ca. 1 Woche vor der ersten Messung dieser Studie statt, wobei die zweite Messung etwa zu einem gleichen Zeitpunkt wie T1 in der vorliegenden Studie stattfand. Im Gegensatz zu Hillemacher et al. sahen wir keinen Zusammenhang von Adiponektin und Craving bei den untersuchten männlichen Patienten, aber es zeigte sich eine Assoziation von Craving und den untersuchten weiblichen Patientinnen zum Zeitpunkt T2, also einem späteren Zeitpunkt als dem von Hillemacher et al. untersuchten.

Ebenso wie Hillemacher et al. konnte in dieser vorliegenden Studie ein deutlicher Rückgang des Adiponektinspiegels zwischen den gemessenen Zeiträumen dokumentiert werden. Der Adiponektinspiegel fiel innerhalb von 30 Tagen auf Normalwerte. Die alkoholinduzierte Adiponektinsekretion scheint also schneller Normalwerte zu erreichen als die Resistinsekretion oder die HPA-Achsen Dysfunktion.

Ein erhöhter Adiponektin- und Resistinspiegel bei alkoholabhängigen Patienten nach der Entgiftung steht im Einklang mit den Ergebnissen aus den Tierversuchen von Pradova und Fickova^{88,70}.

Insgesamt ergibt sich damit aus unseren Daten und den Daten anderer Studien, dass sich die Serumspiegel der Adipokine Leptin, Adiponektin, Resistin und Ghrelin zum einen bei alkoholabhängigen Männern und Frauen nicht immer gleich verhalten und dass zum anderen für Ghrelin und Adiponektin eher ein Zusammenhang mit Craving, für Resistin und Leptin dagegen eher ein Zusammenhang mit dem späteren Rückfallrisiko gefunden werden konnte. Diese Ergebnisse rechtfertigen die weitere systematische Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges von Adipokinsekretion und wichtigen Parametern der Alkoholabhängigkeit in experimentell angelegten Studien. Es ist zu hoffen, dass solche Untersuchungen neue

Hinweise bieten, wie die Chancen auf eine längere Abstinenz erhöht werden könnte. Zugleich ist es sicherlich angezeigt, hier die Erwartungen auf therapeutische Wirkungen nicht zu hoch anzusetzen. Die Alkoholabhängigkeit ist enorm vielschichtig und von multiplen Faktoren abhängig.

5.5 Ethylglukuronid

Die Ergebnisse der Ethylglukuronidbestimmung dieser Studie zeigten, dass ein beträchtlicher Prozentsatz der alkoholabhängigen Patienten bereits an den freien Wochenenden der stationären Therapie Alkohol getrunken hatte und anschließend bei Wiedereintreffen zur stationären Behandlung einen negativen Atemalkoholtest aufwies. Ein signifikanter Anteil an rückfälligen Patienten wäre ohne die EtG-Bestimmung unentdeckt geblieben. Auch während der verschiedenen Follow-ups nach Entlassung aus der dreiwöchigen stationären Behandlung kam ein relevanter Prozentsatz derer, die nur über EtG als rückfällig nachgewiesen werden konnten, nicht zu dem vereinbarten Nachfolge Follow-up. Die Daten zeigen damit zum einen, dass ein erheblicher Teil der Patienten bei Follow-ups falsche Angaben in Bezug auf Rückfälligkeit machten. Dies kann erhebliche verfälschende Auswirkungen auf die Auswertung der vorauslaufenden Studien haben. Die EtG-Bestimmung im Urin ist entsprechend dringend anzuraten, wenn man die Auswirkung von Behandlungs- oder biologischen Daten auf das Rückfallrisiko untersucht. Zum anderen zeigten unsere Ergebnisse, dass diejenigen, die zunächst nur über das Urin-EtG als rückfällig erkannt wurden, im weiteren Verlauf besonders häufig nicht zu den nachfolgenden Follow-ups kamen. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass nahezu alle Patienten, die ohne Mitteilung nicht zu vereinbarten Follow-ups kamen, tatsächlich rückfällig geworden waren⁹⁵. Wir gehen deshalb davon aus, dass der anfangs noch scheinbar kontrollierte Alkoholkonsum rasch zu einem nicht mehr kontrollierbaren Rückfall bei den Alkoholabhängigen führte. EtG erwies sich damit als ein wertvoller ergänzender Marker für die Bestimmung von Rückfall und Abstinenz während einer katamnestic Untersuchung.

Insgesamt muss man bei der Betrachtung aller Ergebnisse bezüglich der Adipokine kritisch bemerken, dass die in dieser Studie untersuchte Kontrollgruppe deutlich kleiner war als die untersuchte Patientengruppe. Insbesondere bei den kleinen Gruppen an Frauen könnten dadurch eventuell bestimmte Unterschiede entweder nicht oder gerade deshalb zu Tage getreten sein. In Folgestudien sollte deshalb eine möglichst gleich große Zahl an Kontrollprobanden angestrebt werden.

6. Zusammenfassung

In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einzelnen Adipokinen und Alkoholverlangen (Craving) während der Entgiftung gezeigt. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Frage, ob bei bereits entgifteten Alkoholabhängigen ein solcher Zusammenhang noch nachweisbar ist und ob Adipokinspiegel im Zusammenhang mit einem frühen Rückfall in alte Trinkmuster stehen. Hierzu wurden 109 entgiftete alkoholabhängige Patienten (82 Männer und 27 Frauen) im Alter bis 60 Jahren untersucht, die zur Sicherung der Abstinenz eine dreiwöchige Motivationstherapie durchliefen. Die Bestimmung der Serumspiegel von Leptin, Ghrelin, Resistin und Adiponektin erfolgte jeweils morgens vor dem Aufstehen, einmal zu Beginn und einmal gegen Ende der Motivationstherapie. Zur Kontrolle der Abstinenz wurden neben Befragungen und Atemalkoholspiegeln Urinproben zur Bestimmung des Ethylglukuronid von den Patienten zu diesen beiden Zeitpunkten sowie zu den vereinbarten zwei Katamneseterminen (drei und sechs Wochen nach Entlassung) erbeten. Ergänzend wurden drei Skalen zur Bestimmung des Alkoholverlangens zu den Messzeitpunkten eingesetzt. Zusätzlich wurden einmalig morgens bei 47 gesunden Probanden (33 Männer und 14 Frauen) die genannten Adipokine im Blut bestimmt.

Leptin- und Resistinspiegel blieben über die beiden Messzeitpunkte konstant, während Ghrelin- und Adiponektin-Spiegel im Verlauf abfielen. Ghrelin-, Adiponektin- und Leptin-, aber nicht Resistin-Spiegel zeigten geschlechtsabhängige Unterschiede. Bei den männlichen Alkoholabhängigen konnte ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Leptinspiegel und Rückfall nachgewiesen werden. Für die Gesamtstichprobe der Alkoholabhängigen ergab sich über den Vergleich mit der gesunden Stichprobe ein indirekter Zusammenhang zwischen erhöhtem Resistin und Rückfallrisiko. Für Ghrelin und Adiponektin ergab sich dagegen kein Zusammenhang mit Rückfall, dafür aber zu verschiedenen Cravingskalen, wobei Männer und Frauen unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Insgesamt zeigte diese Studie damit, dass Resistin und Leptin mit Rückfall assoziiert waren, während Adiponektin und Ghrelin möglicherweise mit Craving in der frühen Abstinenz im Zusammenhang standen.

Mit Hilfe der Bestimmung des EtG's konnten signifikant mehr Rückfälle in dieser Studie ermittelt werden als mit Hilfe eines Atemalkoholtests und der Anamnese allein. EtG sollte deshalb in Studien zur Objektivierung von Abstinenz verstärkt eingesetzt werden.

7. Literaturverzeichnis

- ¹ Hanke, M., John, U.: Tabak-oder alkohol-attributable stationäre Behandlung; Deutsche Medizinische Wochenschrift 2003; 128 (25/26); 1387 – 1390
- ² Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. (Hrsg.): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10. Kapitel V (F). 1991. Bern: Huber
- ³ Kozlowski LT, Wilkinson DA.: Use and misuse of the concept of craving by alcohol, tobacco, and drug researchers. Br J Addict. 1987 Jan;82(1):31-45.
- ⁴ Wetterling T, Veltrup C, Junghanns K.: Craving--an adequately defined concept?. Fortschr Neurol Psychiatr. 1996 Apr;64(4):142-52.
- ⁵ Littleton J.: Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? Addiction. 1995 Sep;90(9):1179-88. Review
- ⁶ Di Chiara G, Tanda G, Cadoni C, Acquas E, Bassareo V, Carboni E.: Homologies and differences in the action of drugs of abuse and a conventional reinforcer (food) on dopamine transmission: an interpretative framework of the mechanism of drug dependence. Adv Pharmacol. 1998;42:983-7
- ⁷ Wise RA.: Action of drugs of abuse on brain reward systems. Pharmacol Biochem Behav. 1980;13 Suppl 1:213-23. Review.
- ⁸ Pravdova E, Fickova M.: Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. Endocr Regul. 2006 Sep;40(3):91-104. Review.
- ⁹ Coppack SW.: Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc. 2001 Aug;60(3):349-56. Review.
- ¹⁰ Hug C, Lodish HF.: Medicine. Visfatin: a new adipokine. Science. 2005 Jan 21;307(5708):366-7. Epub 2004 Dec 16.
- ¹¹ Kalra SP, Kalra PS.: Overlapping and interactive pathways regulating appetite and craving. J Addict Dis. 2004;23(3):5-21.
- ¹² Thiele TE, Navarro M, Sparta DR, Fee JR, Knapp DJ, Cubero I.: Alcoholism and obesity: overlapping neuropeptide pathways? Neuropeptides. 2003 Dec;37(6):321-37. Review.
- ¹³ Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994 Dec 1;372(6505):425-32. Erratum in: Nature 1995 Mar 30;374(6521):479.
- ¹⁴ Leibel RL, Chung WK, Chua SC Jr.: The molecular genetics of rodent single gene obesities. J Biol Chem. 1997 Dec 19;272(51):31937-40. Review.
- ¹⁵ Zhang Y, Hufnagel C, Eiden S, Guo KY, Diaz PA, Leibel R, Schmidt I.: Mechanism for LEPR-mediated regulation of leptin expression in brown and white adipocytes in rat pups. Physiol Genomics. 2001 Jan 19;4(3):189-99
- ¹⁶ Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ.: The stomach is a source of leptin. Nature. 1998 Aug 20;394(6695):790-3
- ¹⁷ Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K.: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. Nat Med. 1997 Sep;3(9):1029-33.
- ¹⁸ Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E.: Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. Endocrinology. 1999 Dec;140(12):5995-8.

-
- ¹⁹ Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D, Wiedemann K.: Leptin: a modulator of alcohol craving?. *Biol Psychiatry*. 2001 May 1;49(9):782-7
- ²⁰ Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I, Moses AC, Flier JS.: Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res*. 1998 May;6(3):179-86.
- ²¹ Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, DeCarlo Donahue RA, Collier G, Goldberg RB, Prineas RJ, Skyler J, Schneiderman N.: Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: The Miami Community Health Study. *Ann Epidemiol*. 1999 Feb;9(2):108-13.
- ²² Hiney JK, Dearth RK, Lara F 3rd, Wood S, Srivastava V, Les Dees W.: Effects of ethanol on leptin secretion and the leptin-induced luteinizing hormone (LH) release from late juvenile female rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Nov;23(11):1785-92.
- ²³ Wurst FM, Bechtel G, Forster S, Wolfersdorf M, Huber P, Scholer A, Pridzun L, Alt A, Seidl S, Dierkes J, Dammann G.: Leptin levels of alcohol abstainers and detoxification patients are not different. *Alcohol Alcohol*. 2003 Jul-Aug;38(4):364-8.
- ²⁴ Santolaria F, Pérez-Cejas A, Alemán MR, González-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A, Gómez-Rodríguez MA.: Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. *Alcohol Alcohol*. 2003 Jan-Feb;38(1):60-6.
- ²⁵ Kiefer F, Jahn H, Otte C, Demiralay C, Wolf K, Wiedemann K.: Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J Psychiatr Res*. 2005 Sep;39(5):545-51. Epub 2005 Jan 21.
- ²⁶ Kraus T, Reulbach U, Bayerlein K, Mugele B, Hillemacher T, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S.: Leptin is associated with craving in females with alcoholism. *Addict Biol*. 2004 Sep-Dec;9(3-4):213-9.
- ²⁷ Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF.: Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*. 2000 Sep;143(3):293-311. Review.
- ²⁸ Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW.: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997 May;3(5):575-9.
- ²⁹ Korbonits M, Trainer PJ, Little JA, Edwards R, Kopelman PG, Besser GM, Svec F, Grossman AB.: Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jun;46(6):751-7.
- ³⁰ Oppert JM, Lahlou N, Laferrère B, Roger M, Basdevant A, Guy-Grand B.: Plasma leptin and acute serotonergic stimulation of the corticotropic axis in women who are normal weight or obese. *Obes Res*. 1997 Sep;5(5):410-6.
- ³¹ Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS.: Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest*. 1998 Mar 1;101(5):1020-7.
- ³² Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS.: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996 Jul 18;382(6588):250-2.
- ³³ Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriaucianus A, et al.: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995 Oct 12;377(6549):530-2.

-
- ³⁴ Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schonert B, Stephens TW, Flier JS.: Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*. 1997 Sep;138(9):3859-63.
- ³⁵ Kolaczynski JW, Goldstein BJ, Considine RV.: Dexamethasone, OB gene, and leptin in humans; effect of exogenous hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Nov;82(11):3895-7.
- ³⁶ Ur E, Grossman A, Després JP.: Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Horm Metab Res*. 1996 Dec;28(12):744-7. Review.
- ³⁷ Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B.: Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes*. 1997 Apr;46(4):717-9.
- ³⁸ Kiefer F, Wiedemann K.: Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addict Biol*. 2004 Sep-Dec;9(3-4):205-12. Review.
- ³⁹ Berman JD, Cook DM, Buchman M, Keith LD.: Diminished adrenocorticotropin response to insulin-induced hypoglycemia in nondepressed, actively drinking male alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Sep;71(3):712-7.
- ⁴⁰ Wand GS, Dobs AS.: Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Jun;72(6):1290-5.
- ⁴¹ Bannan LT, Potter JF, Beevers DG, Saunders JB, Walters JR, Ingram MC.: Effect of alcohol withdrawal on blood pressure, plasma renin activity, aldosterone, cortisol and dopamine beta-hydroxylase. *Clin Sci (Lond)*. 1984 Jun;66(6):659-63.
- ⁴² Iranmanesh A, Veldhuis JD, Johnson ML, Lizarralde G.: 24-hour pulsatile and circadian patterns of cortisol secretion in alcoholic men. *J Androl*. 1989 Jan-Feb;10(1):54-63.
- ⁴³ Hundt W, Zimmermann U, Pöttig M, Spring K, Holsboer F.: The combined dexamethasone-suppression/CRH-stimulation test in alcoholics during and after acute withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 May;25(5):687-91.
- ⁴⁴ Burov YV, Treskov VG, Vedernikova NN, Shevelyova OS.: Types of alcohol withdrawal syndrome and dexamethasone suppression test. *Drug Alcohol Depend*. 1986 May;17(1):81-8.
- ⁴⁵ Bernardy NC, King AC, Parsons OA, Lovallo WR.: Altered cortisol response in sober alcoholics: an examination of contributing factors. *Alcohol*. 1996 Sep-Oct;13(5):493-8.
- ⁴⁶ Lovallo WR, Dickensheets SL, Myers DA, Thomas TL, Nixon SJ.: Blunted stress cortisol response in abstinent alcoholic and polysubstance-abusing men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 May;24(5):651-8.
- ⁴⁷ Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, Gefeller O, Schilling L, Poser W, Kaw S.: Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997 Oct;21(7):1285-93.
- ⁴⁸ Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, Potgieter A, Walter H, Fleischhacker WW.: Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*. 1996 May 25;347(9013):1438-42.
- ⁴⁹ Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Bernzen J, Wetterling T, Rink L, Driessen M.: Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol Alcohol*. 2003 Mar-Apr;38(2):189-93.
- ⁵⁰ Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):656-60.
- ⁵¹ Broglio F, Arvat E, Benso A, Papotti M, Muccioli G, Deghenghi R, Ghigo E.: Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Dec;15 Suppl 5:1219-27. Review.

-
- ⁵² Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL.: The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003 Feb 20;37(4):649-61.
- ⁵³ Pöykkö SM, Kellokoski E, Hökkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O.: Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2546-53.
- ⁵⁴ Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhäusl W, Roden M.: Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2003 Jul;52(7):1792-8.
- ⁵⁵ Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M.: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):669-73.
- ⁵⁶ Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B.: Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):109-16.
- ⁵⁷ Kraus T, Schanze A, Gröschl M, Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S.: Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Dec;29(12):2154-7.
- ⁵⁸ 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.: Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Nov;30(11):1933-7.
- ⁵⁹ Cummings DE, Naleid AM, Figlewicz Lattemann DP.: Ghrelin: a link between energy homeostasis and drug abuse? *Addict Biol*. 2007 Mar;12(1):1-5.
- ⁶⁰ Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA.: Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol*. 2007 Mar;12(1):6-16.
- ⁶¹ Kim DJ, Yoon SJ, Choi B, Kim TS, Woo YS, Kim W, Myrick H, Peterson BS, Choi YB, Kim YK, Jeong J.: Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol*. 2005 Jan-Feb;40(1):76-9. Epub 2004 Nov 1.
- ⁶² Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307-12.
- ⁶³ Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, Nelson C, Lowman HB, Wright BD, Skelton NJ, Frantz GD, Tumas DB, Peale FV Jr, Shelton DL, Hébert CC.: FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*. 2000 Aug 1;19(15):4046-55.
- ⁶⁴ Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS.: A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2001 Apr 6;276(14):11252-6. Epub 2001 Feb 15.
- ⁶⁵ Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T.: Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res*. 2003 Aug;11(8):997-1001.
- ⁶⁶ Way JM, Görgün CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR Jr, Willson TM, Kliewer SA, Hotamisligil GS.: Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2001 Jul 13;276(28):25651-3. Epub 2001 May 23.

-
- ⁶⁷ Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S.: Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001 Oct;50(10):2199-202.
- ⁶⁸ Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA.: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jan 10;300(2):472-6.
- ⁶⁹ Chen L, Nyomba BL.: Glucose intolerance and resistin expression in rat offspring exposed to ethanol in utero: modulation by postnatal high-fat diet. *Endocrinology*. 2003 Feb;144(2):500-8.
- ⁷⁰ Pravdová E, Macho L, Hlaváčová N, Ficková M.: Long-time alcohol intake modifies resistin secretion and expression of resistin gene in adipose tissue. *Gen Physiol Biophys*. 2007 Sep;26(3):221-9.
- ⁷¹ Pravdova E, Macho L, Fickova M.: Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mRNA expressions in adipose tissue of rats. *Endocr Regul*. 2009 Jul;43(3):117-25
- ⁷² Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F.: Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jun;101(6):1244-52.
- ⁷³ Morash BA, Ur E, Wiesner G, Roy J, Wilkinson M.: Pituitary resistin gene expression: effects of age, gender and obesity. *Neuroendocrinology*. 2004 Mar;79(3):149-56. Epub 2004 Apr 16.
- ⁷⁴ Hillemacher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, Schanze A, Frieling H, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S.: Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence--possible link to craving. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Jan 1;99(1-3):333-7. Epub 2008 Sep 24.
- ⁷⁵ Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y.: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):731-7. Epub 2002 Jun 17.
- ⁷⁶ Berg AH, Combs TP, Scherer PE.: ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Mar;13(2):84-9. Review.
- ⁷⁷ Shimada K, Miyazaki T, Daida H.: Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*. 2004 Jun;344(1-2):1-12. Review.
- ⁷⁸ Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1288-95. Epub 2002 Oct 7.
- ⁷⁹ Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Dec 10;99(25):16309-13. Epub 2002 Nov 27.
- ⁸⁰ Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ.: Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*. 2003 Jun;52(6):1355-63.
- ⁸¹ Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM: Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 145: 5589-97, 2004
- ⁸² Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, Pacini G, Funahashi T, Kautzky-Willer A.: Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1721-7.

-
- ⁸³ Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K.: Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Dec;61(6):753-9.
- ⁸⁴ Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J.: Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004 May;90(5):528-33.
- ⁸⁵ Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Kluft C, Hendriks HF.: Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):184-9
- ⁸⁶ Stejskal D, Růžicka V, Fanfrdlová G, Kolár V, Bartek J.: High adiponectin and TNF-alpha levels in moderate drinkers suffering from liver steatosis: comparison with non drinkers suffering from similar hepatopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005 Jun;149(1):93-9.
- ⁸⁷ Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G, Hendriks HF.: The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Jan;14(1):60-6.
- ⁸⁸ Pravdova E, Fickova M.: Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocr Regul*. 2006 Sep;40(3):91-104.
- ⁸⁹ Avogaro A, Sambataro M, Marangoni A, Pianta A, Vettor R, Pagano C, Marescotti MC, Tiengo A, Beltramello G.: Moderate alcohol consumption, glucose metabolism and lipolysis: the effect on adiponectin and tumor necrosis factor alpha. *J Endocrinol Invest*. 2003 Dec;26(12):1213-8.
- ⁹⁰ Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ.: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(1):91-100.
- ⁹¹ Hornig UC, Goldschaldt M.: Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT) als Indikator in der Diagnostik eines pathologisch erhöhten Alkoholkonsums. *Sucht* 1996;176-180
- ⁹² Wetterling T, Kanitz RD.: The new "alcohol marker" carbohydrate-deficient transferrin (CDT). Value for neurologic-psychiatric diagnosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1997 Aug;65(8):337-46. Review.
- ⁹³ Kanitz RD, Wood WG, Wetterling T, Forster J, Oehler G.: New state markers for alcoholism. Comparison of carbohydrate deficient transferrin (CDT) and alcohol mediated (triantennary) transferrin (AMT). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994 May;18(3):431-46
- ⁹⁴ Wurst FM, Kempter C, Seidl S, Alt A.: Ethyl glucuronide--a marker of alcohol consumption and a relapse marker with clinical and forensic implications. *Alcohol Alcohol*. 1999 Jan-Feb;34(1):71-7.
- ⁹⁵ Junghanns K, Graf I, Pflüger J, Wetterling G, Ziems C, Ehrenthal D, Zöllner M, Dibbelt L, Backhaus J, Weinmann W, Wurst FM.: Urinary ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulphate (EtS) assessment: valuable tools to improve verification of abstinence in alcohol-dependent patients during in-patient treatment and at follow-ups. *Addiction*. 2009 Jun;104(6):921-6.
- ⁹⁶ Latscha, H.P., Linti, G.W., Klein, H.A.: *Analytische Chemie, Chemie-Basiswissen III*, 4. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 445-464
- ⁹⁷ Weinmann W, Schaefer P, Thierauf A, Schreiber A, Wurst FM.: Confirmatory analysis of ethylglucuronide in urine by liquid-chromatography/electrospray ionization/tandem mass spectrometry according to forensic guidelines. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2004 Feb;15(2):188-93.
- ⁹⁸ Hautzinger, M., Bailer, M., Worall & H., Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- ⁹⁹ 1. Auflage Von L. Laux, P. Glanzmann, P. Schaffner und C.D. Spielberger

-
- ¹⁰⁰ Saunders JB, Aasland OG, Amundsen A, Grant M.: Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption--I. *Addiction*. 1993 Mar;88(3):349-62.
- ¹⁰¹ Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M.: Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791-804.
- ¹⁰² Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR.: The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol*. 1995 Jul;56(4):423-32.
- ¹⁰³ Rumpf HJ, Hapke U, Meyer C, John U.: Screening for alcohol use disorders and at-risk drinking in the general population: psychometric performance of three questionnaires. *Alcohol Alcohol*. 2002 May-Jun;37(3):261-8.
- ¹⁰⁴ Anton RF, Moak DH, Latham P.: The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 Feb;19(1):92-9.
- ¹⁰⁵ Anton RF, Moak DH, Latham PK.: The obsessive compulsive drinking scale: A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Mar;53(3):225-31.
- ¹⁰⁶ Modell JG, Glaser FB, Mountz JM, Schmaltz S, Cyr L.: Obsessive and compulsive characteristics of alcohol abuse and dependence: quantification by a newly developed questionnaire. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992 Apr;16(2):266-71.
- ¹⁰⁷ Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS.: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov;46(11):1012-6.
- ¹⁰⁸ Bohn MJ, Krahn DD, Staehler BA.: Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 Jun;19(3):600-6.
- ¹⁰⁹ Ludwig AM, Stark LH.: Alcohol craving. Subjective and situational aspects. *Q J Stud Alcohol*. 1974 Sep;35(3):899-905.
- ¹¹⁰ Rankin H, Hodgson R, Stockwell T.: The concept of craving and its measurement. *Behav Res Ther*. 1979;17(4):389-96.
- ¹¹¹ Marlatt GA.: Craving for alcohol, loss of control, and relapse: A cognitive - behavioral analysis. *Alcoholism: New Directions in Behavioral Research and Treatment*. New York, Plenum Press, 1978, pp 271 – 314
- ¹¹² Tiffany ST, Drobes DJ.: The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict*. 1991 Nov;86(11):1467-76.
- ¹¹³ Tiffany ST, Singleton E, Haertzen CA, Henningfield JE. The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 1993 Dec;34(1):19-28.
- ¹¹⁴ Junghanns K, Veltrup C, Wetterling T.: Craving Shift in Chronic Alcoholics. *Eur Addict Res* 2000;6:64-70
- ¹¹⁵ Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Rink L, Wetterling T, Driessen M.: The consumption of cigarettes, coffee and sweets in detoxified alcoholics and its association with relapse and a family history of alcoholism. *Eur Psychiatry*. 2005 Aug;20(5-6):451-5
- ¹¹⁶ Junghanns K, Horbach R, Ehrental D, Blank S, Backhaus J.: Cortisol awakening response in abstinent alcohol-dependent patients as a marker of HPA-axis dysfunction. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):1133-7. Epub 2007 Aug 3

-
- ¹¹⁷ Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, Gefeller O, Schilling L, Poser W, Kaw S.: Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997 Oct;21(7):1285-93.
- ¹¹⁸ Uehara Y, Shimizu H, Ohtani K, Sato N, Mori M.: Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. *Diabetes.* 1998 Jun;47(6):890-3
- ¹¹⁹ Kalra SP, Kalra PS.: Overlapping and interactive pathways regulating appetite and craving. *J Addict Dis.* 2004;23(3):5-21. Review.
- ¹²⁰ Heilig M, Koob GF.: A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. *Trends Neurosci.* 2007 Aug;30(8):399-406. Epub 2007 Jul 16
- ¹²¹ Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemecher T, Kraus T, Ramskogler K, Lesch O, Bayerlein K, Schanze A, Wilhelm J, Junghanns K, Schulte T, Dammann G, Pridzun L, Wiesbeck G, Kornhuber J, Bleich S.: Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Dec;31(12):1963-7. Review
- ¹²² Jerlhag E, Egecioglu E, Landgren S, Salomé N, Heilig M, Moechars D, Datta R, Perrissoud D, Dickson SL, Engel JA.: Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jul 7;106(27):11318-23. Epub 2009 Jun 29
- ¹²³ Calissendorff J, Danielsson O, Brismar K, Röjdmark S.: Inhibitory effect of alcohol on ghrelin secretion in normal man. *Eur J Endocrinol.* 2005 May;152(5):743-7.
- ¹²⁴ Calissendorff J, Danielsson O, Brismar K, Röjdmark S.: Alcohol ingestion does not affect serum levels of peptide YY but decreases both total and octanoylated ghrelin levels in healthy subjects. *Metabolism.* 2006 Dec;55(12):1625-9.
- ¹²⁵ Zimmermann US, Buchmann A, Steffin B, Dieterle C, Uhr M.: Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress. *Addict Biol.* 2007 Mar;12(1):17-21.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr. 1: Darstellung der ICD-10-Kriterien für Alkoholabhängigkeit	S. 9
Tabelle Nr. 2: allgemeine Patientendaten	S. 31
Tabelle Nr. 3: Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen alkoholabhängigen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.	S. 36
Tabelle Nr. 4: Ethylglukuronid (ETG) positive, über Interview und/oder Atemalkoholtest positive Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung sowie 3 Wochen und 6 Wochen nach Entlassung. ETG wurde nur bei den Patienten bestimmt, die einen Alkoholkonsum negierten.	S. 38
Tabelle Nr. 5: Relative Prozentzahlen von rückfällig gewordenen und abstinent gebliebenen Patienten, die zu den Follow-ups gekommen waren. Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen einmal mit Berücksichtigung von ETG-Ergebnissen und einmal ohne.	S. 38

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leptin/bmi zum Zeitpunkt T1: ein signifikanter Unterschied im morgendlichen nüchtern Serumwert zwischen rückfälligen und abstinent gebliebenen alkoholabhängigen Patienten. Arithmetisches Mittel und Standardfehler des Mittelwertes.

S. 32

Abbildung 2: Resistinspiegel zum Zeitpunkt T1. Während die abstinent gebliebenen Patienten sich nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen rückfällig gewordenen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Patienten mit Leberzirrhose waren hierbei nicht berücksichtigt. ($p=.005$, Bonferroni post-hoc test). Means and standard error of the mean (sem)

S. 35

10. Anhangsverzeichnis

Anhang 1: C-S Fragebogen	63
Anhang 2: OCDS Fragebogen	64
Anhang 3: AUQ-G Fragebogen	69
Anhang 4: Beck-Depressions-Inventar	71
Anhang 5: STAI - X1	73
Anhang 6: AUDIT Fragebogen	74

11. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Fritz Hohagen für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, durchzuführen.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Klaus Junghanns für das Thema der Arbeit und ganz besonders für die freundliche und geduldige Unterstützung, ohne die die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Die quantitative Bestimmung der Adipokine wurde in dem Labor der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dippelt und Mitarbeitern für die Auswertung der Proben.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dipl.-Chem. Wolfgang Weinmann und Mitarbeitern des Instituts für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Freiburg für die Bestimmung des Ethylglukuronids.

Mein außerordentlicher Dank gilt allen Freiwilligen, die sich bereitwillig als Probanden für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Ganz besonders erwähnen möchte ich hierbei das Pflegepersonal der Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck sowie die Feuerwehrmänner der Feuerwehrleitstelle 2 in Lübeck.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Iris Graf
Geburtsdatum 01. September 1977

Schulbildung

1997 Abitur am Gymnasium Nienburg/Weser

Berufsausbildung

1998 bis 2001 Physiotherapeutische Ausbildung

Studium/Praktisches Jahr

2001 bis 2007 Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck

1. Tertial Spital Altstätten, Departement Chirurgie Spitalregion Rheintal, Schweiz
2. Tertial Sana Kliniken Lübeck, Klinik für Innere Medizin
3. Tertial Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Anästhesiologie

Weiterbildung

Januar bis Mai 2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der AHG Klinik Holstein (suchtmedizinische Klinik)

Mai 2008 bis heute Internistische Weiterbildungsassistentin im evangelischen Krankenhaus Oldenburg

Dissertation

2004 bis 2011 Durchführung und Verfassung der Dissertation

13. Anhang

Anhang 1: C-S Fragebogen


Klinik für Psychiatrie

C-S Fragebogen

Name:	Probandennr.:	Messzeitpunkt:
-------	---------------	----------------

1. Ein Teil der Alkoholabhängigen kennt ein sehr ausgeprägtes Verlangen nach Alkohol, was man auch als Janker oder Jieper bezeichnet.
Bitte kreuzen Sie auf der nachfolgenden Skala an, wie ausgeprägt **Ihr stärkstes Verlangen** nach Alkohol schon einmal war!

nicht vorhanden

 —————

extrem stark

2. Wie stark ist Ihr Verlangen nach Alkohol in den letzten 7 Tagen maximal gewesen? Bitte kreuzen Sie es auf der nachfolgenden Skala an!

nicht vorhanden

 —————

extrem stark

3. Wie oft haben Sie in den letzten 7 Tagen Verlangen nach Alkohol gehabt? Bitte ankreuzen!

- fast ständig
- stündlich
- mehrmals täglich
- einmal am Tag
- mehrfach pro Woche
- einmal pro Woche
- gar nicht vorhanden

4. Mitunter berichten trockene Alkoholabhängige, daß sie ihren Verbrauch an anderen Genußmitteln verändert haben, seitdem sie trocken sind. Wie ist das bei Ihnen? Geben Sie bitte an, was Sie an Genußmitteln früher (als sie noch Alkohol tranken) und jetzt jeweils pro Tag zu sich nehmen bzw. nahmen!

Kaffee (Tassen pro Tag)	früher:	jetzt:
Zigaretten (Anzahl)	früher:	jetzt:
Schokolade (in Gramm)	früher:	jetzt:

Süßigkeiten und Snacks, wie z.B. Chips, Gummibärchen, Lakritz

Menge früher: Menge jetzt

Süße Getränke, wie z.B. Cola, Limonade u.s.w.:

Tägliche Trinkmenge (in Liter) früher Menge jetzt:

5. Wie ausgeprägt war das **stärkste Verlangen nach diesen Substanzen** in den letzten 7 Tagen?

Bitte ankreuzen!

	fehlt	gering	mäßig	deutlich	stark	sehr stark
Kaffee	<input type="checkbox"/>					
Zigaretten (Nikotin)	<input type="checkbox"/>					
Schokolade	<input type="checkbox"/>					
Andere Süßigkeiten	<input type="checkbox"/>					
andere Genußmittel	<input type="checkbox"/>					

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang 2: OCDS Fragebogen

Name

Datum

OCDS-deutsche Version

Mann, K., Ackermann, K., & Scheuren, B. (2003). Deutsche Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS-G). In A. Glöckner-Rist, F. Rist, & H. Küfner (Hrsg.), Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES). Version 3.00. Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen.

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihren Alkoholkonsum und auf Gedanken, Vorstellungen, Impulse oder Bilder, die mit dem Trinken von Alkohol zusammenhängen.

Bitte kreuzen Sie jeweils die Aussage an, die am ehesten für Sie zutrifft. Falls nicht anders angegeben, beziehen sich die Fragen auf den Zeitraum der vergangenen sieben Tage

1. Wenn Sie keinen Alkohol trinken, wieviel Ihrer Zeit wird dann von Vorstellungen, Gedanken, Impulsen oder Bildern beansprucht, die etwas mit dem Trinken zu tun haben?

- Keine
- Weniger als eine Stunde am Tag
- 1-3 Stunden am Tag
- 4-8 Stunden am Tag
- Mehr als 8 Stunden am Tag

2. Wie häufig treten diese Gedanken oder Vorstellungen auf?

- Niemals
- Nicht häufiger als achtmal am Tag
- Häufiger als achtmal am Tag, aber die meisten Stunden des Tages sind frei davon
- Mehr als achtmal am Tag und während der meisten Stunden des Tages
- Die Gedanken treten so häufig auf, dass man sie nicht mehr zählen kann, und es vergeht kaum eine Stunde, in der sie nicht auftreten

3. Wie stark werden Ihre berufliche Tätigkeit oder Ihr soziales Verhalten von diesen Vorstellungen, Gedanken, Impulsen oder Bildern beeinflusst? Gibt es etwas, was sie deswegen nicht tun oder nicht können?

(Falls Sie gerade nicht berufstätig sind: Wie sehr wäre Ihre berufliche Tätigkeit dadurch beeinflusst, falls Sie arbeiten würden?)

- Die Gedanken an Alkohol beeinflussen mich überhaupt nicht ich arbeite und verhalte mich völlig normal
- Die Gedanken an Alkohol beeinflussen mein soziales Verhalten oder meine beruflichen Tätigkeiten in geringem Maße, mein Auftreten oder meine Leistung insgesamt sind jedoch nicht beeinträchtigt

- Die Gedanken an Alkohol beeinflussen mein soziales Verhalten oder meine berufliche Leistung eindeutig, ich komme aber noch damit zurecht
- Die Gedanken an Alkohol beeinträchtigen meine berufliche Leistung ganz erheblich
- Die Gedanken an Alkohol beeinträchtigen mein soziales Verhalten oder meine Arbeitsleistung vollständig

4. Wenn Sie keinen Alkohol trinken, wie sehr leiden Sie dann unter den Vorstellungen, Gedanken, Impulsen oder Bildern, die mit dem Trinken zu tun haben bzw. wie sehr werden Sie dadurch gestört?

- Keine Belastung oder Störung
- Geringfügig, selten und nicht besonders störend
- Mäßig häufig und störend; ich kann aber noch damit zurechtkommen
- Stark, sehr häufig und sehr störend
- Extrem stark, fast durchgängig, alles andere wird beeinträchtigt

5. Wenn Sie keinen Alkohol trinken, wie sehr bemühen Sie sich dann, diesen Gedanken zu widerstehen, sie nicht zu beachten oder Ihre Aufmerksamkeit auf etwas anderes zu lenken? (Geben Sie das Ausmaß Ihrer Bemühungen um Widerstand gegen diese Gedanken an, nicht den Erfolg oder Misserfolg, den Sie dabei haben.)

- Ich habe so selten derartige Gedanken, dass es nicht notwendig ist, dagegen anzugehen. Wenn sie aber auftauchen, bemühe ich mich immer, diesen Gedanken zu widerstehen
- Ich versuche meistens, diesen Gedanken zu widerstehen
- Ich unternahme einige Anstrengungen, um diesen Gedanken zu widerstehen
- Ich lasse allen derartigen Gedanken freien Lauf, ohne zu versuchen, sie zu kontrollieren. Dabei habe ich allerdings ein ungutes Gefühl
- Ich lasse diesen Gedanken völlig freien Lauf

6. Wenn Sie keinen Alkohol trinken, wie erfolgreich können Sie dann diese Gedanken beenden oder sie zerstreuen?

- Es gelingt mir stets vollkommen, diese Gedanken zu beenden oder sie zu zerstreuen
- Gewöhnlich kann ich diese Gedanken mit einiger Anstrengung und Konzentration beenden oder zerstreuen
- Manchmal kann ich diese Gedanken beenden oder sie zerstreuen
- Ich kann diese Gedanken nur ganz selten beenden und sie nur schwerlich zerstreuen

- Selbst für kurze Momente kann ich solche Gedanken nur selten zerstreuen

7. Wie viele drinks nehmen Sie täglich zu sich?

(Denken sie an die letzten Wochen, in denen Sie Alkohol getrunken haben.)

- Keinen
- Weniger als einen drink täglich (entspricht weniger als 0,33 Liter Bier oder 1/8 Liter Wein oder 30 ml Schnaps)
- 1-2 drinks täglich (entspricht maximal 0,66 Liter Bier oder 1/4 Liter Wein oder 60 ml Schnaps)
- 3-7 drinks täglich (entspricht bis 2,5 Liter Bier oder bis 1 Liter Wein oder bis 200 ml Schnaps)
- 8 oder mehr drinks täglich (entspricht mehr als 2,5 Liter Bier oder mehr als 1 Liter Wein oder mehr als 200 ml Schnaps)

8. An wie vielen Tagen in der Woche trinken Sie Alkohol?

(Denken Sie an die letzten Wochen, in denen Sie Alkohol getrunken haben.)

- An keinem
- An nicht mehr als einem Tag
- An 2 - 3 Tagen der Woche
- An 4 - 5 Tagen der Woche
- An 6 - 7 Tagen der Woche

9. Wie stark wird Ihre berufliche Tätigkeit durch das Trinken von Alkohol beeinflusst?

Gibt es etwas, was Sie wegen Ihres Trinkens nicht tun oder nicht tun können?

(Falls Sie gerade nicht berufstätig sind: Wie sehr wäre Ihre berufliche Tätigkeit beeinflusst, falls Sie arbeiten würden?)

- Das Trinken beeinflusst mich beruflich überhaupt nicht ich arbeite völlig normal
- Das Trinken beeinflusst meine berufliche Tätigkeit in geringem Maße, meine Arbeitskraft insgesamt ist jedoch nicht beeinträchtigt
- Das Trinken beeinflusst meine berufliche Leistung eindeutig, ich komme aber noch damit zurecht
- Das Trinken beeinträchtigt meine berufliche Leistung ganz erheblich
- Das Trinken beeinflusst meine Arbeitsleistung völlig

10. Wie stark wird Ihr soziales Verhalten durch das Trinken von Alkohol beeinflusst?

Gibt es etwas, was Sie wegen Ihres Trinkens nicht tun oder nicht tun können?

- Das Trinken beeinflusst mein soziales Verhalten überhaupt nicht ich verhalte mich völlig normal
- Das Trinken beeinflusst mein soziales Verhalten in geringem Maße, mein

Auftreten insgesamt ist jedoch nicht beeinträchtigt

- Das Trinken beeinflusst mein soziales Verhalten eindeutig, ich komme aber noch damit zurecht
- Das Trinken beeinflusst mein soziales Verhalten ganz erheblich
- Das Trinken beeinflusst mein soziales Verhalten völlig

11. Wenn Sie ein alkoholisches Getränk trinken möchten, aber daran gehindert wären, wie ängstlich oder ungehalten würden Sie dann werden?

- Ich würde überhaupt nicht ängstlich oder gereizt sein
- Ich würde nur in sehr geringem Maße ängstlich oder gereizt sein
- Angst und Reizbarkeit würden ansteigen, aber noch zu beherrschen sein
- Angst oder Reizbarkeit würden für mich sehr stark und störend
- Angst oder Reizbarkeit würden mich völlig überwältigen

12. Wie sehr bemühen Sie sich, dem Trinken von Alkohol zu widerstehen? (Geben Sie das Ausmaß Ihrer Bemühungen um Widerstand an, nicht den Erfolg oder Misserfolg, den Sie dabei haben.)

- Ich trinke so minimal, dass es nicht notwendig ist, dagegen anzugehen. Wenn ich doch trinke, bemühe ich mich immer, dem Trinken zu widerstehen
- Ich versuche meistens, dem Trinken zu widerstehen
- Ich unternehme einige Anstrengungen, um dem Trinken zu widerstehen
- Ich lasse dem Trinken meistens freien Lauf, ohne zu versuchen, es zu kontrollieren. Dabei habe ich ein ungutes Gefühl
- Ich lasse dem Trinken völlig freien Lauf

13. Wie stark ist Ihr Drang, Alkohol zu trinken?

- Ich verspüre keinen Drang
- Ich verspüre etwas Drang, Alkohol zu trinken
- Ich verspüre starken Drang, Alkohol zu trinken
- Ich verspüre sehr starken Drang, Alkohol zu trinken
- Der Drang zum Trinken ist völlig überwältigend und nicht zu beeinflussen

14. Wieviel Kontrolle haben Sie über Ihr Trinkverhalten?

- Ich habe mein Trinkverhalten völlig unter Kontrolle
- Gewöhnlich kann ich mein Trinkverhalten unter willentlicher Kontrolle halten
- Ich kann mein Trinkverhalten nur unter Schwierigkeiten kontrollieren
- Ich muss Trinken und kann es nur unter Schwierigkeiten hinausschieben

Ich bin kaum in der Lage, das Trinken auch nur für kurze Zeit aufzuschieben

Wie stark war während der letzten sieben Tage Ihr Verlangen nach Alkohol (der Wunsch nach Alkohol, während der Zeit, in der Sie nicht tranken) im Durchschnitt?
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
nicht vorhanden sehr stark

Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb der letzten 7 Tage zurück, als das Verlangen nach Alkohol am stärksten war. Wie stark war dieses Verlangen?
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
nicht vorhanden sehr stark

Wie häufig hatten Sie während der letzten 7 Tage Verlangen nach Alkohol (den Wunsch nach Alkohol, während der Zeit, in der Sie nicht tranken)?
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Nie Immer

Wann haben Sie zuletzt Alkohol getrunken?
Vor _____ Tagen

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.
Herzlichen Dank!

Anhang 3: AUQ-G Fragebogen



AUQ-G

(nach Bohn, Krahn und Staehler 1995)

Hier unten stehen acht Aussagen zum Trinkverlangen. Mit „trinken“ und „Getränk“ sind jeweils alkoholische Getränke wie Bier, Wein, Sekt oder Spirituosen (Korn, Whisky, Wodka und andere) gemeint.

Bitte geben sie zu jeder der Aussagen an, wie sehr Sie zustimmen oder nicht zustimmen, indem Sie ein Kreuz auf der jeweiligen Linie zwischen „stimmt gar nicht“ und „stimmt vollkommen“ machen, also etwa so

: ___ : **X** : ___ :

Je näher Sie das Kreuz zum einen oder zum anderen Ende hin machen, desto mehr stimmen Sie zu bzw. lehnen Sie die Aussage ab. Bitte machen Sie zu jeder Aussage ein Kreuz.

Uns interessiert, was Sie **IN DIESEM AUGENBLICK**, wo Sie diesen Bogen ausfüllen, denken und empfinden.

1. Alles, was ich jetzt gerade möchte, ist trinken.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

2. Ich muss jetzt nichts trinken.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

3. Es fiel mir schwer, in diesem Moment ein Getränk abzulehnen.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

4. Jetzt etwas zu trinken zu haben, würde die Sache einfach perfekt machen.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

5. Ich habe ein so starkes Trink-Verlangen, dass ich das Getränk fast schon schmecke.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

6. Nichts wäre besser als jetzt etwas zu trinken.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

7. Wenn ich jetzt Gelegenheit hätte zu trinken, würde ich es wohl nicht machen.

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen

8. Ich habe gerade ein sehr starkes Trink-Verlangen (Janker, Jieper, Saufdruck).

Stimmt gar nicht : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : Stimmt vollkommen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

PD Dr. Klaus Junghanns

Anhang 4: Beck-Depressions-Inventar

Patientennummer: _____ Datum: _____

Beck-Depressions-Inventar (BDI)	
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,	
dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0,1,2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.	
A	<input type="checkbox"/> 0 Ich bin nicht traurig. <input type="checkbox"/> 1 Ich bin traurig. <input type="checkbox"/> 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los. <input type="checkbox"/> 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.
B	<input type="checkbox"/> 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft. <input type="checkbox"/> 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft. <input type="checkbox"/> 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.
C	<input type="checkbox"/> 0 Ich fühle mich nicht als Versager. <input type="checkbox"/> 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt. <input type="checkbox"/> 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
D	<input type="checkbox"/> 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher. <input type="checkbox"/> 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. <input type="checkbox"/> 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen. <input type="checkbox"/> 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
E	<input type="checkbox"/> 0 Ich habe keine Schuldgefühle. <input type="checkbox"/> 1 Ich habe häufig Schuldgefühle. <input type="checkbox"/> 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe immer Schuldgefühle.
F	<input type="checkbox"/> 0 Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu sein. <input type="checkbox"/> 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu sein. <input type="checkbox"/> 2 Ich erwarte, bestraft zu werden. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.
G	<input type="checkbox"/> 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht. <input type="checkbox"/> 1 Ich bin von mir enttäuscht. <input type="checkbox"/> 2 Ich finde mich fürchterlich. <input type="checkbox"/> 3 Ich hasse mich.
H	<input type="checkbox"/> 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen. <input type="checkbox"/> 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen. <input type="checkbox"/> 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. <input type="checkbox"/> 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schieflieft.
I	<input type="checkbox"/> 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. <input type="checkbox"/> 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. <input type="checkbox"/> 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen. <input type="checkbox"/> 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.
J	<input type="checkbox"/> 0 Ich weine nicht öfter als früher. <input type="checkbox"/> 1 Ich weine jetzt mehr als früher. <input type="checkbox"/> 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit. <input type="checkbox"/> 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
K	<input type="checkbox"/> 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst. <input type="checkbox"/> 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher. <input type="checkbox"/> 2 Ich fühle mich dauernd gereizt. <input type="checkbox"/> 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

L	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren. Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher. Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren. Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
M	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich bin so entschlußfreudig wie immer. Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf. Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen. Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
N	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehn als früher. Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe. Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen. Ich finde mich häßlich.
O	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich kann so gut arbeiten wie früher. Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen. Ich bin unfähig zu arbeiten.
P	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich schlafe so gut wie sonst. Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
Q	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich ermüde nicht stärker als sonst. Ich ermüde schneller als früher. Fast alles ermüdet mich. Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
R	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
S	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen. Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> Nein
T	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung. Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken. Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
U	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex. Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Anhang 5 : STAI X1

STAI X1

Anleitung:
 In folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung
 und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d. h. in diesem Moment, fühlen. Kreuzen Sie bitte bei
 jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.
 Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren
 augenblicklichen Gefühlszustand beschreibt.

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
Ich bin ruhig		1	2	3	4
Ich fühle mich geborgen		1	2	3	4
Ich fühle mich angespannt		1	2	3	4
Ich bin bekümmert		1	2	3	4
Ich bin gelöst		1	2	3	4
Ich bin aufgeregt		1	2	3	4
Ich bin besorgt, daß etwas schiefgehen könnte		1	2	3	4
Ich fühle mich ausgeruht		1	2	3	4
Ich bin beunruhigt		1	2	3	4
Ich fühle mich wohl		1	2	3	4
Ich fühle mich selbstsicher		1	2	3	4
Ich bin nervös		1	2	3	4
Ich bin zappelig		1	2	3	4
Ich bin verkrampft		1	2	3	4
Ich bin entspannt		1	2	3	4
Ich bin zufrieden		1	2	3	4
Ich bin besorgt		1	2	3	4
Ich bin überreizt		1	2	3	4
Ich bin froh		1	2	3	4
Ich bin vergnügt		1	2	3	4
Prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!					
					Score X1 []

Anhang 6: AUDIT Fragebogen

ACHTUNG: Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihr Trinken von alkoholischen Getränken **VOR DER LETZTEN ENTGIFTUNG!!**

AUDIT (Deutsch)

	Nie	1 mal im Monat oder seltener	2-4 mal im Monat	2-3 mal in der Woche	4 oder mehr mal in der Woche
Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele Gläser (Dosen) Bier, Wein, Sekt, Schnaps, Rum, Weinbrand, Whisky usw. trinken Sie pro Tag?	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7 - 9	10 oder mehr
Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Gläser (Dosen) Bier, Wein, Sekt, Schnaps, Whisky usw. pro Tag?	Nie	Weniger als 1 mal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft hatten Sie im letzten Jahr das Gefühl, Sie könnten nicht aufhören zu trinken, wenn Sie angefangen haben?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft konnten Sie im letzten Jahr nicht das tun, was von Ihnen erwartet wurde, weil Sie Alkohol getrunken haben?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft brauchten Sie in den letzten 12 Monaten nach einem Tag mit viel Alkoholgenuss morgens ein alkoholisches Getränk, um in Gang zu kommen?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft haben Sie im letzten Jahr nach dem Alkoholtrinken Gewissensbisse oder Schuldgefühle gehabt?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft konnten Sie sich im letzten Jahr nicht an die Ereignisse der Nacht zuvor erinnern, weil Sie Alkohol getrunken hatten?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Haben Sie sich oder einen anderen schon einmal unter Alkoholeinfluss verletzt?	Nein	Ja, aber nicht im letzten Jahr			Ja, im letzten Jahr
Hat ein Verwandter, Freund oder Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Trinkens gehabt oder Ihnen geraten, weniger zu trinken?	Nein	Ja, aber nicht im letzten Jahr			Ja, im letzten Jahr

Modifiziert nach Wetterling T, Veltrup C. Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Springer, Berlin, 1993

