

Aus der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin
des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Falk Kiefer)

Kann eine forcierte Volumenaufnahme Alkoholcraving reduzieren?
Eine randomisierte klinische Studie zum Einfluss des appetit-
regulierenden Peptids Ghrelin auf die Regulation
von Suchtdruck bei alkoholabhängigen Patienten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Katharina Isabel Lippmann

aus
Hamburg
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Falk Kiefer

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit	3
1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.2 Definition alkoholassoziierter Störungen	3
1.1.3 Gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen	4
1.1.4 Therapieansätze	5
1.2 Neurobiologische Grundlagen von Abhängigkeitserkrankungen	7
1.2.1 Wirkung von Alkohol im Gehirn	7
1.2.2 Das mesolimbische dopaminerge System	7
1.3 Das appetitregulierende Peptid Ghrelin	9
1.3.1 Synthese, Biochemie und Funktion als appetitregulierendes Peptid	9
1.3.2 Funktion im mesolimbischen dopaminergen System	10
1.3.3 Studienlage zu Ghrelin und Alkohol	11
1.3.4 Zusammenfassung und Hinführung zum Studienziel	13
1.4 Hypothese und Ziel der Studie	14
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Studienaufbau	15
2.1.1 Studiendesign	15
2.1.2 Studienpopulation	15
2.1.3 Probandenrekrutierung	15
2.1.4 Studienablauf	16
2.2 Psychometrische Testverfahren	18
2.2.1 Alcohol Use Identification Test	18
2.2.2 Obsessive Compulsive Drinking Scale	18
2.2.3 Beck Depressions-Inventar	19
2.2.4 State-Trait-Angstinventar	20
2.2.5 Visuelle Analogskala	20
2.3 Alkoholexposition	20
2.4 Hormonanalysen	22
2.4.1 Materialgewinnung und -weiterverarbeitung	22
2.4.2 Bestimmung der Ghrelinkonzentration mittels Radioimmunoassay	23
2.5 Statistische Auswertung	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Studienpopulation	25
3.2 Psychometrische Testverfahren	26
3.3 Hormonanalysen	28

3.4	Zusammenhang zwischen der Änderung der Ghrelinplasmakonzentration und dem Alkoholcraving	29
4	DISKUSSION	31
4.1	Fragestellung: Kann eine forcierte Volumenaufnahme Alkoholcraving reduzieren?31	
4.2	Ergebnisse und Einordnung in den Forschungsstand.....	31
4.2.1	Das System der volumenregulierenden Peptide als möglicher Einflussfaktor auf das Alkoholcraving	31
4.2.2	Der Zusammenhang zwischen Ghrelinspiegel und Alkoholcraving	32
4.2.3	Gesamtbewertung der Literatur und unserer Daten in Hinblick auf mögliche Ursachen für die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien	34
4.2.4	Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Änderung der Konzentration von acetyliertem Ghrelin und Alkoholcraving	36
4.3	Einflussfaktoren auf das Alkoholcraving während der Studiendurchführung.....	37
4.4	Limitationen dieser Studie	39
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	39
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	41
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	43
7	ANHANG.....	51
7.1	Baseline-Fragebogen.....	51
7.2	Alcohol Use Identification Test (AUDIT)	52
7.3	Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS).....	54
7.4	Beck Depressions-Inventar (BDI-II).....	58
7.5	State-Trait-Angstinventar (STAI)	61
7.6	Visuelle Analogskala (VAS).....	63
8	PUBLIKATION.....	64
9	LEBENS LAUF	65
10	DANKSAGUNG	66

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AgrP	agouti-related peptide
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AUDIT	Alcohol Use Identification Test
AUQ	Alcohol Urge Questionnaire
BDI	Beck Depressions-Inventar
BE	Blutentnahme
BMI	Body Mass Index
CPP	conditioned place preference
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DALY	disability-adjusted life years
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
fl	Femtoliter
G	Gauge
g	Gramm
GABA	γ -aminobutyric acid
GHS-R	growth-hormone secretagogue receptor
GOAT	Ghrelin-O-Acyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis
I	Jod
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kg	Kilogramm
MCV	mittleres corpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPY	Neuropeptid Y
NRS	numerische Ratingskala
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale

OCDS-G	Obsessive Compulsive Drinking Scale German Version
PACS	Penn Alcohol Craving Scale
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standardabweichung
STAI	State-Trait-Angstinventar
U/l	Unit pro Liter
U/min	Umdrehungen pro Minute
µg	Mikrogramm
VAS	visuelle Analogskala
VTA	Area tegmentralis ventralis
WHO	World Health Organization
5-HT	5-Hydroxytryptamin

1 EINLEITUNG

1.1 Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit

1.1.1 Epidemiologie

Der Konsum von Alkohol und Tabak sowie unausgewogene Ernährung und Bewegungsmangel bedingen die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (John, Hanke, Meyer, & Freyer-Adam, 2017). Hinzu kommt, dass Alkohol und Tabak zusätzlich die Gefahr einer Abhängigkeit bergen, welche wiederum ein gesundheitsschädigendes Verhalten steigern kann. In Ländern mit hohem Einkommen gehören Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit neben Tabakkonsum zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (Whiteford et al., 2013).

Der Alkoholverbrauch je Einwohner betrug im Jahr 2016 in Deutschland 10,9 Liter reinen Alkohol (WHO, 2018). Umgerechnet entfallen davon pro Kopf etwa 114,8 Liter auf Bier, 24,8 Liter auf Wein und 5,2 Liter auf Spirituosen.

Trotz zuletzt rückläufiger Zahlen besteht weiterhin ein hoher Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung (Matos, Atzendorf, Kraus, & Piontek, 2016), insbesondere auch im internationalen Vergleich (Anderson, Møller, & Galea, 2012). Im Jahr 2015 betrieben 13,4 % der Frauen und 17,0 % der Männer in Deutschland riskanten Alkoholkonsum, was umgerechnet 7,8 Millionen Menschen entspricht (Piontek, Kraus, Gomes de Matos, & Atzendorf, 2016). Bei ca. 3,1 % der erwachsenen Bevölkerung zwischen 18 und 64 Jahren waren die Kriterien eines schädlichen Gebrauchs von Alkohol erfüllt; bei 3,4 % lag definitionsgemäß eine Alkoholabhängigkeit vor, was 1,8 Millionen Menschen entspricht. Hierbei waren 2,0 % der weiblichen und 4,8 % der männlichen Bevölkerung betroffen (Pabst, Kraus, Gomes de Matos, & Piontek, 2013).

Im Jahr 2015 wurde in deutschen Krankenhäusern bei etwa 320 000 Patienten, davon 73 % männlichen Geschlechts, eine psychische oder verhaltensbezogene Störung durch Alkohol diagnostiziert. Damit ist sie die am zweithäufigsten gestellte Hauptdiagnose (Statistisches Bundesamt 2017). In Deutschland führt zu hoher Alkoholkonsum jährlich zu ca. 74 000 Todesfällen (John & Hanke, 2002). Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei knapp 60 Jahren (John et al., 2013).

1.1.2 Definition alkoholassoziierter Störungen

In der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (ICD-10) werden in Kapitel V unter F1 die psychischen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen aufgelistet (Dilling, Mombour, & Schmidt, 2015). Hierbei wird bezüglich des Alkohols als psychotrope Substanz zwischen dem schädlichen Gebrauch (F10.1) und dem Abhängigkeitssyndrom (F10.2) unterschieden. Die Diagnose ist hierbei unabhängig von der

Menge des Alkoholkonsums. Die World Health Organization (WHO) klassifiziert außerdem als Vorstufe zum schädlichen Gebrauch den riskanten Alkoholkonsum, welcher in der ICD-10 nicht als eigene diagnostische Entität erfasst ist.

1.1.2.1 Riskanter Konsum

Der riskante Konsum beschreibt die Einnahme gesundheitsbedenklicher Alkoholmengen und wird in Abhängigkeit vom Geschlecht definiert. Laut WHO wird bei Männern der Konsum von mehr als 24 g reinem Alkohol pro Tag als riskant bezeichnet, während bei Frauen bereits die Einnahme von mehr als 12 g reinem Alkohol pro Tag mit einem deutlich erhöhten Risiko für gesundheitliche Folgeschäden einhergeht (Burger, Bronstrup, & Pietrzik, 2004; Seitz, Bühringer, & Mann, 2008).

1.1.2.2 Schädlicher Gebrauch

Nach ICD-10 ist der schädliche Gebrauch von Alkohol definiert als ein Konsumverhalten, das zu einer Gesundheitsschädigung führt (Dilling et al., 2015). Dies beinhaltet sowohl somatische als auch psychische Störungen.

1.1.2.3 Alkoholabhängigkeitssyndrom

Zur Diagnosestellung eines Alkoholabhängigkeitssyndroms müssen drei oder mehr der in Tabelle 1 dargestellten Kriterien innerhalb des letzten Jahres gleichzeitig erfüllt gewesen sein. Das Alkoholabhängigkeitssyndrom kann auch mit dem Konsum anderer Suchtmittel wie Tabak, Drogen oder Medikamenten kombiniert sein.

1.1.3 Gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen

Chronischer Alkoholkonsum führt neben der Entstehung eines Abhängigkeitssyndroms zu multiplen alkoholassoziierten Folgeerkrankungen. Das am häufigsten betroffene Organ ist die Leber in Form von Hepatitis, Steatosis hepatis, Leberfibrose und -zirrhose. Damit gehen die Entstehung einer portalen Hypertonie mit der Gefahr einer Ösophagusvarizenblutung sowie eines hepatozellulären Karzinoms einher. Auch das Risiko für Karzinome im Bereich von Mundhöhle, Larynx und Ösophagus ist stark erhöht. Im Erwachsenenalter stellt Alkoholkonsum die häufigste Ursache einer chronischen Pankreatitis dar. Des Weiteren treten arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, Vitaminmangelzustände, Polyneuropathie und Hirnatrophie auf. Auch komorbide psychiatrische Störungen, hauptsächlich affektive Störungen wie Depression und Angststörungen, sind vielfach zu beobachten (Batra, Mann, Berner, & Günthner, 2015).

Zusätzlich zu den individuellen gesundheitlichen und sozialen Konsequenzen für die Betroffenen entstehen durch den Alkoholkonsum auch erhebliche ökonomische Belastungen (Room, Babor, & Rehm, 2005; Room, Graham, Rehm, Jernigan, & Monteiro, 2003). Die direkten und indirekten Kosten des Alkoholkonsums betragen in Deutschland jährlich rund 40 Milliarden

Euro (Effertz, 2015). Im Jahr 2004 waren dem Alkoholkonsum in Deutschland ca. eine Million DALYs (disability-adjusted life years) zuzuschreiben, bedingt durch alkoholassoziierte Folgeerkrankungen, Unfälle oder Verletzungen (Rehm et al., 2009).

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose eines Alkoholabhängigkeitssyndroms nach ICD-10 (Dilling et al., 2015, S. 115)

- „1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren.
 2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
 3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die substanzspezifischen Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um die Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.
 4. Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen der psychotropen Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich (eindeutige Beispiele hierfür sind die Tagesdosen von Alkoholikern und Opiatabhängigen, die bei Konsumenten ohne Toleranzentwicklung zu einer schweren Beeinträchtigung oder sogar zum Tode führen würden).
 5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
 6. Anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen, wie z.B. Leberschädigung durch exzessives Trinken, depressive Verstimmungen infolge starken Substanzkonsums oder drogenbedingte Verschlechterung kognitiver Funktionen. Es sollte dabei festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist.“
- (Dilling et al., 2015, S. 115)
-

1.1.4 Therapieansätze

Die Behandlung der Alkoholabhängigkeit kombiniert ambulante, teilstationäre oder stationäre Therapiemaßnahmen und gliedert sich in die Säulen Psychotherapie und pharmakologische Rückfallprophylaxe (Koopmann & Kiefer, 2013). Es werden individuelle Therapieziele festgelegt, die einer bestimmten Hierarchie folgen (Wetterling & Veltrup, 1997) und je nach Schwere der Alkoholabhängigkeit variieren können. An erster Stelle stehen hier das Sichern des Überlebens sowie das Vermeiden schwerer körperlicher Folgeschäden.

Ebenso wie psychotherapeutische und psychosoziale Maßnahmen stellt die pharmakologische Rückfallprophylaxe einen Bestandteil des suchtmmedizinischen Behandlungskonzepts dar. Sie trägt während den ersten Monaten der Abstinenz zur Reduktion der Rückfallwahrscheinlichkeit bei und erleichtert so die Entkopplung von Substanzkonsum, substanzassoziierten Stimuli und Substanzwirkung (Koopmann & Kiefer, 2013).

1.1.4.1 Erster Schritt zur Therapiebereitschaft: Motivationale Interventionen

Zur Gewinnung von Krankheitseinsicht, einer Motivation zur Abstinenz und damit verbunden der Bereitschaft zur Therapie werden Elemente der motivierenden Gesprächsführung, engl. motivational interviewing (Miller & Rollnick, 1999), verwendet. Sie ist charakterisiert durch eine

empathische Grundhaltung ohne Wertung oder konfrontative Methoden. Anhand von offenen Fragen und reflektierendem Zuhören soll der Patient zu einer Selbsteinschätzung veranlasst werden. Des Weiteren wird die Veränderungsbereitschaft gefördert, es soll Vertrauen in die Selbstwirksamkeit aufgebaut und ein gemeinsam festgelegtes Behandlungsziel vereinbart werden.

1.1.4.2 Akutbehandlung und Rehabilitation

Nach Herstellung der Therapiemotivation stellt die Entzugsbehandlung meist den nächsten Therapieabschnitt dar. Mögliche Optionen sind die ambulante Durchführung oder die teilstationäre oder stationäre Entzugsbehandlung. Im Vergleich zur herkömmlichen körperlichen „Entgiftung“ (akuter körperlicher Entzug) wird im Rahmen der stationären qualifizierten Entzugsbehandlung die Phase der körperlichen Entgiftung mithilfe von psychoedukativen und psychotherapeutischen Maßnahmen therapeutisch genutzt, um Krankheitseinsicht zu gewinnen und die Bereitschaft zur weiterführenden Therapie herzustellen (Mann, Loeber, Croissant, & Kiefer, 2006).

Auch die Rehabilitation nach Entzugsbehandlung, die Langzeitentwöhnungsbehandlung, kann im ambulanten oder (teil-)stationären Setting erfolgen. Während der Entwöhnungsbehandlung werden verhaltenstherapeutische Methoden verwendet, mit dem Ziel, individuelle Ressourcen und Fähigkeiten zur Bewältigung der Alkoholabhängigkeit zu aktivieren.

1.1.4.3 Pharmakologische Rückfallprophylaxe

Zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit werden sogenannte Anti-Craving-Substanzen eingesetzt mit dem Ziel, die Rückfallwahrscheinlichkeit zu mindern und die Abstinenzfähigkeit zu erhöhen (Diehl & Mann, 2007). Dazu gehören z.B. der Glutamatmodulator Acamprosat und die Opiodantagonisten Naltrexon und Nalmefen, die ihren Angriffspunkt im mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystem haben. Acamprosat ist ein Calcium-Bis-Acetyl-Homotaurinat und hemmt durch Bindung am N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor die erhöhte Aktivität des glutamatergen Systems (Rammes et al., 2001). Diese Aktivitätssteigerung kommt durch gegenregulatorische Vorgänge zustande, welche im Rahmen der durch Alkoholkonsum bedingten Hemmung der glutamatergen Exzitation initiiert werden (Spanagel & Kiefer, 2008; Tsai, Gastfriend, & Coyle, 1995). Naltrexon wirkt als Antagonist am μ -Opioid-Rezeptor und blockiert dadurch den endorphinvermittelten, als angenehm empfundenen und dadurch positiv verstärkenden Effekt von Alkohol. Acamprosat und Naltrexon zeigen eine nachgewiesene Wirkung als Rückfallprophylaktika (Kiefer & Mann, 2005).

Im Gegensatz zu den bisher eingesetzten Anti-Craving-Substanzen dient das seit 2014 zugelassene Nalmefen nicht der Erhöhung der Abstinenzrate, sondern verfolgt als primäres Ziel die Trinkmengenreduktion (Gual, He, Torup, van den Brink, & Mann, 2013). Zusätzlich zu der

antagonistischen Wirkung am μ - und δ -Opioid-Rezeptor (wie Naltrexon) wirkt Nalmefen als partieller Agonist am κ -Opioid-Rezeptor (Bart et al., 2005).

Als weiteres Medikament existiert Disulfiram mit einer alkoholaversiven Wirkung, für welches seit 2011 in Deutschland die Zulassung ruht. Disulfiram greift über die Blockade der Acetaldehyddehydrogenase hemmend in den Abbau von Alkohol ein. Als Substrat der Acetaldehyddehydrogenase akkumuliert Acetaldehyd im Körper, was zu unangenehmen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flush und Hypotonie bis hin zu Synkopen führt. Durch die aversive Wirkung dieser Symptome soll das Trinkverhalten reduziert werden. Die Einnahme sollte nur unter Supervision und nach strenger Indikationsstellung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erfolgen (Krampe & Ehrenreich, 2010).

1.2 Neurobiologische Grundlagen von Abhängigkeitserkrankungen

1.2.1 Wirkung von Alkohol im Gehirn

Im menschlichen Gehirn existiert wahrscheinlich kein spezifisch für Alkohol selektiver Rezeptor, jedoch wirkt Alkohol auf verschiedene Rezeptoren, insbesondere diejenigen, die mit Ionenkanälen verknüpft sind. Dazu gehören GABA-A-Rezeptoren, der NMDA-Subtyp der Glutamaterezeptoren, 5-HT₃-Rezeptoren und spannungsabhängige Calciumkanäle vom L-Typ. Durch Bindung am GABA-A-Rezeptor verstärkt Alkohol die dämpfende Wirkung des Neurotransmitters GABA, was zur Anxiolyse und Reduktion von Spannungszuständen führt. Über Blockade des NMDA-Rezeptors durch Alkohol wird die exzitatorische Wirkung des Liganden L-Glutamat gehemmt. Es kommt zur Abnahme der neuronalen Erregbarkeit, die Folge sind Sedierung und eine Anhebung der Krampfschwelle (Tsai et al., 1995). Bei chronischem Alkoholkonsum kommt es zu Veränderungen auf Rezeptorebene, um die Sicherung der Homöostase zu gewährleisten. Es entsteht eine veränderte Zusammensetzung der hemmenden GABA-A-Rezeptoruntereinheiten, was in einer verminderten Ansprechbarkeit auf Alkohol resultiert (Heinz, Schafer, Higley, Krystal, & Goldman, 2003). Da Alkohol zur Blockade der NMDA-Rezeptoren führt und damit die exzitatorische Wirkung des Liganden Glutamat hemmt, werden gegenregulatorisch vermehrt NMDA-Rezeptoren exprimiert (Miyakawa et al., 1997; Tsai et al., 1995). Im Entzug wird sowohl die Blockade der glutamatergen Exzitation als auch die Verstärkung der GABA-ergen Inhibition aufgehoben (Engberg & Hajos, 1992). Dies führt zu einer Dysbalance zwischen Exzitation und Inhibition mit einem Übergewicht auf der Seite der Exzitation (Spanagel & Kiefer, 2008), welches sich häufig durch Krampfanfälle äußert.

1.2.2 Das mesolimbische dopaminerge System

Die Einnahme einer Substanz mit Abhängigkeitspotential verursacht eine Verhaltensveränderung, die den weiteren Konsum ins Zentrum des Verhaltens rückt. Ursache ist eine Fehlfunktion des Gehirns, die unter anderem auf Mechanismen der positiven und negativen

Verstärkung sowie Lernprozessen nach der klassischen Konditionierung basiert. In einer Tierstudie von Olds und Milner (1954) konnte eine Hirnregion im Mittelhirn definiert werden, deren elektrische Selbststimulation zu einer deutlichen Verhaltensverstärkung führte. Eine weitere Möglichkeit der Stimulation stellte die Applikation von Suchtmitteln in diese Hirnregion dar, die den gleichen Effekt der Verhaltensverstärkung aufwies. Diese Hirnregion wird als Belohnungs- oder Verstärkungssystem bzw. als das mesolimbische dopaminerge System bezeichnet. Aufgabe ist die Bewertung von Verhalten und Motivationsbildung. Es besteht aus der Area tegmentalis ventralis im Mittelhirn und dem Nucleus accumbens im Vorderhirn und ist durch dopaminerge Neurone verbunden, die vom Mittel- ins Vorderhirn projizieren. Werden diese Bahnen in Reaktion auf äußere Stimuli aktiviert, kommt es zur Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens, was im Sinne einer Belohnung wirkt und zur positiven Verstärkung desjenigen Verhaltens, das zum Zeitpunkt der Dopaminausschüttung durchgeführt worden ist, führt. Die repetitive Aktivierung der dopaminergen Bahnen mit der Folge der positiven Verstärkung geht mit einem Lernprozess einher. Bestimmte Substanzen bewirken aufgrund ihrer Pharmakologie ebenfalls eine dopaminerg vermittelte Aktivierung des mesolimbischen Systems (Olds & Milner, 1954). So konnte nachgewiesen werden, dass wiederholter Alkoholkonsum über Projektionen aus der Area tegmentalis ventralis in einer vermehrten Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens resultiert (Di Chiara & Imperato, 1986), was zu einer verstärkten Aufmerksamkeit für alkoholbezogene Stimuli führt (Robinson & Berridge, 1993). Dopamin dient hier als „belohnungsankündigendes und aufmerksamkeitslenkendes Signal“ (Koopmann & Kiefer, 2013, S. 115).

Neben dem mesolimbischen dopaminergen System ist auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse nach engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis) an der Pathophysiologie der Alkoholabhängigkeit beteiligt. Sie wird auch als Stressachse bezeichnet und stimuliert über eine erhöhte Produktion von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) im Hypothalamus die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) im Hypophysenvorderlappen, was wiederum die Synthese von Cortisol in der Nebennierenrinde induziert. Einflussfaktoren auf die HPA-Achse stellen neben dem Regelkreis von Cortisol auch die neuroendokrinen Peptide aus den volumen- und appetitregulierenden Systemen dar. Bekannt ist, dass Alkoholkonsum die Plasmaspiegel von neuroendokrinen Peptiden verändert (Jenkins & Connolly, 1968). Gleichzeitig gibt es auch Hinweise auf eine Einflussnahme der HPA-Achse auf den Alkoholkonsum in dem Sinne, dass eine geringe Aktivität der HPA-Achse mit einem hohen Craving einhergeht (Kiefer & Wiedemann, 2004). Da die neuroendokrinen Peptide atriales natriuretisches Peptid (ANP), Leptin und beta-Endorphin die Aktivität der HPA-Achse modulieren, besteht auch ein Einfluss auf Craving und Entzugssymptome. Leptin vermindert durch Hemmung der CRH-Sekretion die Stressreaktion der HPA-Achse (Heiman et al., 1997; Inui, 1999) und korreliert mit dem Craving von alkoholabhängigen Probanden im Entzug

(Kiefer et al., 2001). ANP fungiert als direkter Gegenspieler der Stressachse, indem es die Freisetzung von CRH aus dem Hypothalamus und von ACTH aus der Hypophyse hemmt (Antoni, Hunter, Lowry, Noble, & Seckl, 1992; Fink et al., 1991). Eine Abnahme der Konzentration von ANP im Plasma geht mit einer Zunahme des Cravings einher (Kiefer et al., 2002).

1.3 Das appetitregulierende Peptid Ghrelin

1.3.1 Synthese, Biochemie und Funktion als appetitregulierendes Peptid

Das appetitregulierende Peptid Ghrelin wird hauptsächlich in den enteroendokrinen Zellen von Magen und Dünndarm synthetisiert und in die Blutbahn sezerniert. Initial wird das Vorläuferpeptid Prä-Pro-Ghrelin gebildet, welches durch proteolytische Abspaltung zunächst in Pro-Ghrelin, dann in die endgültige Form Ghrelin umgewandelt wird. Diese besteht aus 28 Aminosäuren. Posttranslational wird das Peptid durch die Ghrelin-O-Acyl-Transferase (GOAT) (Gutierrez et al., 2008; Lim, Kola, Grossman, & Korbonits, 2011; Yang, Brown, Liang, Grishin, & Goldstein, 2008) an der Hydroxylgruppe an Serinrest 3 mit Octanoat acetyliert, um funktionsfähig zu werden (Hosoda, Kojima, Matsuo, & Kangawa, 2000; Kojima et al., 1999). Dieser Schritt ist essentiell für seine biologische Wirksamkeit, da nur die modifizierte Form des Peptids, das acetylierte Ghrelin, in der Lage ist, nach Passage der Blut-Hirn-Schranke als Agonist an den GHS-R1A-Rezeptor (growth-hormone secretagogue receptor) zu binden (Banks, Tschop, Robinson, & Heiman, 2002; Bednarek et al., 2000; Cummings et al., 2001; Wren et al., 2000). Der GHS-R1A-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der in Hypothalamus und Hypophyse exprimiert ist (Howard et al., 1996; Pong et al., 1996). Bei Bindung von Ghrelin kommt es zur Ausschüttung von Wachstumshormon (growth hormone, GH) in der Hypophyse (Kojima et al., 1999). Außerdem werden NPY- und AgrP-haltige Neuronen (Neuropeptid Y, agouti-related peptide) im Nucleus arcuatus im Hypothalamus aktiviert, was zur Anregung des Appetits und zur Nahrungsaufnahme führt (Nakazato et al., 2001). Entsprechend führt eine Fastenperiode zu einer erhöhten Ghrelinkonzentration im Blut, während sie durch die Dehnung der Magenwand bei Nahrungsaufnahme gesenkt wird (Cummings et al., 2001; Tschop, Smiley, & Heiman, 2000). Ghrelin spielt damit eine wichtige Rolle in der Energiehomöostase und in der Regulation des Körpergewichts und ist gemeinsam mit dem antagonistisch wirkenden Peptid Leptin verantwortlich für eine Balance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch (Arora & Anubhuti, 2006).

1.3.2 Funktion im mesolimbischen dopaminergen System

Nach neueren Erkenntnissen konnte eine Ghrelinaktivität nicht nur im Hypothalamus, sondern auch in anderen Hirnregionen wie dem mesolimbischen dopaminergen System nachgewiesen werden (Andrews, 2011): GHS-R1A-Rezeptoren sind sowohl in der Area tegmentalis ventralis als auch im Nucleus accumbens exprimiert (Abizaid et al., 2006; Guan et al., 1997; Landgren et al., 2011). Durch Bindung am GHS-R1A-Rezeptor stimuliert Ghrelin dopaminerge Neuronen in der Area tegmentalis ventralis (Abizaid et al., 2006). Diese projizieren zum Nucleus accumbens im ventralen Striatum und weiter in den präfrontalen Kortex (Abbildung 1).

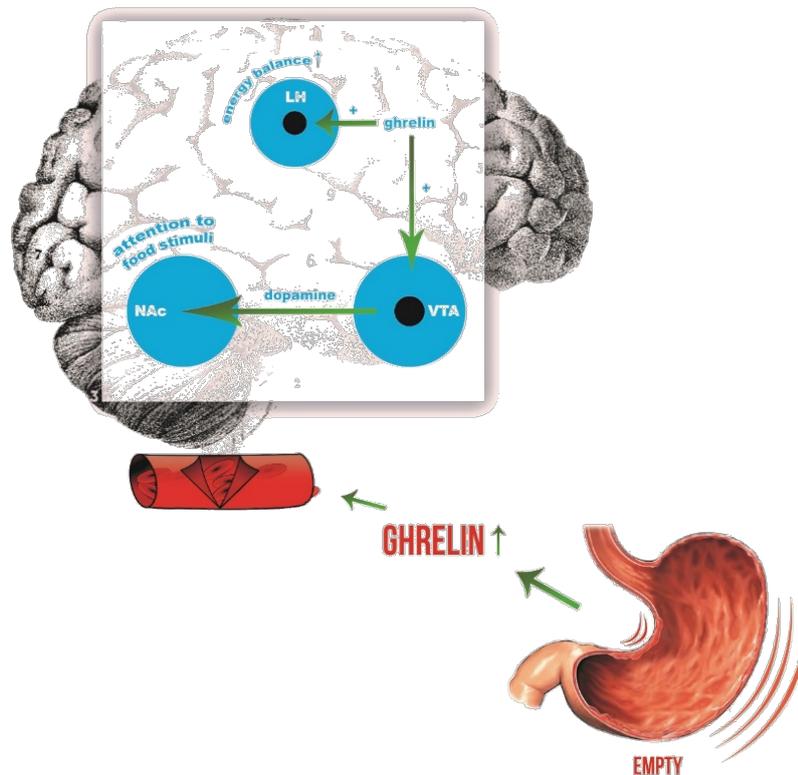


Abbildung 1: Einfluss von Ghrelin auf den lateralen Hypothalamus und das mesolimbische dopaminerge System (Koopmann, Schuster, & Kiefer, 2016, S. 2). (LH = lateraler Hypothalamus, VTA = Area tegmentalis ventralis, NAc = Nucleus accumbens)

Präklinische Studien zur Erforschung der zentralnervösen Wirkung von Ghrelin belegten den Einfluss auf das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem (Jerlhag et al., 2006; Jerlhag, Egecioglu, Dickson, Svensson, & Engel, 2008). So erhöhte die direkte Applikation von Ghrelin in die Area tegmentalis ventralis sowohl die extrazelluläre Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens als auch die „locomotor activity“ von Mäusen (Jerlhag et al., 2007). Auch eine periphere Ghrelingabe führte zum Anstieg der Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens (Quarta et al., 2009) sowie zu „locomotor stimulation“ und „conditioned place preference“ (CPP) (Jerlhag, 2008). Eine Hemmung des Ghrelinstoffwechsels, entweder über die pharmakologische Blockade durch die Ghrelin-Rezeptor-Antagonisten (GHS-R1A-Rezeptor-Antagonisten) JMV2959 und BIM28163 oder durch die genetische Ausschaltung bei Ghrelin-

Knockout-Mäusen, führte zu einer verringerten bzw. fehlenden alkohol-induzierten Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens (Jerlhag et al., 2009; Jerlhag, Landgren, Egecioglu, Dickson, & Engel, 2011).

Auch Studien, die den Zusammenhang von Ghrelin und Psychostimulantien wie Kokain und Amphetaminen untersuchten, untermauern den Einfluss von Ghrelin auf das mesolimbische dopaminerge System. Eine systemische Ghrelinapplikation verstärkte die durch Kokain induzierte „locomotor activity“ und „CCP“ bei Mäusen (Davis, Wellman, & Clifford, 2007; Wellman, Davis, & Nation, 2005; Wellman, Hollas, & Elliott, 2008). Das gleiche Ergebnis wurde durch die direkte Applikation von Ghrelin in die Area tegmentalis ventralis (Schuette, Gray, & Currie, 2013) und in den Nucleus accumbens erzielt (Jang, Kim, Cho, Lee, & Kim, 2013). Bei Anwendung eines Ghrelin-Rezeptor-Antagonisten (Jerlhag, Egecioglu, Dickson, & Engel, 2010; Suchankova, Engel, & Jerlhag, 2016) bzw. bei Ghrelin- und Ghrelin-Rezeptor-Knockout-Mäusen (Abizaid et al., 2011; Clifford et al., 2012) war die Reaktion auf Kokain und Amphetamine abgeschwächt, was sich an einer Verringerung von „locomotor stimulation“ und „CCP“ zeigte. Auch die Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens war reduziert (Jerlhag et al., 2010).

Da das mesolimbische dopaminerge System als sogenanntes Belohnungssystem eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen spielt (Andrews, 2011), liegt die Vermutung nahe, dass auch Ghrelin über die Modulation des dopaminergen Systems einen Einfluss auf die Pathophysiologie von Abhängigkeitserkrankungen ausübt.

1.3.3 Studienlage zu Ghrelin und Alkohol

1.3.3.1 Präklinische Studien

Die Mehrzahl der präklinischen Studien, die den Einfluss von Ghrelin auf den Alkoholkonsum untersuchten, zeigte, dass die Zufuhr von Ghrelin bei Nagetieren in einem vermehrten Konsum von Alkohol resultierte (Jerlhag et al., 2009). Wurde der Ghrelinstoffwechsel durch die Gabe von Ghrelin-Rezeptor-Antagonisten, JMV2959 oder DLys3-GHRP-6, blockiert, kam es zu einem Rückgang des Alkoholkonsums (Bahi et al., 2013; Gomez et al., 2015; Gomez & Ryabinin, 2014; Jerlhag et al., 2009; Kaur & Ryabinin, 2010; Landgren et al., 2012; Stevenson et al., 2015; Stevenson et al., 2016; Suchankova, Engel, et al., 2016; Suchankova, Steensland, Fredriksson, Engel, & Jerlhag, 2013). Passend dazu war die Alkoholaufnahme ebenso wie die „CPP“ und die „locomotor stimulation“ bei Ghrelin-Knockout-Mäusen im Vergleich zum Wildtyp reduziert (Bahi et al., 2013; Jerlhag et al., 2011). Auch ein Anstieg der Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens in Folge einer Alkoholapplikation blieb bei Knockout-Mäusen aus (Jerlhag et al., 2011).

Widersprüchliche Ergebnisse, bei denen eine intraperitoneale Gabe von Ghrelin bzw. die Applikation von Ghrelin in den Nucleus paraventricularis, den lateralen Hypothalamus und den

Nucleus accumbens keine Auswirkung auf den Alkoholkonsum hatten, gab es nur wenige (Lyons, Lowery, Sparta, & Thiele, 2008; Schneider, Rada, Darby, Leibowitz, & Hoebel, 2007). Auch die Anwendung von Spiegelmer NOX-B11-2, eines Antagonisten des peripher zirkulierenden acetylierten Ghrelins, führte im Gegensatz zur Anwendung von Antagonisten in den oben genannten Studien weder zu einer Verringerung der „alcohol-induced locomotor activity“, der Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens oder der „CPP“, noch beeinflusste er den Alkoholkonsum von Mäusen (Jerlhag, Ivanoff, Vater, & Engel, 2014).

1.3.3.2 Klinische Studien

Klinische Studien, die den Zusammenhang von Ghrelin und Alkoholcraving bei alkoholabhängigen Probanden untersuchten, fanden in der Mehrzahl eine positive Korrelation der Plasmakonzentration von Ghrelin mit dem Alkoholcraving: höhere Ghrelinplasmaspiegel gingen also mit einem stärkeren Alkoholcraving einher (Addolorato et al., 2006; Akkişi Kumsar & Dilbaz, 2015; Hillemacher et al., 2007; Koopmann et al., 2012; Leggio et al., 2012; Suchankova, Nilsson, et al., 2016; Wurst et al., 2007).

Addolorato et al. (2006) konnten bereits in einer frühen Studie nachweisen, dass die Ghrelinplasmaspiegel von aktiv konsumierenden alkoholabhängigen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant niedriger waren. Außerdem zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Ghrelin und dem anhand der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton, Moak, & Latham, 1995) gemessenem Alkoholcraving. Einen entsprechenden Zusammenhang fanden Akkişi Kumsar und Dilbaz (2015) bei abstinenten, männlichen, alkoholabhängigen Probanden an Tag 7 der Entzugstherapie. Hier bestand eine positive Korrelation zwischen der Ghrelinplasmakonzentration und dem OCDS-Summscore, der „Compulsion“ Subskala der OCDS und der „Resistance“ Subskala des Penn Alcohol Craving Score (PACS) (Flannery, Volpicelli, & Pettinati, 1999). Im Vergleich der Ghrelinplasmakonzentrationen von männlichen und weiblichen, abstinenten, alkoholabhängigen Probanden zu Beginn und nach dreiwöchiger Therapie fanden sich zu beiden Messzeitpunkten bei den weiblichen Probanden signifikant höhere Ghrelinspiegel als bei den männlichen (Wurst et al., 2007). Des Weiteren bestand in der gleichen Patientengruppe zum ersten Messzeitpunkt eine Korrelation zwischen der Ghrelinkonzentration und dem OCDS-Summscore bzw. der „Compulsion“ Subskala, welche zur Messung des Alkoholcravings erhoben wurden. In einer 12-wöchigen Studie untersuchten auch Leggio et al. (2012) alkoholabhängige Probanden beider Geschlechter. Die Messung der Plasmakonzentration von Ghrelin erfolgte nach einer initialen Abstinenzdauer von 72 Stunden zu vier Zeitpunkten: zu Beginn des Studienzeitraums sowie nach Ablauf von 2, 6 und 12 Wochen. Gleichzeitig wurde jeweils das Alkoholcraving der Probanden anhand der OCDS und des PACS erhoben. Hierbei fand sich eine positive Korrelation zwischen der Ghrelinkonzentration zur Baseline-Messung und dem PACS zum Messzeitpunkt nach 2 Wochen sowie dem PACS und der OCDS nach 6 und 12 Wochen. Zudem konnte ein statistisch

signifikanter Unterschied der Ghrelinplasmaspiegel zwischen abstinenten und rückfälligen Probanden nachgewiesen werden mit einer niedrigeren Ghrelinkonzentration bei denjenigen Probanden, die während des Untersuchungszeitraums abstinent blieben. Im Verlauf der 12 Wochen nahmen die Ghrelinplasmaspiegel in dieser Gruppe zu, während es bei den Probanden, die zwischenzeitlich Alkohol konsumierten, zu einem Rückgang der Ghrelinkonzentration kam. Koopmann et al. (2012) wiesen eine signifikant positive Korrelation von acetyliertem Ghrelin und Alkoholcraving, welches anhand der OCDS gemessen wurde, nach. Untersucht wurden männliche, abstinente, alkoholabhängige Probanden an Tag 1 sowie an Tag 14 der Entzugstherapie. In Bezug auf die Messwerte an Tag 1 korrelierte die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin mit dem OCDS-Summenscore, an Tag 14 bestand zusätzlich eine Korrelation für die „Obsession“ und „Compulsion“ Subskalen der OCDS. Eine Korrelation des subjektiven Alkoholverlangens mit den Messwerten für Gesamtghrelin wurde hingegen nicht gefunden. Lediglich in einer Studie ließ sich bei einer Stichprobe, die sich sowohl aus intoxikierten als auch aus seit mindestens 72 Stunden abstinenten alkoholabhängigen Probandinnen und Probanden zusammensetzte, kein Zusammenhang zwischen den Ghrelinspiegeln und dem anhand von OCDS und VAS erfassten Craving nachweisen (Kraus et al., 2005).

Gegenüber den bisher genannten Studien verfolgten Leggio et al. (2014) in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Interventionsstudie einen neuen Ansatz, indem sie die Auswirkung einer intravenösen Applikation von acetyliertem Ghrelin auf das Alkoholcraving von männlichen, nicht abstinenten, alkoholabhängigen Probanden untersuchten. In der Interventionsgruppe zeigte sich in Reaktion auf die Konfrontation mit alkoholassozierten Reizen eine Zunahme des Alkoholcravings, welches positiv mit der Ghrelinkonzentration im Plasma korrelierte. Ein verstärktes Bedürfnis, Saft zu trinken oder Nahrung zu sich zu nehmen, fand sich nicht.

Die gleiche Gruppe untersuchte in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Interventionsstudie die Auswirkung einer intravenösen Ghrelingabe auf den Alkoholkonsum von männlichen und weiblichen, nicht abstinenten, alkoholabhängigen Probanden (Farokhnia et al., 2017). Hierbei kam es im Vergleich zur Placebogabe zu einem signifikant höheren und früher eintretenden Alkoholkonsum in Form einer intravenösen Alkoholapplikation, welche durch die Probanden selbst gesteuert werden konnte.

1.3.4 Zusammenfassung und Hinführung zum Studienziel

Zusammengefasst lässt die Studienlage vermuten, dass die Reduktion der Plasmakonzentration von Ghrelin oder die Antagonisierung seiner Wirkung am GHS-R1A-Rezeptor einen möglichen therapeutischen Ansatzpunkt zur Reduktion des Alkoholcravings von alkoholabhängigen Patienten darstellen. Insbesondere abstinente alkoholabhängige Patienten würden durch diese Interventionen zur Reduktion des Alkoholcravings unterstützt und das Rückfallrisiko verringert werden.

1.4 Hypothese und Ziel der Studie

Klinische Beobachtungen zeigen, dass eine forcierte Volumenaufnahme das Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten reduzieren kann. Der zugrunde liegende physiologische Mechanismus ist bisher jedoch ungeklärt. Eine Volumenaufnahme führt zu einer veränderten Sekretion der Peptide, die den Volumenhaushalt regulieren, wie dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) und dem antidiuretischen Hormon (ADH). Da die Plasmakonzentration des appetit-induzierenden Peptids Ghrelin über eine Dehnung der Magenwand, physiologischerweise hervorgerufen durch die Aufnahme von Nahrung, herunterreguliert wird (Kojima et al., 1999), könnte eine Volumenaufnahme über die Dehnung der Magenwand ebenfalls zu einer Reduktion der Plasmakonzentration des Peptids Ghrelin führen. In früheren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Ghrelin und dem Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten dahingehend nachgewiesen werden, dass eine Abnahme der Plasmakonzentration von Ghrelin mit einem verringerten Alkoholcraving verbunden ist (Addolorato et al., 2006; Akkişi Kumsar & Dilbaz, 2015; Hillemacher et al., 2007; Koopmann et al., 2012; Leggio et al., 2012; Leggio et al., 2014; Suchankova, Engel, et al., 2016; Suchankova, Nilsson, et al., 2016; Wurst et al., 2007). Kann die Volumenaufnahme nun die Plasmakonzentration von Ghrelin beeinflussen, wird die Abnahme des Alkoholcravings nach einer forcierten Volumenaufnahme möglicherweise durch eine akute Verminderung der Sekretion und damit der Plasmakonzentration von Ghrelin bedingt. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob eine forcierte Volumenaufnahme, die zur Magendehnung und dadurch zur Reduktion der Plasmakonzentration von Ghrelin führen könnte, eine geeignete Methode ist, um akut auftretendes Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten zu vermindern.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Querschnittsstudie. Die Durchführung wurde nach Prüfung des Ethikantrags durch die Medizinische Ethikkommission II an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg genehmigt und als konform mit der Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 eingestuft (Ethikantragsnummer 2014-587N-MA). Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und gaben nach einer ausführlichen schriftlichen und mündlichen Aufklärung durch die beteiligten Studienärzte eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.1.2 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 23 männliche, alkoholabhängige Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen: 12 alkoholabhängige Probanden wurden in die Interventionsgruppe randomisiert und 11 alkoholabhängige Probanden in die Kontrollgruppe. Aufgrund früherer Studienergebnisse von Wurst et al. (2007) zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Plasmakonzentration von Ghrelin wurden ausschließlich männliche Probanden in die Studie eingeschlossen.

2.1.3 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Zeitraum zwischen 31.01.2015 und 29.02.2016. Alle Teilnehmer erfüllten die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10, ICD-10 (Dilling et al., 2015), und dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV (American Psychiatric Association, 2001), und befanden sich entweder im Rahmen einer qualifizierten Entzugsbehandlung in stationärer Behandlung in der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit, Mannheim, oder in teilstationärer Therapie in der Suchttagesklinik der selbigen Institution. Die Untersuchung der Probanden fand nach abgeschlossener körperlicher Entgiftung statt, wobei die letzte Gabe entzugsdämpfender Medikation mindestens 5 Halbwertszeiten zurücklag.

2.1.3.1 Einschlusskriterien

Die Probanden wurden anhand der folgenden Einschlusskriterien rekrutiert:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- männliches Geschlecht

- Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 und DSM-IV
- ausreichende Fähigkeit, sich mit dem jeweiligen Studienmitarbeiter zu verständigen, Fragen zu beantworten bzw. Fragebögen zu bearbeiten
- Fähigkeit zur Zustimmung nach ausführlicher schriftlicher Aufklärung (Fully Informed Consent)
- vorliegende schriftliche Zustimmung nach ausführlicher Aufklärung (Written Informed Consent).

2.1.3.2 Ausschlusskriterien

Das Vorliegen eines der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss des Probanden von der Studienteilnahme:

- weibliches Geschlecht
- Vorliegen einer Achse I - Störung nach ICD-10 und DSM-IV außer einer Nikotinabhängigkeit oder eines Missbrauchs von Nikotin und einer Alkoholabhängigkeit
- aktuelle psychotrope Medikation (letzte Gabe psychotroper Medikation mindestens 5 Halbwertszeiten zurückliegend)
- kardiologische oder nephrologische Vorerkrankungen, die eine Kontraindikation gegen eine forcierte Volumenaufnahme darstellen, wie Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz
- schwere Entzugskomplikationen wie Krampfanfälle und Delirien
- Vorliegen von Suizidalität und Fremdgefährdung
- derzeitiger Drogenmissbrauch außer Nikotin (Urin-Drogenscreening).

2.1.3.3 Abbruch der Studie bei einem Probanden

Das Eintreten einer oder mehrerer der folgenden Umstände führte zu einem Abbruch der Studie bei einem einzelnen Probanden. Der betroffene Proband wurde als drop-out gewertet.

- Rücknahme der Einwilligung des Probanden
- Verletzung des Studienprotokolls
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Auftreten von Suizidalität oder Fremdgefährdung während der Untersuchung
- bedeutsame Beeinträchtigung des psychischen/ physischen Status des Probanden während der Untersuchung
- andere Umstände, die die Gesundheit des Probanden gefährden würden, wenn er weiterhin an der Studie teilnimmt.

2.1.4 Studienablauf

Nach Rekrutierung der Probanden, ausführlicher Aufklärung und Erhalt des schriftlichen Einverständnisses erfolgte die Randomisierung entweder in die Interventions- oder in die

Kontrollgruppe anhand einer Randomisierungsliste, erstellt durch die Abteilung für Biostatistik am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit.

Alle Studienteilnehmer wurden morgens um 8:00 Uhr nach 8-stündiger Nahrungs-, Flüssigkeits- und Nikotinkarenz untersucht. Der Ablauf der Untersuchung erfolgte nach einem strukturierten Zeitplan.

Zu Beginn wurden anhand eines Baseline-Fragebogens (siehe Anhang) neben Angaben zu Geschlecht, Alter und Body Mass Index Informationen über die bisherige Krankengeschichte erhoben. Dazu zählten die tägliche Trinkmenge und bisherige Therapien inklusiver medikamentöser Therapieversuche. Außerdem füllte der Proband die folgenden vier Fragebögen zur standardisierten Erfassung aktueller psychopathologischer Auffälligkeiten aus:

- Alcohol Use Identification Test (AUDIT)
- Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS)
- Beck Depressions-Inventar (BDI-II)
- State-Trait-Angstinventar (STAI).

Es wurde eine Venenverweilkanüle gelegt. Hierüber erfolgten zu 11 verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Untersuchung Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentration des appetitregulierenden Peptids acetyliertes Ghrelin (siehe Tabelle 2). Gleichzeitig wurde jeweils das aktuelle Alkoholcraving des Probanden mittels einer visuellen Analogskala (VAS; siehe Anhang) erfasst. In der Baseline-Blutentnahme wurden zusätzlich die Werte für γ -GT, GPT, GOT und MCV bestimmt.

Tabelle 2: zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen und Messungen des subjektiven Alkoholverlangens anhand der VAS. (BE = Blutentnahme, VAS = visuelle Analogskala)

Zeit (in min nach der Alkoholexposition)	
Baseline 8 Uhr	Baseline BE / Baseline VAS
Alkoholexposition 9 Uhr	
nach Exposition: 0 min	BE 1 / VAS 1
nach Volumenaufnahme bzw. nach Pause: 10 min	BE 2 / VAS 2
20 min	BE 3 / VAS 3
30 min	BE 4 / VAS 4
40 min	BE 5 / VAS 5
50 min	BE 6 / VAS 6
60 min	BE 7 / VAS 7
75 min	BE 8 / VAS 8
90 min	BE 9 / VAS 9
120 min	BE 10 / VAS 10

Im Anschluss an die Baseline-Blutentnahme fand eine 10-minütige begleitete Alkoholexposition mit dem individuellen alkoholischen Lieblingsgetränk des Probanden statt. Direkt nach Ende der Alkoholexposition wurde die erste Blutprobe zur Bestimmung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin entnommen und das Alkoholcraving anhand der VAS abgefragt (siehe Tabelle 2). Während in der Interventionsgruppe im Anschluss eine forcierte orale Volumenaufnahme von 1000 ml stillem Wasser in einem Zeitraum von 10 Minuten erfolgte, erhielt die Kontrollgruppe während der gesamten Untersuchung nichts zu trinken. Im Folgenden wurden in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90 und 120 Minuten nach der Alkoholexposition jeweils 9 ml Blut aus der Venenverweilkanüle zur Messung des Plasmaspiegels von acetyliertem Ghrelin entnommen. Parallel dazu wurde das subjektive Alkoholverlangen zum jeweiligen Zeitpunkt auf der VAS erfasst (siehe Tabelle 2). Nach Entnahme der letzten Blutprobe wurde die Venenverweilkanüle gezogen.

2.2 Psychometrische Testverfahren

2.2.1 Alcohol Use Identification Test

Der Alcohol Use Identification Test (AUDIT, siehe Anhang) wurde 1982 von der WHO entwickelt und stellt ein Screeninginstrument zur Früherkennung von riskantem und schädlichem Alkoholkonsum dar (Saunders, Aasland, Babor, De La Fuente, & Grant, 1993). Der Test beinhaltet 10 Fragen, die die Bereiche Trinkverhalten, Abhängigkeitssymptome und alkoholbedingte Probleme abdecken und deren Antwortmöglichkeiten jeweils zwischen 0 und 4 Punkten liegen. Dabei fällt die Punktzahl umso höher aus, je stärker die Ausprägung der Antwortmöglichkeit ist. Nach Aufsummierung der Scores der Einzelitems ergeben sich dadurch Werte zwischen 0 und 40. Ein Summenwert von 8 oder mehr Punkten wird als Anzeichen für einen riskanten und schädlichen Alkoholkonsum gewertet und kann ebenfalls auf eine mögliche Alkoholabhängigkeit hindeuten. Da die Auswirkungen von Alkohol auf den menschlichen Körper unter anderem vom Körpergewicht und der Stoffwechselaktivität beeinflusst werden, gilt diese Interpretation für Frauen generell, sowie für Männer über 65 Jahre, bereits ab einer Summe von 7 Punkten. Höhere Summenwerte gehen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für einen schädlichen Alkoholkonsum einher und dienen als Hinweis für das Vorliegen von ernststen Alkoholproblemen oder einer schweren Abhängigkeit (Babor, Higgins-Biddle, Saunders, & Monteiro, 2001).

2.2.2 Obsessive Compulsive Drinking Scale

Die Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS, siehe Anhang), hier in der deutschsprachigen Version OCDS-G von Mann und Ackermann (2000) verwendet, ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des subjektiv empfundenen Verlangens nach Alkohol (Anton et al., 1995). Anhand von 14 Items werden neben Häufigkeit und Menge des Alkoholkonsums

Informationen zu alkoholassoziierten Gedanken, dadurch bedingten psychosozialen und beruflichen Einschränkungen sowie einer möglicherweise verminderten Kontrolle des Trinkverhaltens erhoben. Pro Item stehen 5 Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, denen jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 4 zugeordnet ist. Diese fällt umso höher aus, je stärker die Ausprägung der Antwortmöglichkeit ist. Zusätzlich beinhaltet die hier verwendete Version der OCDS eine Frage zur Anzahl der Abstinenztage sowie drei visuelle Analogskalen, die das durchschnittliche sowie das maximale Alkoholverlangen und die Auftretenshäufigkeit im Zeitraum der letzten 7 Tage abbilden (Mann & Ackermann, 2000).

Neben der Gesamtsumme der 14 Items werden zwei Subskalen, „Obsession“ und „Compulsion“, aus den Punktzahlen der Items 1-6 bzw. 7-14 gebildet. Die Subskala „Obsession“, errechnet aus den Punktzahlen der Items 1-6, erfasst die zwanghafte kognitive Beschäftigung mit Alkohol, während die Subskala „Compulsion“ durch Addition der Items 7-14 gebildet wird und den zwanghaften Konsum von Alkohol als Handlungsimpuls vor dem Hintergrund von Motivations- und Verhaltensaspekten beschreibt (Anton et al., 1995).

2.2.3 Beck Depressions-Inventar

Das Beck Depressions-Inventar (BDI, siehe Anhang) ist ein Fragebogen zur Beurteilung der Ausprägung depressiver Symptomatik (Beck, Steer, & Brown, 1996; Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961). Seit 2006 liegt eine deutschsprachige Ausgabe der revidierten Version BDI-II vor, welche im Rahmen dieser Studie verwendet wurde (Hautzinger, Keller, & Kühner, 2009). Das BDI-II besteht aus 21 Gruppen von Aussagen, die mit den Buchstaben von A bis U gekennzeichnet und in alphabetischer Reihenfolge angeordnet sind, und typische Symptome einer Depression wie Interesselosigkeit, Gefühl der Wertlosigkeit, Unruhe und Konzentrationsschwierigkeiten abdecken. Jede Gruppe beinhaltet vier Aussagen, die die der Gruppe übergeordnete Symptomatik „in aufsteigender Schwere und zunehmender Beeinträchtigung“ (Hautzinger, Bailer, Worall, & Keller, 1994, S.10) auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten beschreiben. Dabei gelten die folgenden Abstufungen: 0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung, 3 = starke Ausprägung. Es soll für jede Symptomgruppe diejenige Aussage gewählt werden, die dem Gefühlszustand der letzten 2 Wochen einschließlich des Untersuchungstages am ehesten entspricht. Durch Addition der entsprechenden Punkte ergibt sich ein Summenwert zwischen 0 und 63 Punkten, der anhand der folgenden Skala bewertet wird (Beck et al., 1996):

- 0-13 Punkte: keine oder minimale depressive Symptomatik
- 14-19 Punkte: milde depressive Symptomatik
- 20-28 Punkte: moderate depressive Symptomatik
- 29-63 Punkte: schwere depressive Symptomatik.

2.2.4 State-Trait-Angstinventar

Das State-Trait-Angstinventar (STAI, siehe Anhang) dient der Erfassung von Angstsymptomen und unterscheidet zwei Formen der Angst: Angst als vorübergehenden emotionalen Zustand (State-Angst) sowie Angst als Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Angst) (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981; Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). Die State-Angst ist nach Spielberger (1972) definiert als ein vorübergehender emotionaler Zustand, der geprägt ist durch innere Unruhe, Nervosität und Angst vor bevorstehenden Ereignissen und in der Intensität je nach Situation variieren kann. Demgegenüber beschreibt die Trait-Angst individuelle Unterschiede in der Neigung zu Angstreaktionen. Beide Formen werden anhand von jeweils 20 Items ermittelt, die auf einer Intensitätsskala von 1-4 mit den Abstufungen „überhaupt nicht“ (1), „ein wenig“ (2), „ziemlich“ (3) oder „sehr“ (4) bewertet werden sollen. Zunächst soll der Proband zur Erhebung der State-Angst angeben, wie er sich jetzt in diesem Moment fühlt, während sich die darauffolgenden Items zur Erfassung der Trait-Angst auf die Gefühle im Allgemeinen beziehen. Die Aussagen beider Fragebögen sind entweder in Richtung Angstfreiheit oder entgegengesetzt in Richtung Angst formuliert. Vor Berechnung der Summe zur Auswertung muss daher eine Inversion derjenigen Aussagen durchgeführt werden, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind. Dies erfolgt gemäß der Formel „zu summierender Wert = 5 - angekreuzter Wert“ und gilt für die Aussagen 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20 der State-Angstskala sowie für Aussagen 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39 der Trait-Angstskala. Anschließend werden pro Fragebogen die Werte aller Items summiert, sodass sich jeweils eine Punktzahl zwischen 20 und 80 ergibt. Je höher die Punktzahl auf der State-Angstskala ausfällt, desto stärker ist die Ausprägung der Angst als emotionaler Zustand. Der Summenwert der Trait-Angstskala wird mit nach Altersgruppe und Geschlecht gegliederten Normentabellen verglichen und die entsprechende Abweichung beurteilt.

2.2.5 Visuelle Analogskala

Die hier verwendete visuelle Analogskala (VAS, siehe Anhang) ist eine Skala von 0 bis 100, wobei in diesem Fall 100 einem sehr starken Alkoholcraving entspricht, während 0 anzeigt, dass gar kein Alkoholcraving vorhanden ist. Während des Untersuchungsverlaufs unserer Studie markierte der Proband denjenigen Punkt auf der Skala, der die Stärke seines zum jeweiligen Blutentnahmezeitpunkt empfundenen Alkoholcraving am besten abbildete.

2.3 Alkoholexposition

Hierbei fand eine begleitete Konfrontation des Probanden mit seinem individuellen alkoholischen Lieblingsgetränk statt. Expositionsbehandlungen werden seit einiger Zeit in der Therapie der Alkoholabhängigkeit durchgeführt (Lindenmeyer, 2005b). Dies ist begründet durch die Beobachtung, dass Patienten auch nach längerer Abstinenz über plötzlich auftretendes

Alkoholcraving bis hin zum Rückfall berichten, wenn sie mit bestimmten Reizen in Kontakt kommen, die sie mit früherem Alkoholkonsum assoziieren. Dazu gehören der Anblick und der Geruch des alkoholischen Lieblingsgetränks, genauso aber auch Gefühle, Musik, Orte, Situationen, Stimmungen oder Personen. Das durch alkoholassoziierte Reize hervorgerufene Alkoholcraving ist vor dem Hintergrund des Modells der klassischen Konditionierung zu betrachten. Im Verlauf der Suchterkrankung sind diese Reize einer Trinksituation im Rahmen von Lernprozessen durch wiederholte Darbietung zu konditionierten Stimuli geworden. Sie führen zu einer konditionierten Reaktion auf physiologischer, emotionaler oder motivationaler Ebene, die vom Patienten als Verlangen nach Alkohol wahrgenommen wird, welches wiederum den Alkoholkonsum bedingt (Rohsenow, Monti, & Abrams, 1995). Damit bergen die konditionierten Stimuli ein hohes Rückfallrisiko.

Klassischerweise soll das Expositionstraining in der Therapie nun dazu dienen, die konditionierten Reaktionsmuster wieder zu löschen bzw. zu verlernen. Dies geschieht, indem dem Patienten die konditionierten Stimuli, also die alkoholassoziierten Reize, dargeboten werden, ohne dass er im Anschluss Alkohol konsumieren kann. Dadurch bleibt die erwartete Reaktion des Alkoholkonsums aus und im Verlauf vermindert sich das Ansprechen auf die alkoholassoziierten Reize, sodass der Patient bei einer erneuten Reizkonfrontation ein geringeres Alkoholcraving verspürt und weniger anfällig für einen Rückfall wird (Rohsenow et al., 1995).

In vorliegender Studie diente die Alkoholexposition allerdings nicht vordringlich einem therapeutischen Zweck, sondern dazu, bei den Probanden Alkoholcraving hervorzurufen, um anschließend die Auswirkungen der forcierten Volumenaufnahme darauf untersuchen zu können. Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an Lindenmeyer (2005a) sowie an Mann, Loeber, Croissant und Kiefer (2006).

Zunächst erhielt der Proband eine kurze Einführung mit Erläuterungen zum Hintergrund einer Alkoholexposition im Rahmen des Expositionstrainings. Anschließend wurde er darauf hingewiesen, dass es jederzeit möglich sei, beispielsweise bei Unwohlsein oder Angst, die Alkoholexposition abubrechen. Gemeinsam mit dem Probanden wurde nun erarbeitet, in welchen Situationen er bisher Alkohol konsumiert hatte und ob es Auslöser wie Konflikte oder bestimmte Gefühle für sein Trinkverhalten gab. Gleichzeitig machte sich der Proband Gedanken, mit welchen Situationen er in Zukunft konfrontiert sein könnte, die ein starkes Alkoholcraving hervorrufen und damit ein Rückfallrisiko bergen würden. Um die Entstehung des Alkoholcravings bei der Exposition so wenig wie möglich durch die Umgebung im Untersuchungsraum zu beeinflussen, wurde der Proband gebeten, sich in eine Situation hineinzusetzen, in der es in der Vergangenheit bereits zu Alkoholkonsum gekommen war und die damaligen Gedanken und Gefühle nachzuempfinden. Nun bekam er eine Flasche seines alkoholischen Lieblingsgetränks sowie ein dazu passendes Glas. Die Flasche sollte er ansehen, öffnen und sein Getränk in gewohnter Art und Weise zubereiten, dann das gefüllte Glas in die Hand

nehmen und daran riechen, ohne jedoch daraus zu trinken. Anschließend konzentrierte der Proband sich auf seine Reaktion und beschrieb Gedanken, Gefühle und eventuelle körperliche Veränderungen. Nach Erreichen des maximalen Alkoholcravings eine bis fünf Minuten nach Beginn der Exposition (Monti & Rohsenow, 1999) trug der Proband sein aktuelles Alkoholverlangen auf der VAS im Bereich zwischen 0 und 100 ein.

Das Getränk blieb über den gesamten Untersuchungszeitraum auf einem Tisch vor dem Probanden stehen. Dieser wurde angewiesen, sich weiterhin darauf zu konzentrieren. Die Alkoholexposition endete, indem der Proband sein Getränk nach Ablauf des Untersuchungszeitraums in den Abfluss des Waschbeckens im Untersuchungsraum goss.

2.4 Hormonanalysen

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin erfolgten nach der Baseline-Entnahme in beiden Studiengruppen zu 10 Zeitpunkten (siehe Tabelle 2) über eine Venenverweilkanüle.

2.4.1 Materialgewinnung und -weiterverarbeitung

Folgende Materialien wurden zur Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben verwendet:

- Vasofix® Safety Venenverweilkanülen der Firma Braun, 16 G oder 18 G
- S-Monovetten® 9ml K3E der Firma Sarstedt, Inhalt 1,6 mg EDTA/ml Blut
- Zentrifuge „MIKRO 220R“ der Firma Hettich Zentrifugen
- 2,0 ml-Eppendorfggefäße Eppendorf BIOPUR®.

Nach Desinfektion der Haut an der Einstichstelle wurde eine Venenverweilkanüle der Größe 16 G oder 18 G in eine Vene am Arm des Probanden gelegt. Hierüber erfolgte nach der Baseline-Messung zu 10 Zeitpunkten im Verlauf der Untersuchung die Entnahme von jeweils 9 ml Blut in ein EDTA-Röhrchen. Das Blut wurde mit 1,6 mg EDTA/ml Blut antikoaguliert. Im Anschluss wurden die Blutproben in der vorgekühlten Zentrifuge für 10 Minuten bei 4°C mit 4000 U/min zentrifugiert und das Plasma in je 3 Eppendorfggefäße pro Monovette abpipettiert. Die Eppendorfggefäße wurden bei -80°C bis zur weiteren Analyse eingefroren. Diese erfolgte im Neurobiologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. In jeder Blutprobe wurde der Plasmaspiegel von acetyliertem Ghrelin bestimmt.

Zusätzlich wurde aus der vor Beginn der Untersuchung entnommenen Baseline-Blutprobe die Werte für GOT, GPT, γ -GT und MCV gemessen.

2.4.2 Bestimmung der Ghrelinkonzentration mittels Radioimmunoassay

In jeder Blutprobe wurde der Plasmaspiegel von acetyliertem Ghrelin mittels Radioimmunoassay (RIA) bestimmt. Der Radioimmunoassay ist eine sensitive Labormethode, die sich zum Nachweis geringster Konzentrationen von beispielsweise Hormonen oder Zytokinen in Blutproben oder Gewebeflüssigkeiten eignet. Die Methode basiert auf einer Antikörper-Antigen-Bindung, die mithilfe von Radioaktivität nachgewiesen wird, und gehört zur Gruppe der kompetitiven Assays (Deutzmann, 2016; Murphy & Weaver, 2017). Das Hormon, dessen Konzentration zu bestimmen ist, entspricht dem unmarkierten Antigen. Außerdem wird ein zweites, meist mit ^{125}I radioaktiv markiertes Antigen benötigt und ein Antikörper, der diese beiden Antigene gleichermaßen bindet. Die Menge der Antikörper wird so angepasst, dass alle radioaktiv markierten Antigene gebunden werden können. Die Antikörper werden an einer festen Trägersubstanz wie einer Mikrotiterplatte adsorbiert. Sowohl die Blutprobe mit der unbekanntem Hormonkonzentration, also das unmarkierte Antigen, als auch das radioaktiv markierte Antigen werden hinzugegeben. Die beiden Antigene konkurrieren nun um die Bindung am Antikörper. Daher wird der Radioimmunoassay auch als kompetitiver Assay bezeichnet. Aufgrund der Konkurrenz werden die Bindungsstellen der Antikörper sowohl mit markiertem als auch mit unmarkiertem Antigen besetzt, sodass nicht mehr jedes radioaktiv markierte Antigen eine Bindung eingeht. Je mehr unmarkiertes Antigen in der Probe enthalten ist, desto weniger markiertes Antigen wird gebunden. In einem Waschvorgang werden die ungebundenen markierten Antigene entfernt. Durch Messung der Radioaktivität wird nun bestimmt, wie viele radioaktiv markierte Antigene überhaupt eine Bindung mit dem Antikörper eingehen konnten. Daraus kann anhand von Eichkurven ein Rückschluss auf die in der Probe enthaltene Konzentration des nichtmarkierten Antigens gezogen werden. Je weniger Radioaktivität gemessen wird, desto weniger markiertes Antigen wurde gebunden und desto größer ist die Konzentration des unmarkierten Antigens, sprich also dem zu untersuchenden Hormon, in der Blutprobe. Die Radioaktivität ist also reziprok proportional zur Menge des zu bestimmenden Antigens.

In unserer Studie wurde die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin mittels eines Radioimmunoassay Kit der Firma DRG Instruments, Marburg, Deutschland, bestimmt. Die Nachweisgrenze lag bei 7,8 ng/ml. Der Interassay-Variationskoeffizient lag unter 9,6 % und der Intraassay-Variationskoeffizient unter 9,5 %.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 24.0 für Windows. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik werden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.

Zur Berechnung von Gruppenunterschieden zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe für die Laborwerte (γ -GT, GOT, GPT und MCV) und für anamnestisch erhobene Daten bezüglich der Schwere der Alkoholabhängigkeit sowie für die anhand von BDI-II und STAI erfasste Ausprägung von Depressions- bzw. Angstsymptomen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Auch die Daten zu dem von den Probanden vor der Studienuntersuchung empfundenen Alkoholverlangen, erhoben anhand der OCDS, wurden mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen den beiden Studiengruppen verglichen.

Zum Vergleich von Veränderungen des Alkoholcravings sowie der Plasmakonzentrationen von acetyliertem Ghrelin über die Zeit und des Einflusses der forcierten Volumenaufnahme hierauf wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen berechnet. Hierbei gingen das Alkoholcraving bzw. die Änderung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin in zwei verschiedenen Modellen jeweils als abhängige Variablen ein.

Zur Analyse der Korrelation zwischen dem Alkoholcraving und den Veränderungen der Plasmakonzentrationen von acetyliertem Ghrelin innerhalb einer Studiengruppe wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

In die Datenanalyse wurden insgesamt 23 männliche, alkoholabhängige Probanden eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder im Rahmen einer qualifizierten Entzugsbehandlung in stationärer Behandlung oder in teilstationärer Therapie befanden. Das Durchschnittsalter lag bei $50,0 \pm 9,7$ Jahren.

Tabelle 3: Studienpopulation und psychometrische Testverfahren. (AUDIT = Alcohol Use Disorder Identification Test, OCDS = Obsessive Compulsive Drinking Scale, BDI = Beck Depressions-Inventar, STAI = State-Trait-Angstinventar, SD = Standardabweichung, t = t-Test, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert (statistische Signifikanz für $p < 0,05$))

	Interventionsgruppe (n=12): Mittelwert \pm SD	Kontrollgruppe (n=11): Mittelwert \pm SD	t-Wert (df), p-Wert
Alter (Jahre)	54,3 \pm 7,1	45,3 \pm 10,2	t(21)=17,695, p=0,022
täglicher Alkohol-konsum/kg Körper-gewicht (g/kg)	1,80 \pm 1,0	2,83 \pm 1,4	t(21)=-2,027, p=0,056
Atemalkoholgehalt bei Aufnahme (‰)	0,8 \pm 1,1	1,3 \pm 1,3	t(20)=19,339, p=0,377
Anzahl der stationären Entzugstherapien	4,9 \pm 7,9	3,2 \pm 1,9	t(20)=11,200, p=0,496
AUDIT	24,2 \pm 5,5	28,0 \pm 6,3	t(21)=19,965, p=0,135
MCV (fl)	94,3 \pm 3,3	93,2 \pm 7,2	t(21)=13,809, p=0,649
Body Mass Index (kg/m ²)	25,8 \pm 3,9	26,0 \pm 4,1	t(21)=-0,111, p=0,912
γ -GT (U/l)	239,0 \pm 224,7	193,2 \pm 216,6	t(21)=20,938, p=0,624
GOT (U/l)	70,8 \pm 42,3	50,3 \pm 25,9	t(21)=18,467, p=0,173
GPT (U/l)	57,9 \pm 27,4	50,5 \pm 43,9	t(21)=16,509, p=0,631
OCDS Summenscore	21,3 \pm 6,6	25,5 \pm 9,0	t(21)=-1,285, p=0,213
OCDS Subskala „Obsession“	4,8 \pm 2,4	8,7 \pm 5,1	t(21)=-2,375, p=0,027
OCDS Subskala „Compulsion“	16,5 \pm 5,1	16,8 \pm 5,1	t(21)=-0,150, p=0,882
BDI	10,1 \pm 9,9	12,3 \pm 9,0	t(21)=-0,552, p=0,587
State-Angst	39,1 \pm 11,3	36,26 \pm 8,2	t(21)=0,899, p=0,379
Trait-Angst	40,8 \pm 8,6	39,0 \pm 13,0	t(21)=0,383, p=0,706

Nach Randomisierung durch die Abteilung für Biostatistik am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit wurden 12 Probanden der Interventionsgruppe und 11 Probanden der Kontrollgruppe zugeteilt. Mittelwerte für Alter, Body Mass Index (BMI), täglich konsumierte Menge Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht, Atemalkoholgehalt zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, Anzahl der früheren Entzugsbehandlungen und für die anhand des AUDIT gemessene Schwere der Alkoholabhängigkeit für beide Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 3 dargestellt. Außerdem sind die Mittelwerte der Routinelaborparameter von γ -GT, GOT, GPT und MCV aufgeführt. Mit einem Durchschnittsalter von $54,33 \pm 2,06$ Jahren waren die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe signifikant älter als die der Kontrollgruppe ($45,37 \pm 3,08$ Jahre, $p=0,022$). Bezüglich der weiteren erhobenen Daten bestand zwischen den beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied.

3.2 Psychometrische Testverfahren

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der psychometrischen Fragebögen, die die Probanden zu Beginn der Untersuchung ausfüllten, dar. Es sind die Mittelwerte des OCDS-Summscore und der OCDS-Subskalen „Obsession“ und „Compulsion“ sowie die Mittelwerte des BDI-II und des STAI, unterteilt in State- und Trait-Angst, aufgelistet. Die Probanden der Interventionsgruppe zeigten einen statistisch signifikant niedrigeren Mittelwert der OCDS-Subskala „Obsession“ als die Probanden der Kontrollgruppe ($t(21)=-2,375$, $p=0,027$). Für die Subskala „Compulsion“ ($t(21)=-0,15$, $p=0,882$) und den Gesamtscore der OCDS ($t(21)=-0,15$, $p=0,882$) fanden sich hingegen keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Auch die anhand des BDI-II beurteilte Ausprägung depressiver Symptomatik sowie die durch das STAI erfasste Angstsymptomatik, unterteilt in State- und Trait-Angst, unterschieden sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht (BDI-II: $t(21)=-0,552$, $p=0,587$; State-Angst: $t(21)=0,899$, $p=0,379$; Trait-Angst: $t(21)=0,383$, $p=0,706$).

Tabelle 4: Alkoholcraving beider Studiengruppen gemessen mittels einer VAS. (VAS = visuelle Analogskala, SD = Standardabweichung, Messzeitpunkte siehe Tabelle 2)

Messzeitpunkt (Tabelle 2)	Interventionsgruppe (n=12) Mittelwert \pm SD	Kontrollgruppe (n=11) Mittelwert \pm SD
VAS Baseline	3.5 \pm 9.4	11.8 \pm 24.8
VAS 1	19.5 \pm 29.8	35.8 \pm 33.8
VAS 2	5.5 \pm 12.6	32.3 \pm 31.3
VAS 3	5.0 \pm 12.7	12.7 \pm 29.4
VAS 4	3.3 \pm 9.4	27.8 \pm 30.9
VAS 5	2.1 \pm 6.3	25.2 \pm 29.0
VAS 6	2.0 \pm 6.3	23.2 \pm 29.3
VAS 7	2.0 \pm 6.3	22.7 \pm 29.7
VAS 8	4.0 \pm 12.6	19.2 \pm 25.3
VAS 9	3.0 \pm 9.5	17.6 \pm 24.4
VAS 10	3.0 \pm 6.7	17.4 \pm 25.1

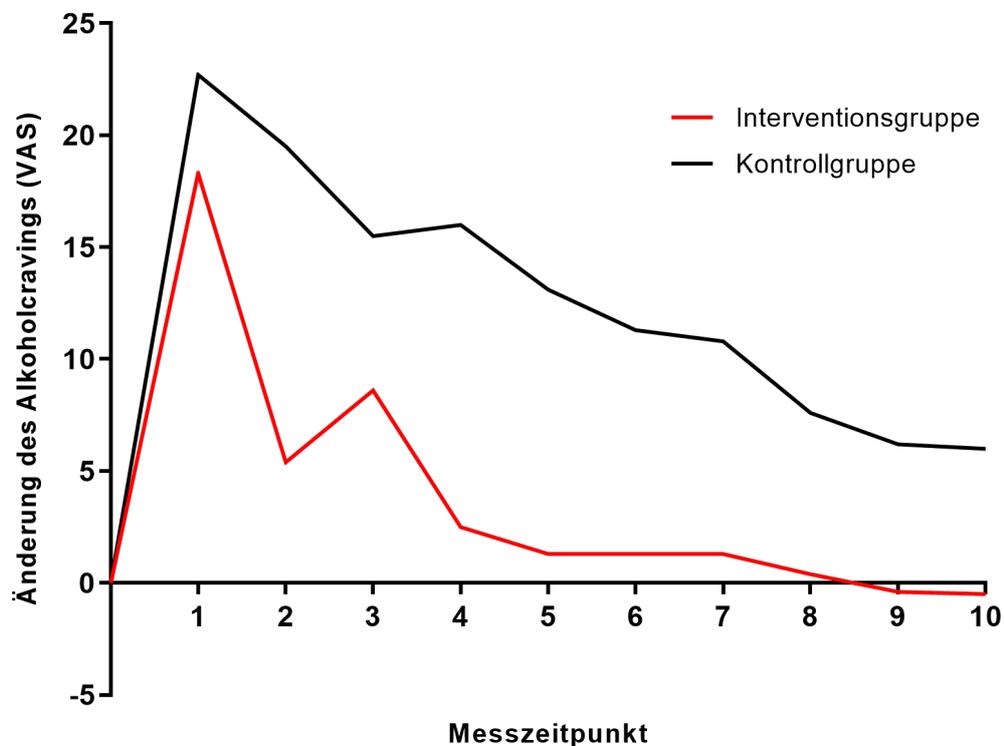


Abbildung 2: Änderung des Alkoholcravings in beiden Studiengruppen über die Zeit

Im Verlauf der Untersuchung wurde in beiden Studiengruppen zu 11 verschiedenen Messzeitpunkten das empfundene Alkoholcraving anhand einer VAS erhoben. Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der VAS beider Gruppen zu Beginn der Untersuchung sowie zu den jeweiligen folgenden Messzeitpunkten. Die Änderung des Alkoholcravings in beiden Gruppen im Verlauf der Untersuchung ist in Abbildung 2 dargestellt. Zur Bestimmung von Einflussfaktoren auf das Alkoholcraving wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen mit dem Alkoholcraving als abhängige Variable berechnet. Hierbei fand sich ein signifikanter Einfluss des Messzeitpunkts auf das Alkoholcraving: das Alkoholcraving direkt nach der Alkoholexposition war hierbei signifikant größer als zu jedem anderen Messzeitpunkt ($p=0,007$). Zudem konnte gezeigt werden, dass das Alkoholcraving der Probanden der Interventionsgruppe signifikant stärker abnahm als das der Probanden der Kontrollgruppe ($p=0,046$). Um einen möglichen Einfluss von Probandenalter und/oder Kategorie des Lieblingsgetränks auf das Alkoholcraving auszuschließen, wurden diese beiden Faktoren als Covariaten in das statistische Modell eingeschlossen. Die Ergebnisse im Vergleich beider Gruppen blieben unverändert.

3.3 Hormonanalysen

In Tabelle 5 sind die Plasmakonzentrationen von acetyliertem Ghrelin beider Untersuchungsgruppen zu allen Messzeitpunkten dargestellt. Die Berechnung eines allgemeinen linearen Modells mit Messwiederholungen mit den Änderungen der Plasmakonzentration von

Tabelle 5: Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin. (BE = Blutentnahme, SD = Standardabweichung, Messzeitpunkte siehe Tabelle 2)

Messzeitpunkt (Tabelle 2)	Interventionsgruppe (n=12) Mittelwert \pm SD in ng/ml	Kontrollgruppe (n=11) Mittelwert \pm SD in ng/ml
BE Baseline	37.05 \pm 24.5	45.4 \pm 46.2
BE 1	31.6 \pm 14.5	29.8 \pm 14.7
BE 2	31.7 \pm 18.0	35.8 \pm 21.6
BE 3	32.5 \pm 18.6	28.9 \pm 13.0
BE 4	31.0 \pm 16.3	30.8 \pm 14.5
BE 5	31.2 \pm 17.6	28.4 \pm 11.8
BE 6	34.3 \pm 20.3	33.9 \pm 15.6
BE 7	26.9 \pm 15.0	42.5 \pm 37.7
BE 8	26.2 \pm 16.0	31.0 \pm 16.2
BE 9	26.9 \pm 10.3	32.2 \pm 12.6
BE 10	24.6 \pm 8.7	29.6 \pm 13.2

acetyliertem Ghrelin als abhängige Variable und der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin in der Baseline-Messung als Covariate zeigte in der Interventionsgruppe signifikant größere Veränderungen der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin als in der Kontrollgruppe ($p=0,043$). Demgegenüber konnte nur ein Trend in Richtung eines Einflusses des Messzeitpunkts auf die Änderung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin festgestellt werden ($p=0,056$). Abbildung 3 veranschaulicht dieses Ergebnis. Auch hier fanden sich nach Einschluss von Probandenalter und/oder Kategorie des Lieblingsgetränks als Covariaten keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse.

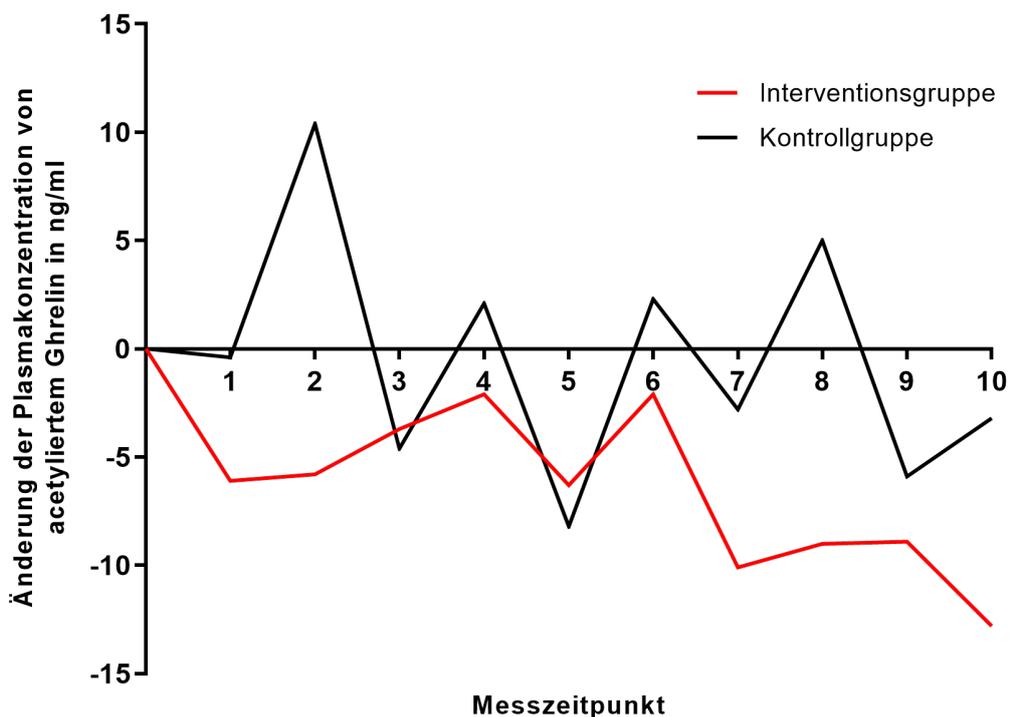


Abbildung 3: Änderung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin über die Zeit

3.4 Zusammenhang zwischen der Änderung der Ghrelinplasmakonzentration und dem Alkoholcraving

Um einen Zusammenhang zwischen den Änderungen der Plasmakonzentrationen von acetyliertem Ghrelin und dem Alkoholcraving, gemessen anhand der VAS, innerhalb einer Studiengruppe darzustellen, wurde für jeden Blutentnahmezeitpunkt die Differenz zwischen der direkt nach der Alkoholexposition zum Blutentnahmezeitpunkt 1 bestimmten Plasmakonzentration (BE 1, siehe Tabelle 2) und der zum jeweiligen Zeitpunkt in den folgenden 120 Minuten gemessenen Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin gebildet. In Tabelle 6 sind diese Differenzen als Δ BE X - BE 1 angegeben, wobei X der Nummer des jeweiligen Blutentnahmezeitpunktes entspricht. Tabelle 6 zeigt für jeden Blutentnahmezeitpunkt den Zusammenhang zwischen der jeweiligen Differenz der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin und dem

entsprechenden Alkoholcraving in beiden Studiengruppen. In der Interventionsgruppe bestand zu jedem Blutentnahmezeitpunkt eine negative Korrelation zwischen dem Alkoholcraving (VAS X) und der jeweiligen Differenz der Plasmakonzentrationen von acetyliertem Ghrelin (Δ BE X - BE 1). Das bedeutet, je größer die Veränderung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin im Vergleich zur Plasmakonzentration zum Blutentnahmezeitpunkt 1 direkt nach der Alkoholexposition, desto niedriger der Wert für das Craving auf der visuellen Analogskala. Statistisch signifikant war dieser Zusammenhang für die Zeitpunkte 30 ($p < 0,001$) und 60 Minuten ($p = 0,016$) nach der Alkoholexposition. In der Kontrollgruppe konnte hingegen keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin und dem Alkoholcraving. (Δ = Differenz, BE = Blutentnahme, VAS = visuelle Analogskala, r = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert (statistische Signifikanz für $p < 0,05$))

Messzeitpunkte		Interventionsgruppe (n=12)		Kontrollgruppe (n=11)	
		r	p	r	p
Δ acetyliertes Ghrelin BE 2 - BE 1	VAS 2	0.039	0.910	-0.409	0.274
Δ acetyliertes Ghrelin BE 3 - BE 1	VAS 3	-0.506	0.136	0.284	0.496
Δ acetyliertes Ghrelin BE 4 - BE 1	VAS 4	-0.957	0.000	0.490	0.218
Δ acetyliertes Ghrelin BE 5 - BE 1	VAS 5	-0.164	0.630	0.442	0.234
Δ acetyliertes Ghrelin BE 6 - BE 1	VAS 6	-0.322	0.334	0.109	0.781
Δ acetyliertes Ghrelin BE 7 - BE 1	VAS 7	-0.701	0.016	0.592	0.122
Δ acetyliertes Ghrelin BE 8 - BE 1	VAS 8	-0.442	0.080	-0.296	0.439
Δ acetyliertes Ghrelin BE 9 - BE 1	VAS 9	-0.453	0.070	0.471	0.200
Δ acetyliertes Ghrelin BE 10 - BE 1	VAS 10	-0.439	0.237	0.308	0.420

4 DISKUSSION

4.1 Fragestellung: Kann eine forcierte Volumenaufnahme Alkoholcraving reduzieren?

Das Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, ob der klinisch sehr häufig zu beobachtende Effekt, dass das Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten durch eine forcierte Volumenaufnahme reduziert werden kann, durch eine akute Änderung der Plasmakonzentration des orexigenen Peptids acetyliertes Ghrelin bedingt ist. Der wissenschaftliche Hintergrund dieser Überlegung ist, dass die forcierte Volumenaufnahme eine Dehnung der Magenwand verursacht, was möglicherweise zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin führen könnte. Da Ghrelin als appetitregulierendes Peptid zur Stimulation der Nahrungsaufnahme sezerniert wird, nehmen die Sekretion und damit die Plasmakonzentration ab, wenn die Magenwand durch die Aufnahme von Nahrung gedehnt wird (Kojima et al., 1999). Diese Abnahme der Plasmakonzentration von Ghrelin führt laut früheren Studien zu einem verminderten Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten, während erhöhte Plasmakonzentrationen von Ghrelin mit einem stärkeren Craving einhergehen (Addolorato et al., 2006; Akkişi Kumsar & Dilbaz, 2015; Hillemacher et al., 2007; Kiefer, 2014; Koopmann et al., 2012; Leggio et al., 2012; Leggio et al., 2014; Suchankova, Engel, et al., 2016; Suchankova, Nilsson, et al., 2016; Wurst et al., 2007).

4.2 Ergebnisse und Einordnung in den Forschungsstand

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass eine forcierte Volumenaufnahme von 1000 ml Wasser innerhalb von 10 Minuten in der Interventionsgruppe zu einer signifikant größeren Reduktion der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin führte als in der Kontrollgruppe, in der keine Volumenaufnahme erfolgte. Diese Abnahme des Plasmaspiegels von acetyliertem Ghrelin korrelierte in der Interventionsgruppe mit einem Rückgang des Alkoholcravings. Demgegenüber zeigte sich in der Kontrollgruppe keine Assoziation zwischen dem Alkoholcraving und der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin. Mit diesem Ergebnis ist es erstmals gelungen, die klinische Beobachtung, dass eine forcierte Volumenaufnahme eine erfolgreiche Methode zur Bewältigung von Alkoholcraving darstellt, unter Studienbedingungen zu bestätigen. Des Weiteren konnten neue Erkenntnisse über die zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen gewonnen werden.

4.2.1 Das System der volumenregulierenden Peptide als möglicher Einflussfaktor auf das Alkoholcraving

Während wir uns in der vorliegenden Studie auf die Zusammenhänge zwischen einer forcierter Volumenaufnahme, Alkoholcraving und der Plasmakonzentration des appetitregulierenden

Peptids Ghrelin fokussierten, ist als ein zusätzlicher Einflussfaktor auf die Veränderung des Alkoholcravings durch die forcierte Volumenaufnahme das System der volumenregulierenden Peptide denkbar. Zu den volumenregulierenden Peptiden gehören das atriale natriuretische Peptid (ANP), das antidiuretische Hormon (ADH) und das brain natriuretic peptide (BNP). ANP und BNP werden bei Dehnung der Atrien (ANP) bzw. der Ventrikel (BNP) des Herzens vermehrt sezerniert und fördern die renale Natriurese und Diurese zur Verringerung des Plasmavolumens. Gegenspieler ist ADH, das bei Volumenmangel bzw. Anstieg der Plasmaosmolalität von der Neurohypophyse sezerniert wird und zu Wasserretention und Durstgefühl führt.

Dass ANP als volumenregulierendes Peptid auch mit dem Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten assoziiert ist, konnten Kiefer et al. (2002) und Koopmann et al. (2014) zeigen. In diesen klinischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen ANP und dem Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten dahingehend nachgewiesen, dass ein Abfall der ANP-Konzentration im Plasma einherging mit einem Anstieg des Alkoholcravings. Es besteht folglich die Möglichkeit, dass das System der volumenregulierenden Peptide über die forcierte Volumenaufnahme aktiviert wurde und die Veränderung des ANP-Spiegels so das Alkoholcraving der Probanden in unserer Studie beeinflussen konnte. Ob eine forcierte orale Volumenaufnahme in dieser Menge allerdings einen ausreichenden Reiz zur Dehnung der Atrien und Ventrikel und damit zur Freisetzung der natriuretischen Peptide darstellt, ist fraglich, da die Flüssigkeit erst im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden muss.

4.2.2 Der Zusammenhang zwischen Ghrelinspiegel und Alkoholcraving

Unsere Ergebnisse stimmen überein mit den Erkenntnissen aus der Mehrzahl der bisherigen klinischen Studien zum Thema Ghrelin und Alkoholcraving, die besagen, dass eine hohe Ghrelinkonzentration im Plasma mit einem starken subjektiven Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten assoziiert ist, während ein niedriger Ghrelinspiegel mit einem schwächeren Alkoholcraving verbunden ist (Addolorato et al., 2006; Akkişi Kumsar & Dilbaz, 2015; Hillemacher et al., 2007; Koopmann et al., 2012; Leggio et al., 2012; Leggio et al., 2014; Suchankova, Engel, et al., 2016; Suchankova, Nilsson, et al., 2016; Wurst et al., 2007). So konnte bereits in einer frühen Studie bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von Ghrelin und subjektivem Alkoholcraving eine signifikant positive Korrelation zwischen Ghrelin und dem Alkoholcraving nachgewiesen werden: höhere Ghrelinplasmaspiegel gingen einher mit einem stärkeren Alkoholcraving (Addolorato et al., 2006). Untersucht wurden alkoholabhängige, aktuell konsumierende, männliche Patienten. Demgegenüber schlossen Wurst et al. (2007) sowohl männliche als auch weibliche alkoholabhängige Patienten ein, die im Untersuchungszeitraum abstinent waren. Die Messung der Ghrelinplasmakonzentration erfolgte zu Beginn und nach dreiwöchiger Therapie, zeitgleich wurde das Alkoholcraving anhand der OCDS, des Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) und einer VAS erfasst. Zu beiden Messzeitpunkten wurden

bei den weiblichen Patienten signifikant höhere Ghrelinspiegel gemessen als bei den männlichen Patienten. Des Weiteren bestand in der gleichen Patientengruppe zum ersten Messzeitpunkt eine Korrelation zwischen der Ghrelinkonzentration und dem OCDS-Summenscore bzw. der „Compulsion“ Subskala. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ghrelinkonzentration von alkoholabhängigen abstinenten Patienten und im Zusammenhang zwischen der Ghrelinkonzentration und dem Alkoholcraving bestehen. Aus diesem Grund schlossen wir zunächst nur männliche Probanden in unsere Studie ein. In Studien, die Probanden beider Geschlechter untersuchen, sollte eine geschlechtsspezifische Berechnung der Zusammenhänge zwischen einer forcierten Volumenaufnahme, den Plasmakonzentrationen von Ghrelin und dem Alkoholcraving erfolgen.

Auch Leggio et al. (2012) untersuchten männliche und weibliche alkoholabhängige Patienten. Die Ghrelinkonzentration wurde nach einer initialen Abstinenzdauer von 72 Stunden zu vier Zeitpunkten (zu Beginn sowie nach 2, 6 und 12 Wochen) gemessen und das Alkoholcraving anhand der OCDS und des Penn Alcohol Craving Score (PACS) erhoben. Hierbei konnten die Autoren eine positive Korrelation zwischen dem Ghrelinspiegel zur Baseline-Messung und dem PACS zum Messzeitpunkt nach 2 Wochen sowie dem PACS und der OCDS nach 6 und 12 Wochen zeigen.

Koopmann et al. (2012) wiesen eine signifikant positive Korrelation von acetyliertem Ghrelin mit dem Alkoholcraving von männlichen alkoholabhängigen Patienten in Entzugstherapie nach. An Tag 1 der Entzugstherapie korrelierte die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin mit dem OCDS-Summenscore, an Tag 14 bestand zusätzlich eine Korrelation für die Subskalen der OCDS. Eine Korrelation des Alkoholcravings mit den Messwerten für Gesamtghrelin wurde hingegen nicht gefunden.

Auch laut Akkişi Kumsar und Dilbaz (2015) korrelierte die Ghrelinplasmakonzentration in einem Studiensample von männlichen alkoholabhängigen Patienten positiv mit dem OCDS-Summenscore sowie zusätzlich mit der „Compulsion“ Subskala und der PACS „Resistance“ Subskala.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieser Studien mit den unsrigen überein und zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen der Ghrelinkonzentration und dem Alkoholcraving von alkoholabhängigen Probanden. Neben Abweichungen bezüglich Geschlecht und Abstinenzdauer der Probanden liegt der wichtigste Unterschied darin, dass, mit einer Ausnahme (Koopmann et al., 2012), die Plasmakonzentration von Gesamtghrelin gemessen wurde, während wir diejenige von acetyliertem Ghrelin untersuchten.

Nicht übereinstimmend mit unseren Ergebnissen waren die Ergebnisse der Untersuchungen von Kraus et al. (2005) und Haass-Koffler et al. (2016), die keine Assoziation zwischen der Ghrelinplasmakonzentration und dem Alkoholcraving fanden. Kraus et al. (2005) bestimmten die Ghrelinkonzentration in einer Stichprobe, die sich sowohl aus intoxikierten als auch aus

seit mindestens 72 Stunden abstinenten alkoholabhängigen Patientinnen und Patienten zusammensetzte. Ein Zusammenhang mit dem anhand von OCDS und VAS abgefragten Alkoholcraving fand sich nicht.

Haass-Koffler et al. (2016) untersuchten den Effekt einer intravenösen Ghrelinapplikation auf den Insulinspiegel im Plasma von aktiv konsumierenden alkoholabhängigen Patienten. Ein Zusammenhang zwischen dem Insulinspiegel und dem Alkoholcraving, gemessen mit einer VAS, ergab sich nicht, sodass auch kein indirekter Zusammenhang mit Ghrelin abgeleitet werden konnte. Die gleiche Gruppe konnte allerdings im Jahr zuvor eine indirekte Assoziation von Ghrelin mit Alkoholcraving zeigen, indem sie nachwies, dass eine intravenöse Ghrelinapplikation den Leptinspiegel im Blut signifikant stärker reduzierte als eine Placebogabe (Haass-Koffler et al., 2015). Diese Veränderung ging einher mit einem erhöhten Bedürfnis, Alkohol zu konsumieren. Damit stützen die Ergebnisse die Hypothese einer Interaktion von Ghrelin und Leptin in der Regulation des Belohnungssystems von alkoholabhängigen Patienten im Sinne eines „cross-talks“ (Traebert, Riediger, Whitebread, Scharrer, & Schmid, 2002), die zusätzlich zur bekannten Rolle von Ghrelin und Leptin als Gegenspieler in der Regulation von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme besteht (Elmqvist, Maratos-Flier, Saper, & Flier, 1998). In der Area tegmentalis ventralis und der Substantia nigra, beide mit dem Motivations- und Belohnungssystem assoziiert, sind sowohl Ghrelin- (GHS-R1A) als auch Leptinrezeptoren exprimiert (Figlewicz, Evans, Murphy, Hoen, & Baskin, 2003). Da Leptin hierüber die Verhaltensreaktion auf Nahrung und Suchtmittel beeinflusst, liegt nahe, dass dieser Signalweg auch in der Modulation von Alkoholcraving involviert sein könnte.

4.2.3 Gesamtbewertung der Literatur und unserer Daten in Hinblick auf mögliche Ursachen für die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien

Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse der oben genannten Studien zum Zusammenhang zwischen der Ghrelinkonzentration im Plasma und dem Alkoholcraving sind Unterschiede in den Studienpopulationen in Bezug auf Geschlecht, Raucherstatus und Dauer der Abstinenz, in der Auswahl des Messinstruments sowie in der Bestimmung entweder der Gesamtghrelinkonzentration oder der Plasmakonzentration des acetylierten Ghrelins.

Wichtige Erkenntnisse bezüglich eines möglichen Einflusses der Faktoren Geschlecht, Abstinenzdauer und Messinstrument lieferten Wurst et al. (2007), die die Plasmakonzentration von Ghrelin sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen, abstinenten alkoholabhängigen Patienten bestimmten und drei Messinstrumente zur Erhebung des Alkoholverlangens verwendeten: OCDS, AUQ und VAS. Hierbei lag der Ghrelinspiegel der Patientinnen zu Beginn und nach einer dreiwöchigen Entzugstherapie signifikant höher als der der Patienten. Außerdem korrelierte die Ghrelinkonzentration der Patientinnen zum ersten Messzeitpunkt mit dem OCDS-Summenscore und der „Compulsion“ Subskala, während für die anderen beiden Messinstrumente VAS und AUQ sowie für den zweiten Messzeitpunkt keine Korrelation bestand.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der Zusammenhang von Ghrelin und subjektivem Alkoholverlangen durch die Faktoren Geschlecht, Auswahl des Messinstruments und Zeitpunkt der Erhebung in Bezug auf die Dauer der Abstinenz beeinflusst wird. Damit sollte in Studien, die sowohl männliche als auch weibliche Patienten einschließen, eine geschlechtsspezifische Korrelation von Ghrelinwerten mit dem Alkoholcraving erfolgen. Außerdem sollte zur besseren Vergleichbarkeit ein einheitliches Messinstrument zur Erfassung des Cravings verwendet werden.

Aus dem Vergleich der bisher genannten Studien lässt sich außerdem ableiten, dass der Ghrelinspiegel variiert, je nachdem, ob der Patient zum Zeitpunkt der Messung intoxikiert oder abstinent war. Einen zusätzlichen Beleg für eine Auswirkung der Dauer der Abstinenz auf die Plasmakonzentration von Ghrelin lieferten Kim et al. (2005). Bei alkoholabhängigen Patienten mit einer Abstinenzphase von mindestens 30 Tagen korrelierte die Plasmakonzentration von Ghrelin signifikant positiv mit der Dauer der Abstinenz. Weiterhin gehen Koopmann, Schuster und Kiefer (2016) in Bezug auf die Ergebnisse von Kraus et al. (2005), die eine Studienpopulation von intoxikierten und abstinenten Patienten untersuchten, davon aus, dass es zu Beginn des Entzugs schwierig ist, eine eindeutige Aussage über den Zusammenhang zwischen Ghrelin und Alkoholverlangen zu treffen, während bei Patienten in der frühen Abstinenzphase eine positive Assoziation besteht. Dies wird untermauert durch die Ergebnisse von Koopmann et al. (2012), die nach zweiwöchiger Entzugstherapie eine signifikante Korrelation der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin für sowohl den OCDS-Summenscore als auch beide Subskalen nachweisen konnten, während diese Korrelation zu Beginn der Entzugstherapie nur für den OCDS-Summenscore bestand.

Auch der Raucherstatus des Patienten stellt einen Einflussfaktor auf den Ghrelinplasmaspiegel dar (Fagerberg, Hulten, & Hulthe, 2003). In der zugrunde liegenden Studie lag zum einen die Ghrelinplasmakonzentration von Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Zum anderen wurde innerhalb der Gruppe der Raucher bei denjenigen Probanden, die in der Stunde vor der Probenentnahme geraucht hatten, eine höhere Plasmakonzentration von Ghrelin gemessen, als bei denen, deren letzter Nikotinkonsum zwischen zwei und zwölf Stunden zurücklag. Aus diesem Grund wurden in unserer Studie ausschließlich Probanden nach einer mindestens achtstündigen Nikotinkarenz eingeschlossen.

Farokhnia et al. (2017) untersuchten in ihrer Studie die Auswirkung einer intravenösen Ghrelingabe auf den Alkoholkonsum von männlichen und weiblichen, nicht abstinenten, alkoholabhängigen Probanden. Im Vergleich zu Placebo konnte nach Gabe von Ghrelin ein signifikanter Anstieg des Alkoholkonsums nachgewiesen werden, welcher von den Probanden mittels intravenöser Applikation selbst gesteuert werden konnte. Eine Auswirkung auf das Alkoholcraving bestand nicht, jedoch wurde dieses erstmals 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn mittels einer numerischen Ratingskala (NRS) erfasst und somit lange nach der ersten

Alkoholapplikation. Zudem fehlte die Konfrontation mit alkoholassoziierten Reizen, welche sowohl in der Studie von Leggio et al. (2014) als auch in unserer Arbeit eine zentrale Rolle einnahmen. Dass der Alkoholkonsum nach intravenöser Gabe von Ghrelin signifikant zunahm, untermauert die Hypothese, dass Ghrelin eine entscheidende Rolle in der Modulation des Suchtverhaltens von alkoholabhängigen Probanden spielt.

Ein letzter Aspekt, den es bezüglich Differenzen in den Ergebnissen zu beleuchten gilt, ist die Tatsache, dass hauptsächlich die Konzentration von Gesamtghrelin gemessen wurde, wohingegen Koopmann et al. (2012), Akkişi Kumsar und Dilbaz (2015) und unsere Studie die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin, welches die zentralen GHS-R1A-Rezeptoren aktiviert, bestimmten. Während sich in den meisten Studien ein Zusammenhang der Gesamtghrelinkonzentration und dem Alkoholcraving zeigte, belegten Koopmann et al. (2012) eine signifikante Korrelation von acetyliertem Ghrelin und Alkoholcraving. Eine Korrelation für die ebenfalls bestimmten Werte des Gesamtghrelins fand sich hingegen nicht.

Insgesamt sollten zukünftige Studien zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei Einschluss von männlichen und weiblichen Probanden geschlechterspezifische Korrelationen durchführen sowie den Raucherstatus der Probanden beachten. Auch eine separate Analyse der Konzentration von acetyliertem Ghrelin sollte erfolgen.

4.2.4 Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Änderung der Konzentration von acetyliertem Ghrelin und Alkoholcraving

Neben einer Bestätigung der bisherigen Erkenntnisse früherer Studien deuten unsere Ergebnisse außerdem darauf hin, dass es nicht die absoluten Werte von acetyliertem Ghrelin im Plasma sind, die das Alkoholcraving beeinflussen, vielmehr scheint das Ausmaß der Änderung des Plasmaspiegels eine Rolle zu spielen: eine stärkere Reduktion der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin geht einher mit einer größeren Abnahme des Alkoholcravings. Dazu passen die Ergebnisse von Leggio et al. (2014), die in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie die Auswirkungen einer intravenösen Applikation von acetyliertem Ghrelin auf das Alkoholcraving von alkoholabhängigen, nicht abstinenten Probanden untersuchten. Die Probanden erhielten Ghrelin Dosen von entweder 1 µg/kg oder 3 µg/kg oder ein Placebo intravenös. Nach Konfrontation mit alkoholassoziierten Reizen wurde das aktuelle Alkoholcraving anhand einer visuellen Analogskala erhoben. Erwartet wurde ein Anstieg des Alkoholcravings, der für beide Ghrelin Dosen nachgewiesen werden konnte. Es bestand eine positive Korrelation des Ghrelinspiegels mit dem Alkoholcraving nach intravenöser Ghrelinapplikation. Dies untermauert die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie, dass generell eine Veränderung der Konzentration von acetyliertem Ghrelin im Plasma das Alkoholcraving beeinflusst, während die absoluten Ghrelinwerte keinen Einfluss haben. Es zeigte sich zudem eine signifikante Auswirkung von 3 µg/kg Ghrelin auf das Alkoholcraving gegenüber der Gabe von Placebo.

Demgegenüber resultierte aus der Ghrelinapplikation kein verstärktes Bedürfnis, Saft zu trinken oder Nahrung zu sich zunehmen.

Trotz Unterschieden in der Durchführung legen Leggio et al. (2014) und unsere Studie die gemeinsame Schlussfolgerung nahe, dass es die Änderung der Ghrelinkonzentration ist, die Einfluss auf das Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten nimmt. Leggio et al. (2014) untersuchten sowohl männliche als auch weibliche alkoholabhängige Probanden, die zum Messzeitpunkt aktiv Alkohol konsumierten, wohingegen wir ausschließlich männliche alkoholabhängige Probanden nach Abschluss der körperlichen Entgiftung einschlossen. Ein weiterer Unterschied besteht in der gemessenen Ghrelinform. Während Leggio et al. (2014) den Gesamtghrelin Spiegel bestimmten, wurde in der vorliegenden Studie die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin gemessen. Interessant wäre, ob für die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin nach intravenöser Gabe möglicherweise eine deutlichere Korrelation mit dem Alkoholcraving nachzuweisen ist als für die Gesamtghrelinkonzentration. Auch die Art der Intervention, mit der eine Veränderung der Ghrelinkonzentration erzielt wurde, um den Einfluss auf das Alkoholcraving zu untersuchen, variiert. Wir konnten zeigen, dass nicht nur die exogene intravenöse Ghrelinzufuhr das Alkoholcraving beeinflusst, sondern dass dies auch durch eine Veränderung des physiologischen Ghrelin Spiegels möglich ist, welche wir durch die forcierte Volumenaufnahme erzielten. Von Vorteil ist hierbei die fehlende Invasivität der Intervention und damit einhergehend die geringere Nebenwirkungsrate gegenüber einer exogenen Applikation.

Trotz der aufgezeigten Unterschiede in der Durchführung lässt sich sowohl aus der Studie von Leggio et al. (2014) als auch aus unserer Arbeit die neue Hypothese ableiten, dass es die Veränderung der Plasmakonzentration von Ghrelin ist, welche das Alkoholcraving beeinflusst, während die absoluten Ghrelinwerte eine untergeordnete Rolle spielen.

4.3 Einflussfaktoren auf das Alkoholcraving während der Studiendurchführung

Eine zentrale Effektgröße unserer Studie war das Alkoholcraving, das hier mittels einer Alkoholexposition hervorgerufen wurde, um anschließend die Auswirkungen der forcierten Volumenaufnahme darauf untersuchen zu können. Ob das Setting dazu geeignet ist, ist sicher zu diskutieren, ebenso die Erfassung des Alkoholcravings, das letztendlich eine subjektive Größe ist und damit von Individuum zu Individuum unterschiedlich wahrgenommen wird. Wir führten die Untersuchung morgens um 8:00 Uhr durch, um die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin nach einer achtstündigen Nahrungskarenz bestimmen zu können. Ziel war es, dadurch den Einfluss einer vorangegangenen Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme auf den Hormonspiegel auszuschließen und diesbezüglich für jeden Probanden die gleichen Ausgangsbedingungen herzustellen. Hätte die Untersuchung zu einer späteren Tageszeit stattgefunden, wäre dies schwieriger zu realisieren gewesen. Allerdings wäre ein Untersuchungszeitpunkt am

Nachmittag oder Abend günstiger gewesen für die Wirkung der Alkoholexposition, in Bezug auf die Auslösung von Alkoholcraving. Nicht jeder Proband konsumierte bereits am Morgen Alkohol, sodass ein Untersuchungszeitpunkt am Nachmittag oder Abend mehr einer gewohnten Trinksituation entsprochen hätte. Neben der Tageszeit gab es noch weitere potentielle Einflussfaktoren auf das Alkoholcraving: geringfügige Unterschiede in der Abstinenzdauer (Kim et al., 2005), die verschiedenen alkoholischen Lieblingsgetränke und die unterschiedlichen Charaktere der Probanden. Hier stellt sich die Frage, wie das Alkoholcraving eines Probanden erfasst werden soll, der sich in einer stationären Entzugstherapie befindet, aber gleichzeitig das Fortbestehen seiner Alkoholabhängigkeit leugnet und entsprechend auch angibt, kein Alkoholcraving zu verspüren. Außerdem kann es für einen alkoholabhängigen Menschen, der sich aktuell in Therapie befindet, schwierig sein, offen zuzugeben, dass ein Bedürfnis nach Alkohol besteht, obwohl er die Abstinenz anstrebt (Drummond, Cooper, & Glautier, 1990). Hinzu kommen möglicherweise die fehlende Introspektions- und Reflektionsfähigkeit des Probanden sowie der fehlende Wille, sich auf die Alkoholexposition einzulassen. Einen möglichen Einfluss der verschiedenen alkoholischen Lieblingsgetränke auf das Alkoholcraving und auf die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin konnten wir ausschließen, da die Kategorie des Lieblingsgetränks als Covariate jeweils in das statistische Modell einging, ohne dass sich die Ergebnisse dadurch änderten.

Sowohl Drummond et al. (1990) als auch Leggio et al. (2014) sprechen von Alkoholcraving als einem stark subjektiv geprägten Begriff, das aus diesem Grund stark variieren kann. Außerdem spielt bei der Entstehung von Alkoholcraving nicht nur die Anwesenheit des alkoholischen Getränks eine Rolle, sondern hauptsächlich auch Gefühle und Stimmungen, die bedingt sind durch Situationen und Ereignisse (Rohsenow et al., 1995). Laut Rohsenow et al. (1995) ist es möglich, dass die Probanden nicht auf ihr alkoholisches Lieblingsgetränk reagieren, da die Gefühle, die das Alkoholcraving bedingen, in der Verkettung von Ereignissen, die zum Alkoholkonsum führt, vor dem Stimulus des Getränks auftreten. Daher hat das Getränk alleine unter Umständen keine Wirkung auf das Alkoholcraving. Die Probanden wurden vor der Exposition dazu angeleitet, sich in eine solche Situation hineinzusetzen und die entsprechenden Stimmungen nachzuempfinden. Trotzdem konnte dies nicht von jedem Probanden gleich gut umgesetzt werden. Dies stellt eine mögliche Ursache für ein niedrigeres Alkoholcraving dar.

Eine Tatsache, die das Alkoholcraving der Probanden in der Kontrollgruppe beeinflusst haben könnte, ist die Entwicklung eines starken Durstgefühls im Verlauf der Untersuchung, da diese Gruppe während des gesamten Zeitraums keine Flüssigkeit zu sich nehmen durfte. Wenn während des Empfindens eines starken Durstgefühls das einzige vorhandene Getränk ein alkoholisches ist, ist es möglich, dass auch dadurch Alkoholcraving hervorgerufen wird,

wohingegen es in einer Expositionssitzung ohne die Flüssigkeitskarenz als Studienbedingung nicht aufgetreten wäre.

Um einen Einfluss des Nikotinkonsums auf die Konzentration von Ghrelin im Plasma zu vermeiden (Fagerberg et al., 2003), wurden ausschließlich Probanden nach einer achtstündigen Nikotinkarenz in die Studie eingeschlossen. Die Mehrzahl der Probanden schienen durch die Nikotinkarenz beeinträchtigt, sodass sich die Frage stellt, ob das Nikotincraving auch das Alkoholcraving beeinflusst haben könnte. Hierbei wäre sowohl ein Einfluss in Richtung Zunahme als auch in Richtung Abnahme des Alkoholcravings denkbar. Einerseits könnte das Nikotincraving einen zusätzlichen Stressor für den Probanden darstellen, der die Entstehung von Alkoholcraving begünstigt. Zum anderen ist es möglich, dass das Nikotincraving so stark ist und der Proband vollkommen darauf fixiert ist, dass er vom Alkoholcraving abgelenkt und eine Konzentration auf das alkoholische Getränk erschwert wird.

Es zeigt sich also, dass das Alkoholcraving der Probanden möglicherweise durch das Untersuchungssetting, also die Umgebung und Uhrzeit der Untersuchung, die Nikotinkarenz sowie die Flüssigkeitskarenz in der Kontrollgruppe beeinflusst sein könnte. Da wir jedoch eine optimale Bestimmung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin erzielen und eine Verfälschung der Messwerte durch Nahrungsaufnahme oder Nikotinkonsum ausschließen wollten, stellte das gewählte Setting die geeigneten Rahmenbedingungen für unsere Studie dar.

4.4 Limitationen dieser Studie

Limitationen unserer Studie sind die geringe Probandenanzahl und die Tatsache, dass nur männliche Probanden eingeschlossen wurden. Die geringe Probandenanzahl führt zu teilweise hohen Standardabweichungen. Nach Wurst et al. (2007) bestehen geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich des Einflusses von Ghrelin auf das Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten mit einer signifikant höheren Ghrelinkonzentration von weiblichen gegenüber männlichen, abstinenten, alkoholabhängigen Patienten. Folglich sind zur Absicherung unserer Ergebnisse Studien mit einer größeren Probandenanzahl nötig, die auch weibliche Probanden einschließen.

Während in den meisten anderen genannten Studien die OCDS als Messinstrument verwendet wurde, wurde das Alkoholcraving in unserer Studie anhand einer visuellen Analogskala erfasst. Die OCDS ist aufgrund der Subskalen „Obsession“ und „Compulsion“ möglicherweise differenzierter, jedoch stellte die VAS für unseren Studienablauf mit wiederholtem Abfragen des Alkoholcravings innerhalb kurzer Zeit das geeignetere Messinstrument dar.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt zeigen die Erkenntnisse aus bisherigen sowie der vorliegenden Studie, dass das Ghrelinsystem einen wichtigen Ansatzpunkt in der Behandlung von Alkoholcraving und damit

in der Rückfallprophylaxe von abstinenten alkoholabhängigen Patienten darstellt. Die klinische Beobachtung, dass eine forcierte Volumenaufnahme das Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten reduziert, kann durch unsere Studie gestützt und die pathophysiologische Erklärung geliefert werden: durch die Volumenaufnahme kommt es zur Magendehnung, was eine Reduktion der Ghrelinsekretion bewirkt. Ergänzend zu Leggio et al. (2014) zeigen unsere Ergebnisse, dass neben der exogenen Zufuhr von Ghrelin auch akute, durch eine Verhaltensintervention hervorgerufene Veränderungen der Ghrelinplasmakonzentration zu einer Änderung des Alkoholcravings führen. Mit diesem Wissen kann eine Veränderung der Ghrelinplasmakonzentration zum therapeutischen Zweck dahingehend induziert werden, dass der Ghrelinspiegel sinkt und so zu einer Abnahme des Alkoholcravings führt. Eine Antagonisierung der Wirkung von acetyliertem Ghrelin am GHS-R1A-Rezeptor oder eine Verhaltensintervention, die wie die forcierte Volumenaufnahme eine Verringerung der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin bedingt, eröffnen neue Möglichkeiten zum Umgang mit Alkoholcraving und damit in der Rückfallprophylaxe von alkoholabhängigen Patienten. Da es die acetylierte Form des Ghrelins ist, welche das Alkoholcraving beeinflusst, stellt möglicherweise auch die Hemmung des Enzyms Ghrelin-O-Acyl-Transferase (Gutierrez et al., 2008; Lim et al., 2011; Yang et al., 2008) eine Option dar. So würden die Acetylierung und damit die Aktivierung von zentralen GHS-R1A-Rezeptoren verhindert.

Gleichzeitig muss allerdings die physiologische Funktion von Ghrelin als appetitregulierendes Peptid bedacht werden. Ein dauerhafter Wegfall der Wirkung im Gehirn würde eine mangelnde Nahrungsaufnahme und damit einhergehend einen starken Gewichtsverlust bedingen, sodass eine Blockade des Ghrelinsystems nur eine kurzfristige Therapiemöglichkeit darstellen könnte. Dennoch hätte eine akut einsetzbare, kurzfristig wirkende Behandlungsmöglichkeit des Alkoholcravings als Rückfallprophylaxe einen sehr hohen Stellenwert in der Therapie der Alkoholabhängigkeit und damit auch eine hohe ökonomische Relevanz. Die Kosten für Krankenhausaufenthalte, Arbeitsausfall oder vorzeitige Rente könnten deutlich reduziert werden. Eine Optimierung der Therapie der Alkoholabhängigkeit, sodass bereits in einem frühen Krankheitsstadium interveniert werden könnte, trüge maßgeblich dazu bei, Rückfälle und alkoholbedingte Folgeschäden zu vermeiden. Dies würde einen entscheidenden Schritt in der Rückgewinnung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen bedeuten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Peptid Ghrelin ist bekannt für seine appetitinduzierende Funktion. Es wird in den entero-endokrinen Zellen von Magen und Dünndarm synthetisiert und bindet am GHS-R1A-Rezeptor in Hypothalamus und Hypophyse. Kommt es durch Nahrungsaufnahme zur Dehnung der Magenwand, wird die Sekretion von Ghrelin herunterreguliert. Aktuelle Studien legen nahe, dass Ghrelin außerdem über die Wirkung im mesolimbischen dopaminergen System auch eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit spielt: eine erhöhte Plasmakonzentration von Ghrelin geht mit einem erhöhten Alkoholcraving von alkoholabhängigen Patienten einher, während die Abnahme der Ghrelinplasmakonzentration mit einem verringerten Alkoholcraving verbunden ist.

Klinische Beobachtungen zeigen zudem, dass das Alkoholcraving alkoholabhängiger Patienten durch eine forcierte Volumenaufnahme reduziert werden kann. Der zugrundeliegende Mechanismus ist bisher ungeklärt. Wir entwickelten folgende Hypothese: über die Volumenaufnahme könnte, ähnlich der Nahrungsaufnahme, eine Dehnung der Magenwand induziert werden. Dies würde zu einer verminderten Sekretion von Ghrelin und damit zu einer verminderten Plasmakonzentration führen, welche wiederum mit einer Abnahme des Alkoholcravings einhergeht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine forcierte Volumenaufnahme zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Ghrelin und damit zur Abnahme des Alkoholcravings von alkoholabhängigen Patienten führt.

In die prospektive, randomisierte Querschnittsstudie wurden 23 männliche, alkoholabhängige Patienten eingeschlossen, die sich in (teil-) stationärer Behandlung befanden und zum Zeitpunkt der Untersuchung abstinent waren. Alle Patienten führten eine begleitete Alkoholexposition durch. Im Anschluss erhielt die Interventionsgruppe 1000 ml Wasser über einen Zeitraum von 10 Minuten zu trinken, während die Kontrollgruppe keine Flüssigkeit zu sich nehmen durfte. In den folgenden 120 Minuten wurden in beiden Gruppen alle 10 Minuten die Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin, der aktiven Form von Ghrelin, und das Alkoholcraving bestimmt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass es in der Interventionsgruppe zu einer signifikant größeren Reduktion der Plasmakonzentration von acetyliertem Ghrelin kam als in der Kontrollgruppe. Zudem bestand in der Interventionsgruppe eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Ghrelin und dem jeweiligem Alkoholcraving, während in der Kontrollgruppe weder eine Abnahme der Ghrelinkonzentration noch ein Zusammenhang zwischen Ghrelinkonzentration und Alkoholcraving nachgewiesen werden konnte.

Unser Ergebnis, dass eine niedrige Plasmakonzentration von Ghrelin mit einem reduzierten Alkoholcraving einhergeht, untermauert die Ergebnisse bisheriger Studien. Zudem konnten wir

nachweisen, dass die klinische Beobachtung, dass eine forcierte Volumenaufnahme in einer Abnahme des Alkoholcravings resultiert, durch das Ghrelinsystem gesteuert wird. Im Vergleich zu bisherigen Interventionsstudien, die Ghrelin intravenös applizierten, zeigen wir damit eine nicht-invasive Option zur Modulation des Ghrelinsystems auf. Dies könnte einen neuen Ansatzpunkt in der Therapie und Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit darstellen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abizaid, A., Liu, Z.W., Andrews, Z.B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J.D., . . . Horvath, T.L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*, *116*(12), 3229-3239. doi: 10.1172/jci29867
- Abizaid, A., Mineur, Y.S., Roth, R.H., Elsworth, J.D., Sleeman, M.W., Picciotto, M.R., & Horvath, T.L. (2011). Reduced locomotor responses to cocaine in ghrelin-deficient mice. *Neuroscience*, *192*, 500-506. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.001
- Addolorato, G., Capristo, E., Leggio, L., Ferrulli, A., Abenavoli, L., Malandrino, N., . . . Gasbarrini, G. (2006). Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*, *30*(11), 1933-1937. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00238.x
- Akçişi Kumsar, N., & Dilbaz, N. (2015). Relationship between craving and ghrelin, adiponectin, and resistin levels in patients with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, *39*(4), 702-709. doi: 10.1111/acer.12689
- American Psychiatric Association (Ed.). (2001). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV* (Vol. 3., unveränderte Auflage). Göttingen [u.a.]: Hogrefe-Verlag GmbH&Co. KG.
- Anderson, P., Møller, L., & Galea, G. (Eds.). (2012). *Alcohol in the European Union: Consumption, harm and policy approaches*. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe.
- Andrews, Z.B. (2011). The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function. *Trends Neurosci*, *34*(1), 31-40. doi: 10.1016/j.tins.2010.10.001
- Anton, R.F., Moak, D.H., & Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*, *19*(1), 92-99.
- Antoni, F.A., Hunter, E.F., Lowry, P.J., Noble, J.M., & Seckl, J.R. (1992). Atriopeptin: an endogenous corticotropin-release inhibiting hormone. *Endocrinology*, *130*(3), 1753-1755. doi: 10.1210/endo.130.3.1311248
- Arora, S., & Anubhuti. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity-a review. *Neuropeptides*, *40*(6), 375-401. doi: 10.1016/j.npep.2006.07.001
- Babor, T.F., Higgins-Biddle, J.C., Saunders, J.B., & Monteiro, M.G. (2001). *AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care* (2nd ed.). Geneva: World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Dependence.
- Bahi, A., Tolle, V., Fehrentz, J.-A., Brunel, L., Martinez, J., Tomasetto, C.-L., & Karam, S.M. (2013). Ghrelin knockout mice show decreased voluntary alcohol consumption and reduced ethanol-induced conditioned place preference. *Peptides*, *43*(Supplement C), 48-55. doi: 10.1016/j.peptides.2013.02.008
- Banks, W.A., Tschop, M., Robinson, S.M., & Heiman, M.L. (2002). Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther*, *302*(2), 822-827. doi: 10.1124/jpet.102.034827
- Bart, G., Schluger, J.H., Borg, L., Ho, A., Bidlack, J.M., & Kreek, M.J. (2005). Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology*, *30*(12), 2254-2262. doi: 10.1038/sj.npp.1300811
- Batra, A., Mann, K., Berner, M.M., & Günthner, A. (2015). Suchterkrankungen. In M. Berger (Ed.), *Psychische Erkrankungen* (5 ed., pp. 291-347). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, *4*, 561-571.

- Bednarek, M.A., Feighner, S.D., Pong, S.S., McKee, K.K., Hreniuk, D.L., Silva, M.V., . . . Heck, J.V. (2000). Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J Med Chem*, 43(23), 4370-4376.
- Burger, M., Bronstrup, A., & Pietrzik, K. (2004). Derivation of tolerable upper alcohol intake levels in Germany: a systematic review of risks and benefits of moderate alcohol consumption. *Prev Med*, 39(1), 111-127. doi: 10.1016/j.ypmed.2003.11.011
- Clifford, P.S., Rodriguez, J., Schul, D., Hughes, S., Kniffin, T., Hart, N., . . . Wellman, P.J. (2012). Attenuation of cocaine-induced locomotor sensitization in rats sustaining genetic or pharmacologic antagonism of ghrelin receptors. *Addict Biol*, 17(6), 956-963. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00339.x
- Cummings, D.E., Purnell, J.Q., Frayo, R.S., Schmidova, K., Wisse, B.E., & Weigle, D.S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50(8), 1714-1719.
- Davis, K.W., Wellman, P.J., & Clifford, P.S. (2007). Augmented cocaine conditioned place preference in rats pretreated with systemic ghrelin. *Regul Pept*, 140(3), 148-152. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.003
- Deutzmann, R. (2016). Zelluläre Kommunikation. In J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker, & R. Deutzmann (Eds.), *Biochemie* (4 ed., pp. 559). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1986). Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol, and barbiturates: studies with transcerebral dialysis in freely moving rats. *Ann N Y Acad Sci*, 473, 367-381.
- Diehl, A., & Mann, K. (2007). Pharmakologische Rückfallprävention bei Alkohol- und Tabakabhängigkeit. *Der Internist*, 48(1).
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M.H. (Eds.). (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien* (10., überarbeitete Auflage). Bern: Hogrefe.
- Drummond, D.C., Cooper, T., & Glautier, S.P. (1990). Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *Br J Addict*, 85(6), 725-743.
- Effertz, T. (2015). *Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums. Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und Adipositas*. Frankfurt am Main: Lang.
- Elmqvist, J.K., Maratos-Flier, E., Saper, C.B., & Flier, J.S. (1998). Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nat Neurosci*, 1(6), 445-450. doi: 10.1038/2164
- Engberg, G., & Hajos, M. (1992). Alcohol withdrawal reaction as a result of adaptive changes of excitatory amino acid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 346(4), 437-441.
- Fagerberg, B., Hulthen, L.M., & Hulthe, J. (2003). Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism*, 52(11), 1460-1463.
- Farokhnia, M., Grodin, E.N., Lee, M.R., Oot, E.N., Blackburn, A.N., Stangl, B.L., . . . Leggio, L. (2017). Exogenous ghrelin administration increases alcohol self-administration and modulates brain functional activity in heavy-drinking alcohol-dependent individuals. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2017.226
- Figlewicz, D.P., Evans, S.B., Murphy, J., Hoen, M., & Baskin, D.G. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res*, 964(1), 107-115.
- Fink, G., Dow, R.C., Casley, D., Johnston, C.I., Lim, A.T., Copolov, D.L., . . . Dick, H. (1991). Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *J Endocrinol*, 131(3), R9-12.
- Flannery, B.A., Volpicelli, J.R., & Pettinati, H.M. (1999). Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*, 23(8), 1289-1295.
- Gomez, J.L., Cunningham, C.L., Finn, D.A., Young, E.A., Helpenstell, L.K., Schuette, L.M., . . . Ryabinin, A.E. (2015). Differential effects of ghrelin antagonists on alcohol drinking and reinforcement in mouse and rat models of alcohol dependence.

- Neuropharmacology*, 97(Supplement C), 182-193. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.026
- Gomez, J.L., & Ryabinin, A.E. (2014). The Effects of Ghrelin Antagonists [D-Lys3]-GHRP-6 or JMV2959 on Ethanol, Water, and Food Intake in C57BL/6J Mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(9), 2436-2444. doi: 10.1111/acer.12499
- Gual, A., He, Y., Torup, L., van den Brink, W., & Mann, K. (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1432-1442.
- Guan, X.M., Yu, H., Palyha, O.C., McKee, K.K., Feighner, S.D., Sirinathsinghji, D.J., . . . Howard, A.D. (1997). Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*, 48(1), 23-29.
- Gutierrez, J.A., Solenberg, P.J., Perkins, D.R., Willency, J.A., Knierman, M.D., Jin, Z., . . . Hale, J.E. (2008). Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(17), 6320-6325. doi: 10.1073/pnas.0800708105
- Haass-Koffler, C.L., Aoun, E.G., Swift, R.M., de la Monte, S.M., Kenna, G.A., & Leggio, L. (2015). Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving. *Transl Psychiatry*, 5, e646. doi: 10.1038/tp.2015.140
- Haass-Koffler, C.L., Giovenco, D.E., Lee, M.R., Zywiak, W.H., de la Monte, S.M., Kenna, G.A., . . . Leggio, L. (2016). Serum Insulin Levels Are Reduced by Intravenous Ghrelin Administration but Do Not Correlate with Alcohol Craving in Alcohol-Dependent Individuals. *Int J Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1093/ijnp/pyw048
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch*. Bern: Huber.
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2009). *Beck Depressions-Inventar BDI II ; Manual*. Frankfurt am Main: Pearson.
- Heiman, M.L., Ahima, R.S., Craft, L.S., Schoner, B., Stephens, T.W., & Flier, J.S. (1997). Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*, 138(9), 3859-3863. doi: 10.1210/endo.138.9.5366
- Heinz, A., Schafer, M., Higley, J.D., Krystal, J.H., & Goldman, D. (2003). Neurobiological correlates of the disposition and maintenance of alcoholism. *Pharmacopsychiatry*, 36 Suppl 3, S255-258. doi: 10.1055/s-2003-45139
- Hillemacher, T., Kraus, T., Rauh, J., Weiss, J., Schanze, A., Frieling, H., . . . Bleich, S. (2007). Role of appetite-regulating peptides in alcohol craving: an analysis in respect to subtypes and different consumption patterns in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(6), 950-954. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00388.x
- Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (2000). Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 279(3), 909-913. doi: 10.1006/bbrc.2000.4039
- Howard, A.D., Feighner, S.D., Cully, D.F., Arena, J.P., Liberatore, P.A., Rosenblum, C.I., . . . Van der Ploeg, L.H. (1996). A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 273(5277), 974-977.
- Inui, A. (1999). Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci*, 22(2), 62-67.
- Jang, J.K., Kim, W.Y., Cho, B.R., Lee, J.W., & Kim, J.H. (2013). Microinjection of ghrelin in the nucleus accumbens core enhances locomotor activity induced by cocaine. *Behav Brain Res*, 248, 7-11. doi: 10.1016/j.bbr.2013.03.049
- Jenkins, J.S., & Connolly, J. (1968). Adrenocortical response to ethanol in man. *Br Med J*, 2(5608), 804-805.
- Jerlhag, E. (2008). Systemic administration of ghrelin induces conditioned place preference and stimulates accumbal dopamine. *Addict Biol*, 13(3-4), 358-363. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00125.x
- Jerlhag, E., Egecioglu, E., Dickson, S.L., Andersson, M., Svensson, L., & Engel, J.A. (2006). Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward. *Addict Biol*, 11(1), 45-54. doi: 10.1111/j.1369-1600.2006.00002.x

- Jerlhag, E., Egecioglu, E., Dickson, S.L., Douhan, A., Svensson, L., & Engel, J.A. (2007). Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol*, 12(1), 6-16. doi: 10.1111/j.1369-1600.2006.00041.x
- Jerlhag, E., Egecioglu, E., Dickson, S.L., & Engel, J.A. (2010). Ghrelin receptor antagonism attenuates cocaine- and amphetamine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, and conditioned place preference. *Psychopharmacology (Berl)*, 211(4), 415-422. doi: 10.1007/s00213-010-1907-7
- Jerlhag, E., Egecioglu, E., Dickson, S.L., Svensson, L., & Engel, J.A. (2008). Alpha-conotoxin MII-sensitive nicotinic acetylcholine receptors are involved in mediating the ghrelin-induced locomotor stimulation and dopamine overflow in nucleus accumbens. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(7), 508-518. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.02.006
- Jerlhag, E., Egecioglu, E., Landgren, S., Salome, N., Heilig, M., Moechars, D., . . . Engel, J.A. (2009). Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(27), 11318-11323. doi: 10.1073/pnas.0812809106
- Jerlhag, E., Ivanoff, L., Vater, A., & Engel, J.A. (2014). Peripherally circulating ghrelin does not mediate alcohol-induced reward and alcohol intake in rodents. *Alcohol Clin Exp Res*, 38(4), 959-968. doi: 10.1111/acer.12337
- Jerlhag, E., Landgren, S., Egecioglu, E., Dickson, S.L., & Engel, J.A. (2011). The alcohol-induced locomotor stimulation and accumbal dopamine release is suppressed in ghrelin knockout mice. *Alcohol*, 45(4), 341-347. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.10.002
- John, U., & Hanke, M. (2002). Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country - Germany. *Alcohol Alcohol*, 37(6), 581-585.
- John, U., Hanke, M., Meyer, C., & Freyer-Adam, J. (2017). Alkohol. In Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Ed.), *DHS Jahrbuch Sucht 2017* (pp. 35-50). Lengenrich: Pabst.
- John, U., Rumpf, H.J., Bischof, G., Hapke, U., Hanke, M., & Meyer, C. (2013). Excess mortality of alcohol-dependent individuals after 14 years and mortality predictors based on treatment participation and severity of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 37(1), 156-163. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01863.x
- Kaur, S., & Ryabinin, A.E. (2010). Ghrelin Receptor Antagonism Decreases Alcohol Consumption and Activation of Periocular Motor Urocortin-Containing Neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(9), 1525-1534. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x
- Kiefer, F. (2014). Ghrelin in addictive behaviors: plenus venter non studet libenter. *Biol Psychiatry*, 76(9), 676-677. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.014
- Kiefer, F., Andersohn, F., Jahn, H., Wolf, K., Raedler, T.J., & Wiedemann, K. (2002). Involvement of plasma atrial natriuretic peptide in protracted alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand*, 105(1), 65-70.
- Kiefer, F., Jahn, H., Jaschinski, M., Holzbach, R., Wolf, K., Naber, D., & Wiedemann, K. (2001). Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry*, 49(9), 782-787.
- Kiefer, F., & Mann, K. (2005). New achievements and pharmacotherapeutic approaches in the treatment of alcohol dependence. *Eur J Pharmacol*, 526(1-3), 163-171. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.09.028
- Kiefer, F., & Wiedemann, K. (2004). Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addict Biol*, 9(3-4), 205-212. doi: 10.1080/13556210412331292532
- Kim, D.J., Yoon, S.J., Choi, B., Kim, T.S., Woo, Y.S., Kim, W., . . . Jeong, J. (2005). Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol*, 40(1), 76-79. doi: 10.1093/alcalc/agh108
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660. doi: 10.1038/45230
- Koopmann, A., & Kiefer, F. (2013). Alkoholabhängigkeit in der psychiatrischen Klinik. Diagnose und Therapie. *Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie*, 7(2).
- Koopmann, A., Lemenager, T., Wolf, N.D., Reinhard, I., Hermann, D., Koch, J., . . . Kiefer, F. (2014). The impact of atrial natriuretic peptide on anxiety, stress and craving in patients with alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*, 49(3), 282-286. doi: 10.1093/alcalc/agt160

- Koopmann, A., Schuster, R., & Kiefer, F. (2016). The impact of the appetite-regulating, orexigenic peptide ghrelin on alcohol use disorders: A systematic review of preclinical and clinical data. *Biol Psychol*. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.12.012
- Koopmann, A., von der Goltz, C., Grosshans, M., Dinter, C., Vitale, M., Wiedemann, K., & Kiefer, F. (2012). The association of the appetitive peptide acetylated ghrelin with alcohol craving in early abstinent alcohol dependent individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 980-986. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.11.005
- Krampe, H., & Ehrenreich, H. (2010). Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des*, 16(19), 2076-2090.
- Kraus, T., Schanze, A., Groschl, M., Bayerlein, K., Hillemacher, T., Reulbach, U., . . . Bleich, S. (2005). Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(12), 2154-2157.
- Landgren, S., Engel, J.A., Hyytia, P., Zetterberg, H., Blennow, K., & Jerlhag, E. (2011). Expression of the gene encoding the ghrelin receptor in rats selected for differential alcohol preference. *Behav Brain Res*, 221(1), 182-188. doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.003
- Landgren, S., Simms, J.A., Hyttiä, P., Engel, J.A., Bartlett, S.E., & Jerlhag, E. (2012). Ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonism suppresses both operant alcohol self-administration and high alcohol consumption in rats. *Addict Biol*, 17(1), 86-94. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00280.x
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C.D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar STAI; theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz-Testgesellschaft.
- Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Nesci, A., Miceli, A., Malandrino, N., . . . Addolorato, G. (2012). Ghrelin system in alcohol-dependent subjects: role of plasma ghrelin levels in alcohol drinking and craving. *Addict Biol*, 17(2), 452-464. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00308.x
- Leggio, L., Zywiak, W.H., Fricchione, S.R., Edwards, S.M., de la Monte, S.M., Swift, R.M., & Kenna, G.A. (2014). Intravenous ghrelin administration increases alcohol craving in alcohol-dependent heavy drinkers: a preliminary investigation. *Biol Psychiatry*, 76(9), 734-741. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.03.019
- Lim, C.T., Kola, B., Grossman, A., & Korbonits, M. (2011). The expression of ghrelin O-acyltransferase (GOAT) in human tissues. *Endocr J*, 58(8), 707-710.
- Lindenmeyer, J. (2005a). *Alkoholabhängigkeit* (2., überarbeitete Auflage). Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Lindenmeyer, J. (2005b). Behandlung von Alkoholabhängigkeit: "Ich habe kein Verlangen" - Cue reactivity bei Alkoholabhängigen. In P. Neudeck & H.-U. Wittchen (Eds.), *Konfrontationstherapie bei psychischen Störungen. Theorie und Praxis* (pp. 201-224). Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Lyons, A.M., Lowery, E.G., Sparta, D.R., & Thiele, T.E. (2008). Effects of food availability and administration of orexigenic and anorectic agents on elevated ethanol drinking associated with drinking in the dark procedures. *Alcohol Clin Exp Res*, 32(11), 1962-1968. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00784.x
- Mann, K., & Ackermann, K. (2000). Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale. *SUCHT*, 46(2), 90-100. doi: 10.1024/suc.2000.46.2.90
- Mann, K., Loeber, S., Croissant, B., & Kiefer, F. (2006). *Qualifizierte Entzugsbehandlung von Alkoholabhängigen. Ein Manual zur Pharmako- und Psychotherapie*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Matos, E.G.d., Atzendorf, J., Kraus, L., & Piontek, D. (2016). Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. *SUCHT*, 62(5), 271-281. doi: 10.1024/0939-5911/a000445
- Miller, W.R., & Rollnick, S. (1999). *Motivierende Gesprächsführung. Ein Konzept zur Beratung von Menschen mit Suchtproblemen*. Freiburg im Breisgau: Lambertus.
- Miyakawa, T., Yagi, T., Kitazawa, H., Yasuda, M., Kawai, N., Tsuboi, K., & Niki, H. (1997). Fyn-kinase as a determinant of ethanol sensitivity: relation to NMDA-receptor function. *Science*, 278(5338), 698-701.

- Monti, P.M., & Rohsenow, D.J. (1999). Coping-skills training and cue-exposure therapy in the treatment of alcoholism. *Alcohol Res Health*, 23(2), 107-115.
- Murphy, K., & Weaver, C. (2017). *Janeway's Immunobiology* (9th edition). New York: Garland Science, Taylor&Francis Group, LLC.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194-198. doi: 10.1038/35051587
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47(6), 419-427.
- Pabst, A., Kraus, L., Gomes de Matos, E., & Piontek, D. (2013). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT*, 59(6).
- Piontek, D., Kraus, L., Gomes de Matos, E., & Atzendorf, J. (2016). Der Epidemiologische Suchtsurvey 2015. *SUCHT*, 62(5), 259-269. doi: 10.1024/0939-5911/a000444
- Pong, S.S., Chaung, L.Y., Dean, D.C., Nargund, R.P., Patchett, A.A., & Smith, R.G. (1996). Identification of a new G-protein-linked receptor for growth hormone secretagogues. *Mol Endocrinol*, 10(1), 57-61. doi: 10.1210/mend.10.1.8838145
- Quarta, D., Di Francesco, C., Melotto, S., Mangiarini, L., Heidbreder, C., & Hedou, G. (2009). Systemic administration of ghrelin increases extracellular dopamine in the shell but not the core subdivision of the nucleus accumbens. *Neurochem Int*, 54(2), 89-94. doi: 10.1016/j.neuint.2008.12.006
- Rammes, G., Mahal, B., Putzke, J., Parsons, C., Spielmanns, P., Pestel, E., . . . Schadrack, J. (2001). The anti-craving compound acamprosate acts as a weak NMDA-receptor antagonist, but modulates NMDA-receptor subunit expression similar to memantine and MK-801. *Neuropharmacology*, 40(6), 749-760.
- Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., & Patra, J. (2009). Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 373(9682), 2223-2233. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60746-7
- Robinson, T.E., & Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-291.
- Rohsenow, D.J., Monti, P.M., & Abrams, D.B. (1995). Cue exposure treatment in alcohol dependence. In D. C. Drummond, S. T. Tiffany, S. P. Glautier, & B. Remington (Eds.), *Addictive Behaviour: Cue Exposure Theory and Practice* (pp. 169-196). Chichester [u.a.]: John Wiley & Sons Ltd.
- Room, R., Babor, T., & Rehm, J. (2005). Alcohol and public health. *Lancet*, 365(9458), 519-530. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17870-2
- Room, R., Graham, K., Rehm, J., Jernigan, D., & Monteiro, M. (2003). Drinking and its burden in a global perspective: policy considerations and options. *Eur Addict Res*, 9(4), 165-175. doi: 72223
- Saunders, J.B., Aasland, O.G., Babor, T.F., De La Fuente, J.R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*, 88(6), 791-804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- Schneider, E.R., Rada, P., Darby, R.D., Leibowitz, S.F., & Hoebel, B.G. (2007). Orexigenic Peptides and Alcohol Intake: Differential Effects of Orexin, Galanin, and Ghrelin. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(11), 1858-1865. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00510.x
- Schuette, L.M., Gray, C.C., & Currie, P.J. (2013). Microinjection of Ghrelin into the Ventral Tegmental Area Potentiates Cocaine-Induced Conditioned Place Preference. *J Behav Brain Sci*, 3(8), 276-580. doi: 10.4236/jbbs.2013.38060
- Seitz, H.K., Bühringer, G., & Mann, K. (2008). Grenzwerte für den Konsum alkoholischer Getränke: Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS. In Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Ed.), *Jahrbuch Sucht 2008* (pp. 205-209). Geesthacht: Neuland.
- Spanagel, R., & Kiefer, F. (2008). Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci*, 29(3), 109-115. doi: 10.1016/j.tips.2007.12.005

- Spielberger, C.D. (1972). Anxiety as an emotional state. In C. D. Spielberger (Ed.), *Anxiety: Current trends in theory and research. Volume I* (pp. 23-49). New York: Academic Press.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., & Lushene, R.E. (1970). *STAI manual for the State-Trait Anxiety Inventory ("self-evaluation questionnaire")*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Statistisches Bundesamt (2017). *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) 2016*. Wiesbaden.
- Stevenson, J.R., Buirkle, J.M., Buckley, L.E., Young, K.A., Albertini, K.M., & Bohidar, A.E. (2015). GHS-R1A antagonism reduces alcohol but not sucrose preference in prairie voles. *Physiology & Behavior*, *147*(Supplement C), 23-29. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.001
- Stevenson, J.R., Francomacaro, L.M., Bohidar, A.E., Young, K.A., Pesarchick, B.F., Buirkle, J.M., . . . O'Bryan, C.M. (2016). Ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonism alters preference for ethanol and sucrose in a concentration-dependent manner in prairie voles. *Physiology & Behavior*, *155*(Supplement C), 231-236. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.017
- Suchankova, P., Engel, J.A., & Jerlhag, E. (2016). Sub-chronic Ghrelin Receptor Blockade Attenuates Alcohol- and Amphetamine-Induced Locomotor Stimulation in Mice. *Alcohol Alcohol*, *51*(2), 121-127. doi: 10.1093/alcalc/agv100
- Suchankova, P., Nilsson, S., von der Pahlen, B., Santtila, P., Sandnabba, K., Johansson, A., . . . Jerlhag, E. (2016). Genetic variation of the growth hormone secretagogue receptor gene is associated with alcohol use disorders identification test scores and smoking. *Addict Biol*, *21*(2), 481-488. doi: 10.1111/adb.12277
- Suchankova, P., Steensland, P., Fredriksson, I., Engel, J.A., & Jerlhag, E. (2013). Ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonism suppresses both alcohol consumption and the alcohol deprivation effect in rats following long-term voluntary alcohol consumption. *PLoS One*, *8*(8), e71284. doi: 10.1371/journal.pone.0071284
- Traebert, M., Riediger, T., Whitebread, S., Scharrer, E., & Schmid, H.A. (2002). Ghrelin acts on leptin-responsive neurones in the rat arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol*, *14*(7), 580-586.
- Tsai, G., Gastfriend, D.R., & Coyle, J.T. (1995). The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry*, *152*(3), 332-340. doi: 10.1176/ajp.152.3.332
- Tschop, M., Smiley, D.L., & Heiman, M.L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, *407*(6806), 908-913. doi: 10.1038/35038090
- Wellman, P.J., Davis, K.W., & Nation, J.R. (2005). Augmentation of cocaine hyperactivity in rats by systemic ghrelin. *Regul Pept*, *125*(1-3), 151-154. doi: 10.1016/j.regpep.2004.08.013
- Wellman, P.J., Hollas, C.N., & Elliott, A.E. (2008). Systemic ghrelin sensitizes cocaine-induced hyperlocomotion in rats. *Regul Pept*, *146*(1-3), 33-37. doi: 10.1016/j.regpep.2007.07.007
- Wetterling, T., & Veltrup, C. (1997). *Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Ein Leitfaden*. Berlin: Springer.
- Whiteford, H.A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A.J., Ferrari, A.J., Erskine, H.E., . . . Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *382*(9904), 1575-1586. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61611-6
- WHO. (2018). Recorded alcohol per capita consumption, from 2010. Available from WHO Global Health Observatory Data Repository Retrieved 27.10.2018, from WHO <http://apps.who.int/gho/data/node.main-euro.A1039>
- Wren, A.M., Small, C.J., Ward, H.L., Murphy, K.G., Dakin, C.L., Taheri, S., . . . Bloom, S.R. (2000). The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, *141*(11), 4325-4328. doi: 10.1210/endo.141.11.7873
- Wurst, F.M., Graf, I., Ehrenthal, H.D., Klein, S., Backhaus, J., Blank, S., . . . Junghanns, K. (2007). Gender differences for ghrelin levels in alcohol-dependent patients and

- differences between alcoholics and healthy controls. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(12), 2006-2011. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00527.x
- Yang, J., Brown, M.S., Liang, G., Grishin, N.V., & Goldstein, J.L. (2008). Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, 132(3), 387-396. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.017

7 ANHANG

7.1 Baseline-Fragebogen

Interne Nummer: _____ Untersucher: _____ Datum: _____

FRAGEBOGEN BASELINE

Demographische Angaben

Alter: _____ Geschlecht: m w

Größe: _____ Gewicht: _____

Wie viele ambulante Psychotherapien (>5 Termine) haben Sie schon gemacht? ___

Wie viele stationäre Behandlungen in einer psychiatrischen oder psychosomatischen Klinik haben Sie schon gemacht? _____

Alkohol

Alter zu Beginn der Alkoholabhängigkeit: _____

Durchschnittliche Tagestrinkmenge: _____ = _____ g

AAT bei der Aufnahme: _____

Dauer der aktuellen Abstinenz in Tage: _____

Nehmen Sie zurzeit Entzugsmedikamenten?

Ja Nein

Wenn ja, welche?

Carbamazepin Tavor Diazepam

Wie viele der folgenden Behandlungen haben Sie schon gemacht (wegen Alkohol)?

Anzahl der Entzugsbehandlungen: _____ Anzahl der Langzeittherapien: _____

Wie oft haben Sie alleine von Alkohol entzogen? _____

Haben Sie schon einmal Medikamente zur Rückfallprophylaxe eingenommen?

(bitte alle ankreuzen)

Naltrexon Baclofen Acamprosat Disulfiram/Antabus

7.2 Alcohol Use Identification Test (AUDIT)

Datum:

Name:

Stempel:

AUDIT**1. Wie oft nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?**

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Nie | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 1 x im Monat oder weniger | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> 2 – 4 x im Monat | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 2 – 4 x in der Woche | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 4 x oder mehr die Woche | 4 Punkte |

2. Wenn Sie alkoholische Getränke zu sich nehmen, wie viel trinken Sie dann typischerweise an einem Tag? Ein alkoholisches Getränk (= Standardgetränk) entspricht z.B. ca. 3 dl Bier (5 Vol.%), 1dl Wein oder Sekt (12,5 Vol.%), 2 cl Schnaps (55 Vol.%) oder 4 cl Likör (30 Vol.%).

- | | |
|---------------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> 1 oder 2 | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 3 oder 4 | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> 5 oder 6 | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 7 - 9 | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> 10 oder mehr | 4 Punkte |

3. Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Gläser Alkohol (= Standardgetränk) bei einer Gelegenheit?

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Nie | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Weniger als einmal im Monat | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> Einmal im Monat | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Einmal in der Woche | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Täglich oder fast täglich | 4 Punkte |

4. Wie oft haben Sie in den letzten 12 Monaten erlebt, dass Sie nicht mehr mit dem Trinken aufhören konnten, nachdem Sie einmal begonnen hatten?

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Nie | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Weniger als einmal im Monat | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> Einmal im Monat | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Einmal in der Woche | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Täglich oder fast täglich | 4 Punkte |

5. Wie oft passierte es in den letzten 12 Monaten, dass Sie wegen des Trinkens Erwartungen, die man an Sie in der Familie, im Freundeskreis und im Berufsleben hat, nicht mehr erfüllen konnten?

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Nie | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> Weniger als einmal im Monat | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> Einmal im Monat | 2 Punkte |

- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

6. Wie oft brauchten Sie während der letzten 12 Monate am Morgen ein alkoholisches Getränk, um sich nach einem Abend mit viel Alkoholgenuss wieder fit zu fühlen?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

7. Wie oft hatten Sie während der letzten 12 Monate wegen Ihrer Trinkgewohnheiten Schuldgefühle oder Gewissensbisse?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

8. Wie oft haben Sie sich während der letzten 12 Monate nicht mehr an den vorangegangenen Abend erinnern können, weil Sie getrunken hatten?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

9. Haben Sie sich oder eine andere Person unter Alkoholeinfluss schon einmal verletzt?

- Nein 0 Punkte
- Ja, aber nicht im letzten Jahr 2 Punkte
- Ja, während des letzten Jahres 4 Punkte

10. Hat ein Verwandter, Freund oder auch ein Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Trinkverhaltens geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie Ihren Alkoholkonsum einschränken?

- Nein 0 Punkte
- Ja, aber nicht im letzten Jahr 2 Punkte
- Ja, während des letzten Jahres 4 Punkte

Total Punkte

7.3 Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS)

—► Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS-G)

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 auf Sie zutrifft. Falls nicht anders angegeben, beziehen sich die Fragen auf den Zeitraum der vergangenen sieben Tage.

1. Wenn Sie keinen Alkohol trinken, wie viel 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 oder 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 ist 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 mein soziales Verhalten oder 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 unternehme 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 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 sehr 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“ (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 die Woche
- An 4-5 Tagen die Woche
- An 6-7 Tagen die 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 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 beruflichen Tätigkeiten 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 beeinträchtigt 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 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 beeinträchtigt mein soziales Verhalten ganz erheblich.
- Das Trinken beeinträchtigt 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.
- Ich würde in geringem Maße ängstlich oder gereizt.
- Angst oder 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 gegen das Trinken 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.

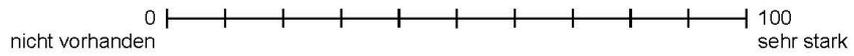
13. Wie stark ist Ihr Drang, Alkohol zu trinken?

- 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.

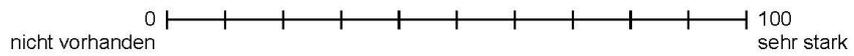
14. Wie viel Kontrolle haben Sie über Ihr Trinkverhalten?

- 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 hinauszuschieben.

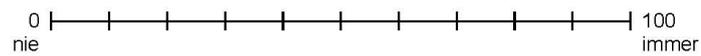
15. Wie stark war während der letzten sieben Tage Ihr Verlangen nach Alkohol (der Wunsch nach Alkohol, während der Zeit, in der sie nicht tranken) im Durchschnitt?



16. Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb der letzten sieben Tage zurück, als das Verlangen nach Alkohol am stärksten war. Wie stark war dieses Verlangen?



17. Wie häufig hatten Sie während der letzten sieben Tage Verlangen nach Alkohol (den Wunsch nach Alkohol, während der Zeit, in der sie nicht tranken)?



18. Wann haben Sie zuletzt Alkohol getrunken?

Vor Tagen

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

© 1995, R.F. Anton, D.H. Moak, P. Latham,
© Deutsche Bearbeitung: K. Mann & K. Ackermann, Tübingen, BRD

7.4 Beck Depressions-Inventar (BDI-II)

BDI II

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe (von A bis U) sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **die letzten zwei Wochen über einschließlich heute** gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen in 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. Traurigkeit

- 0 ich bin nicht traurig
- 1 ich bin häufig traurig
- 2 ich bin die ganze Zeit traurig
- 3 ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage

B. Pessimismus

- 0 ich sehe nicht mutlos in die Zukunft
- 1 ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst
- 2 ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird
- 3 ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird

C. Versagensgefühle

- 0 ich fühle mich nicht als Versager
- 1 ich habe häufiger versagt als der Durchschnitt
- 2 wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge
- 3 ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

D. Verlust an Freude

- 0 ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher
- 1 ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

E. Schuldgefühle

- 0 ich habe keine Schuldgefühle
- 1 ich fühle mich oft schuldig wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 ich habe fast immer Schuldgefühle
- 3 ich habe immer Schuldgefühle

F. Bestrafungsgefühle

- 0 ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu gehören
- 1 ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören
- 2 ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

* BDI-II, Übersetzung und Bearbeitung: Hautzinger, Keller, Bürger & Kühner, 2006, Copyright Hans Huber Verlag

G. Selbstablehnung

- 0 ich halte von mir genauso viel wie immer
- 1 ich habe Vertrauen in mich verloren
- 2 ich bin von mir enttäuscht
- 3 ich hasse mich

H. Selbstkritik

- 0 ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst
- 1 ich bin kritischer mit mir als sonst
- 2 ich kritisiere mich wegen all meiner Mängel
- 3 ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht

I. Suizidgedanken

- 0 ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

J. Weinen

- 0 ich weine nicht öfter als früher
- 1 ich weine jetzt mehr als früher
- 2 ich weine beim geringsten Anlass
- 3 ich möchte gern weinen, aber ich kann es nicht mehr

K. Unruhe

- 0 ich bin nicht unruhiger als sonst
- 1 ich bin unruhiger als sonst
- 2 ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt, stillzusitzen
- 3 ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss

L. Interessensverlust

- 0 ich habe das Interesse an Menschen oder an Aktivitäten nicht verloren
- 1 ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst
- 2 ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren
- 3 es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren

M. Entschlusslosigkeit

- 0 ich bin so entschlossfreudig wie immer
- 1 es fällt mir schwerer, Entscheidungen zu treffen, als sonst
- 2 es fällt mir sehr viel schwerer, Entscheidungen zu treffen, als sonst
- 3 ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen

N. Wertlosigkeit

- 0 ich fühle mich nicht wertlos
- 1 ich fühle mich weniger wertvoll und nützlich als sonst
- 2 im Vergleich zu anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert
- 3 ich fühle mich zu tiefst wertlos

O. Energieverlust

- 0 ich habe so viel Energie wie immer
- 1 ich habe weniger Energie als sonst
- 2 ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe
- 3 ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun

P. Schlaf

- 0 mein Schlaf hat sich nicht verändert

- 1a ich schlafe etwas mehr als gewöhnlich
- 1b ich schlafe schlechter als gewöhnlich

- 2a ich schlafe viel mehr als gewöhnlich
- 2b ich schlafe viel schlechter als gewöhnlich

- 3a ich schlafe fast den ganzen Tag
- 3b ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen

Q. Reizbarkeit

- 0 ich bin nicht reizbarer als sonst
- 1 ich bin reizbarer als sonst
- 2 ich bin viel reizbarer als sonst
- 3 ich fühle mich dauernd gereizt

R. Appetitveränderung

- 0 mein Appetit hat sich nicht verändert

- 1a mein Appetit ist etwas schlechter als sonst
- 1b mein Appetit ist etwas größer als sonst

- 2a mein Appetit ist viel schlechter als sonst
- 2b mein Appetit ist viel größer als sonst

- 3a ich habe überhaupt keinen Appetit
- 3b ich habe ständig Heißhunger

S. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 ich kann mich so gut konzentrieren wie immer
- 1 ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst
- 2 es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf etwas zu konzentrieren
- 3 ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren

T. Ermüdung

- 0 ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst
- 1 ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst
- 2 ich bin zu müde oder erschöpft, um Dinge zu tun, die ich üblicherweise tue
- 3 ich bin zu müde oder erschöpft, so dass ich nichts mehr tun kann

U. Verlust an sexuellem Interesse

- 0 mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert
- 1 ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher
- 2 ich interessiere mich sehr viel weniger für Sexualität
- 3 ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren

7.5 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Datum: _____

Vp-Nr. _____

STAI-S

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch 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 und falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran diejenige Antwort auszuwählen, die ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. ich bin ruhig	1	2	3	4
2. ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. ich bin gelöst	1	2	3	4
6. ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte	1	2	3	4
8. ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. ich bin nervös	1	2	3	4
13. ich bin zappelig	1	2	3	4
14. ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. ich bin entspannt	1	2	3	4
16. ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. ich bin besorgt	1	2	3	4
18. ich bin überreizt	1	2	3	4
19. ich bin froh	1	2	3	4
20. ich bin vergnügt	1	2	3	4

Datum: _____

Vp-Nr. _____

STAI-T

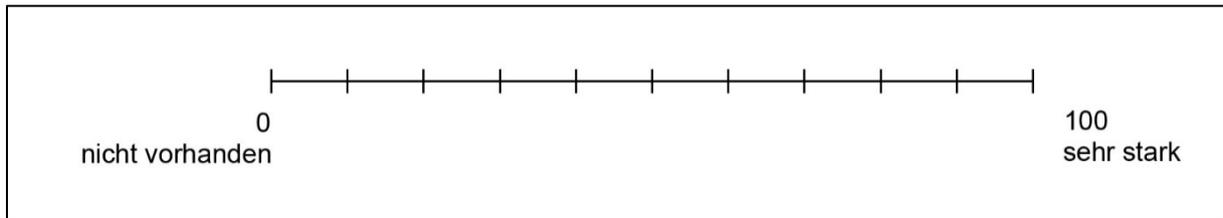
Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **in allgemeinen** fühlen.

Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen und falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen.

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. ich bin vergnügt	1	2	3	4
2. ich werde schnell müde	1	2	3	4
3. mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
4. ich glaube, mir geht es schlechter, als anderen Leuten	1	2	3	4
5. ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
6. ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
7. ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
8. ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
9. ich mache mir zu viele Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
10. ich bin glücklich	1	2	3	4
11. ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
12. mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4
13. ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
14. ich mache mir Sorgen über mögliche Missgeschicke	1	2	3	4
15. ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
16. ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
18. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
19. ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
20. ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

7.6 Visuelle Analogskala (VAS)



8 PUBLIKATION

Koopmann, A., Lippmann, K., Schuster, R., Reinhard, I., Bach, P., Weil, G., Rietschel, M., Witt, S.H., Wiedemann, K., Kiefer, F. (2017). Drinking water to reduce alcohol craving? A randomized controlled study on the impact of ghrelin in mediating the effects of forced water intake in alcohol addiction. *Psychoneuroendocrinology*, 85, 56-62. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.08.005

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Lippmann, Katharina Isabel
Geburtsdatum: 13. Juni 1991
Geburtsort: Hamburg
Familienstand: Ledig
Vater: Claus-Günther Lippmann
Mutter: Monika Lippmann, geb. Kewitsch

SCHULISCHER WERDEGANG

1997 – 2000 Grundschole Hoheneck, Ludwigsburg
2000 – 2002 Deutsche Internationale Schule Den Haag, Niederlande
2002 – 2009 Friedrich-Schiller-Gymnasium, Ludwigsburg
18.06.2009 Abitur

UNIVERSITÄRER UND BERUFLICHER WERDEGANG

09/2019 – 08/2012 Grundstudium Humanmedizin an der Universität Heidelberg,
Medizinische Fakultät Mannheim
12.09.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2012 – 09/2015 Hauptstudium Humanmedizin an der Universität Heidelberg,
Medizinische Fakultät Mannheim
15.10.2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2016 – 04/2017 Praktisches Jahr
13.06.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 01.01.2018 Assistenzärztin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
St. Marien- und St. Annastiftskrankenhaus Ludwigshafen

10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Falk Kiefer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit, im Rahmen der Promotion an seiner Klinik mitzuarbeiten. Außerdem bedanke ich mich für die konstruktiven Anregungen beim Erstellen der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Anne Koopmann, die durch ihre herausragende Betreuung maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat. Danke für die zuverlässige Probandenrekrutierung, Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, die schnellen Korrekturen und die wertvollen Tipps während des Schreibprozesses. Danke für die Hilfestellung bei jeglichen Problemen und die Motivation, die ich aus unseren Treffen immer wieder schöpfen konnte.

Vielen Dank an Herrn Georg Weil für die Probandenrekrutierung und die teilweise notfallmäßige Unterstützung bei kniffligen Venensituationen während der Messungen.

Ein weiterer Dank geht an Frau Iris Remmlinger-Marten aus dem Neurobiologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Durchführung der Hormonanalysen.

Ebenso danke ich Frau Iris Reinhardt aus der Abteilung für Biostatistik, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Danke an meine Freunde für die langjährige Unterstützung, vor und während des Studiums, und insbesondere für die Motivation während der „Dissertationszeit“, auch an langen, manchmal frustrierenden „Schreibtagen“ nicht aufzugeben.

Vielen Dank an Thomas für nie endende Geduld, konstante Ermutigung und die Fähigkeit, mich aus Motivationstiefs wieder herauszuholen, für die Durchsicht meiner Arbeit und nicht zuletzt für den technischen Support, der mich ein um's andere Mal vor einem Nervenzusammenbruch bewahrt hat.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie für die großartige Unterstützung und den Rückhalt in jeglichen Lebenslagen. Danke, dass ihr immer für mich da seid!