Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. D. Naber

Zusammenhänge zwischen β-Endorphin-Alterationen und posttraumatischer Symptomatik bei alkoholabhängigen Patienten

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Katrin Homann aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.10.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K. Wiedemann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. M. Lambert

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. I. Schäfer

Für meine Großeltern

Abstract

Theoretischer Hintergrund: Sowohl in tierexperimentellen als auch in Humanstudien fanden sich Zusammenhänge zwischen dem beta-Endorphin(β E)-Plasmaspiegel, dem (abhängigen) Konsum von Alkohol und dem Auftreten von psychopathologischen Phänomenen. Eine mögliche Bedeutung kommt hierbei frühen Traumatisierungen zu, die mit Veränderungen neuroendokrinologischer Parameter verbunden sein können. Dennoch liegen zu den Zusammenhängen zwischen frühen Traumatisierungen, posttraumatischer Symptomatik und Veränderungen des β E-Plasmaspiegels bei alkoholabhängigen Individuen bislang keine Befunde vor.

Methodik: Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 26 Patientinnen und Patienten untersucht, die sich zum qualifizierten Alkoholentzug in stationärer Behandlung befanden. Inhalt der Erhebungen waren Bestimmungen der Plasmaspiegel von βE und weiteren neurobiologischen Markern sowie Fragebögen zu Angst und Depression an Tag 2 (t0) und Tag 14 (t1) nach Aufnahme. Nach Abschluss dieser Untersuchungen wurden Traumatisierungen und Symptome der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) sowie weitere psychiatrischen Komorbiditäten anhand etablierter Instrumente erfasst.

Ergebnisse: Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe unterschieden die βE-Plasmaspiegel sich zu t0 signifikant zwischen Patienten mit und ohne posttraumatischen Symptomen. Nach Stratifizierung der Stichprobe in Gruppen mit und ohne frühe Traumatisierungen anhand des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) fanden sich nur in der Gruppe mit frühen Traumatisierungen zu t0 und t1 korrelative Zusammenhänge zwischen dem βE-Plasmaspiegel und der posttraumatischen Symptomatik. Depressivität und Ängstlichkeit waren im Zeitverlauf signifikant rückläufig und zeigten keine Korrelationen mit dem CTQ.

Diskussion: Die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Alterationen der β E-Plasmaspiegel könnten Bestandteil einer umfassenderen Dysregulation neuroendokriner Systeme bei traumatisierten Patienten sein. Die Befunde ähneln denen zu Veränderungen des β E-Plasmaspiegels bei anderen Patientengruppen mit Traumatisierungen bzw. PTSD, wobei die einzelnen Studien auf Grund der Unterschiede bezüglich Design und Durchführung nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind.

Inhaltsverzeichnis

1.	. Einführung	8
	1.1. Problemstellung	8
	1.2. Literaturüberblick	8
	1.3. Theoretischer Hintergrund	11
	1.3.1. Die Bedeutung von β -Endorphin im Allgemeinen	13
	1.3.2. Die Bedeutung von β -Endorphin bei Alkoholabhängigkeit	19
	1.3.3. Die Bedeutung von β -Endorphin bei PTSD, Depression und	
	Angststörungen	25
	1.3.4. Zusammenhänge zwischen Traumatisierungen und βE bei	
	alkoholabhängigen Patienten	29
	1.4. Zusammenfassung, Ziele und Fragestellung	30
	1.5. Hypothesen	32
2.	2. Methodik	33
	2.1. Forschungsdesign	33
	2.2. Konzeptualisierung der Merkmalsbereiche	33
	2.2.1. Soziodemografische Daten und Charakteristika der Alkoholabhängigke	eit 33
	2.2.2. Psychopathologie	34
	2.2.3. Traumaanamnese	34
	2.2.4. Neuroendokrinologische Parameter	34
	2.3. Operationalisierungen	34
	2.3.1. Soziodemografische Daten und Charakteristika der Alkoholabhängigke	eit 34
	2.3.1.1. Soziodemografischer Bogen	34
	2.3.1.2. Fragebogen zum Verlauf von alkoholbezogenen Problemen	35
	2.3.1.3. European Addiction Severity Index, deutsche Version (EuropASI)	35
	2.3.2. Psychopathologie	36
	2.3.2.1. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV (SCID I / II)	36
	2.3.2.2. Beck Depression Inventory (BDI)	37
	2.3.2.3. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	38
	2.3.3. Traumaanamnese	39
	2.3.3.1. Childhood Trauma Questionaire (CTQ)	39
	2.3.3.2. Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS)	40
	2.3.4. Neuroendokrinologische Parameter	41

2.3.4.1. Blutprobengewinnung	41
2.3.4.2. Verwendete Materialien und Geräte	41
2.3.4.3. Der Radioimmunassay	42
2.4. Stichprobenansatz und Vorgehen bei der Datenerhebung	43
2.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien	43
2.4.2. Ethikkommission und Einverständniserklärung	44
2.5. Vorgehen bei der Datenerhebung	45
2.6. Analyseverfahren	45
3. Ergebnisse	47
3.1. Art der Ergebnisdarstellung	47
3.1.1. Soziodemographische Daten der Stichprobe	47
3.1.2. Suchtspezifische Informationen zur Stichprobe	50
3.1.3. Psychopathologie	53
3.1.3.1. Achse-I- und Achse-II-Störungen	53
3.1.3.2. Depressivität zu beiden Untersuchungszeitpunkten (t0 und t1)	54
3.1.3.3. Ängstlichkeit zu beiden Untersuchungszeitpunkten (t0 und t1)	55
3.1.4. Traumaanamnese und PTSD	56
3.1.4.1. Frühe Traumatisierungen	56
3.1.4.2. Lebenszeitprävalenz von Traumatisierungen	58
3.1.4.3. Posttraumatische Belastungsstörung	58
3.1.5. Zusammenhänge mit dem β -Endorphinspiegel	59
4. Diskussion	63
4.1. Diskussion der gewählten Methodik	63
4.1.1. Forschungsansatz und Studiendesign	63
4.1.2. Stichprobenselektion	63
4.1.3. Erhebung der neuroendokrinologischen Parameter	66
4.1.4. Bildung der Trauma-Gruppe und Erhebung von posttraumatischen	
Symptomen	67
4.1.5. Traumaanamnese und -prävalenz	68
4.1.6. Zusammenhänge zwischen posttraumatischen Symptomen bzw. frühen	
Traumatisierungen und βE-Spiegel	70
4.1.7. Möglicher Einfluss von Depressivität und Angstsymptomatik	74
5. Zusammenfassung und Ausblick	76
6. Anhang	77
6.1. Literaturverzeichnis	77
6.2. Abbildungsverzeichnis	91

6.3.	Tabellenverzeichnis	92
6.4.	Abkürzungsverzeichnis	93
Danksagung		
Lebenslauf		
Eigene Veröffentlichungen		
Eidesstattliche Versicherung		

1. Einführung¹

1.1. Problemstellung

Sowohl in tierexperimentellen als auch in Humanstudien fanden sich bei alkoholabhängigen Individuen Zusammenhänge zwischen dem β-Endorphin(βE)-Plasmaspiegel, dem Auftreten von psychopathologischen Phänomenen und Craving. Zum Beispiel beschrieben Kiefer et al. (2002) bei alkoholabhängigen Patienten eine Korrelation zwischen erniedrigten βE-Spiegeln, hoher Ängstlichkeit und stärkerem Craving. Einschränkend ist anzumerken: Die wenigen, zu Teilen widersprüchlichen Befunde aus den Untersuchungen an dieser Patientenpopulation berücksichtigen häufig nur begrenzt die verschiedenen konfundierenden Variablen. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei frühen Traumatisierungen (sexueller Missbrauch, körperliche und emotionale Misshandlung sowie körperliche und emotionale Vernachlässigung) zu, die ca. 30% der alkoholabhängigen Patienten betreffen (Schäfer & Reddemann 2005). Diese negativen Entwicklungseinflüsse sind häufig mit Veränderungen von neuroendokrinologischen Parametern verbunden (Heim et al. 2000). Trotz der hohen Raten von Traumatisierungen und posttraumatischen Störungen bei dieser Patientengruppe (Schäfer & Najavits 2007, Driessen et al. wurden Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein 2008) früher Traumatisierungen beziehungsweise posttraumatischer Syndrome und der Veränderung des βE-Plasmapiegels bislang jedoch nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, bei alkoholabhängigen Patienten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer posttraumatischen Symptomatik und Veränderungen des βE-Plasmaspiegels in Abhängigkeit von frühen Traumatisierungen zu analysieren.

1.2. Literaturüberblick

Die Literatur zu den Themen Alkohol und PTSD ist sehr umfassend (Pubmed: 1392 Hits, Stand 25.11.2012). Eine Vielzahl von Autoren hat sich bereits mit den Themen Depression und Alkohol (Pubmed: 22425 Hits, Stand 25.11.2012) sowie Depression und PTSD (Pubmed: 5460 Hits, Stand 25.11.2012) beschäftigt. Gleiches gilt für die

_

¹ Im nachfolgenden Text wurde der Übersicht halber auf die separate Erwähnung der jeweils weiblichen Form verzichtet. Dieses soll in keiner Weise eine Diskriminierung unserer weiblichen Probanden darstellen.

Themenbereiche Angststörung und Alkohol (Pubmed: 6440 Hits, Stand 25.11.2012) beziehungsweise Angststörung und PTSD (Pubmed: 686 Hits, Stand 25.11.2012). Auch die HPA-Achse wird wissenschaftlich vielfältig beleuchtet (Pubmed 6304, Hits, Stand 25.11.2012). Zu ßE im Speziellen, als Nebenprodukt der ACTH-Bildung von der HPA-Achse nicht trennbar, findet sich ebenfalls reichlich Literatur (Pubmed: 8779 Hits, Stand 25.11.12). Diese unterteilt sich hauptsächlich in zwei Bereiche: jenen, der sich mit βE als endogenes Opioid (z.B. Bond et al. 1998) und dessen analgetischer Wirkung befasst (z.B. Yadid et al. 2000, Machelska 2007, Stein & Zöllner 2009, Labuz et al. 2010), sowie jenen, der die Bedeutung von βE bei Suchterkrankungen und Craving untersucht (z.B. Genazzani et al. 1982, Hutchison et al. 1988, Herz 1997, Esel et al. 2001, Kiefer et al. 2002, Kiefer & Wiedemann 2004, Oswald & Wand 2004, Racz et al. 2008). Ein weiterer, kleinerer Teil der Literatur befasst sich mit der Ausschüttung von ßE in sogenannten Challenge- bzw. Stress-Situationen (z.B. Hennig et al. 1994, Shaw & al'Absi 2008, Barfield et al. 2010) und wieder ein anderer mit der Funktion von βE als Neurotransmitter des limbischen Systems (z.B. Tsigos & Chrousos 2002) und dem damit verbundenen Einfluss auf die Entstehung von Emotionen, Lernen, Gedächtnis (z.B. Roth-Deri et al. 2008) sowie affektiven (z.B. Zangen et al. 2002) und posttraumatischen Störungen (z.B. Baker et al. 1997, Merenlender-Wagner et al. 2009). Ebenfalls gibt es Studien zu dem Einfluss von βE im Bereich Reproduktion und Schwangerschaft (z.B. Genazzani et al. 1992, Hastings et al. 1985, Smith & Thomson 1991) und bei der Thrombozytenaggregation (z.B. Tirelli et al. 2001) sowie zur Veränderung des βE-Plasmaspiegels durch körperliche Aktivität (z.B. Morgan 1985), psychische (z.B. Wan et al. 1996) oder physikalischphysiotherapeutische Therapien (z.B. Bender et al. 2007) und Akupunktur (z.B. Lin & Chen 2008). Des Weiteren weist die Literatur auf einen Einfluss von BE auf Galleproduktion und Leberfunktion (z.B. Yoneda et al. 2001), Hautregeneration (z.B. Cavallini & Casati 2004) sowie die Menge der Nahrungsaufnahme und somit die Entstehung von Übergewicht und Essstörungen hin (z.B. Fullerton et al. 1985, Brambilla 2001).

Betrachtet man die Literatur zum Thema Suchterkrankung und βE genauer, findet man aufgrund der zentralen Bedeutung endogener Opioide im mesolimbischen Belohnungssystem Beiträge über die Rolle von βE bei Alkohol-, Kokain- und Heroinebenso wie bei Nikotin- und THC (Tetrahydrocannabinol)-Abhängigkeit (z.B. Lohse & Wuttke 1981, Yehuda & Carasso 1982, Kalivas et al. 1983, Kalivas 1985, Herz 1988,

Kelley & Delfs 1991, Spanagel 1995, Di Chiara et al. 1996, Terenius 1996, Herz 1997, Herz 1998, Cowen & Lawrence 1999, Roth-Deri et al. 2008, Vengeliene et al. 2008, Hadjiconstantinou & Neff 2010). Allen gemeinsam ist das Prinzip eines durch βE ausgelösten Empfindens von Belohnung nach dem Konsum der Droge, die den βE-Plasmaspiegel anhebt (z.B. Herz 1997, Roth-Deri et al. 2008). Kommt es zum Verzicht auf die Droge, sinkt der βE-Plasmaspiegel ab und es tritt der umgekehrte Effekt auf: Dysphorie, depressive Verstimmung, Ängstlichkeit oder Aggressivität sind die Folge (z.B. McGuire 1966, Kiefer et al. 2002). Des Weiteren liefert die Literatur Hinweise darauf, dass Rückfallquoten und Craving während des Entzuges mit den βE-Plasmaspiegeln korrelieren, was als eine bei diesen Patienten vorbestehende Alteration des neuroendokrinen Systems unabhängig vom Entzugssyndrom zu werten ist (z.B. Esel et al. 2001, Kiefer & Wiedemann 2004). Bei der Betrachtung der Zusammenhänge von βE und Alkoholabhängigkeit im Speziellen wird deutlich, dass der berauschende, Angst lösende und entspannende Effekt des Alkoholgenusses durch eine Ausschüttung von BE zu erklären sein kann. Hinzu kommt: Es gibt Hinweise darauf, dass chronisch Alkoholabhängige einen langfristig erniedrigten βE-Spiegel aufweisen. Das lässt die Schlussfolgerung aufkommen, dass Patienten mit einem habituell niedrigen βE-Spiegel anfälliger für Alkoholerkrankungen sind – womit auch der Aspekt der familiären Häufung der Alkoholabhängigkeit erklärt werden könnte (Oswald & Wand 2004; siehe hierzu auch 1.3.2).

Die Literatur ist sich einig, dass es einen Zusammenhang zwischen negativen Entwicklungseinflüssen, wie sexueller, körperlicher oder emotionaler Misshandlung und Veränderungen von neurobiologischen Markern gibt (z.B. Kasckow et al. 2001, Gerra et al. 2008, Pervanidou & Chrousos 2010, Schäfer et al. 2010). Ebenfalls ist es unstrittig, dass das Kindes- und Jugendalter eine vulnerable Phase für Traumatisierungen ist, wodurch es hier häufiger zu langfristigen Alterationen des neuroendokrinen Systems, wie zum Beispiel der HPA-Achse, kommen kann (z.B. Kellner & Yehuda 1999). Der direkte Zusammenhang von Alterationen des β E-Plasmaspiegels im Speziellen und der Traumatisierung der Patienten wird nur von einer Minderheit der Autoren beschrieben, obgleich β E im Rahmen der generellen HPA-Achsenaktivität ein unabdingbarer Teil der Stressantwort auf ein traumatisches Erlebnis ist. Sie halten eine Erhöhung des β E-Spiegels direkt nach Erleben des traumatischen Ereignisses fest (z.B. Friedman et al. 1995). Die Ergebnisse der

Betrachtungen der langfristigen Veränderungen des βE unterscheiden sich jedoch gravierend voneinander. Friedman et al (1995) beschreiben bei chronischer PTSD einen Abfall des basalen βE , Baker et al (1997) fanden auch bei chronischer PTSD erhöhte Werte von βE im CSF. Pitman et al (1990) konnten bei PTSD qualitativ eine episodische Erhöhung der endogenen Opioide unter Stressbedingungen anhand von stress-induzierter Analgesie nachweisen (siehe hierzu auch. 1.3.3).

Zu den Themen Depression und βE sowie Angststörung und βE ist die Literatur nicht sehr ergiebig. Häufig wird von den Autoren lediglich auf die Zusammenhänge von HPA-Achsenstörungen und dem Auftreten von Depressionen und Angststörungen im Allgemeinen hingewiesen (Kasckow et al. 2001). Für einige typische Symptome der Depression, wie Veränderung von Essverhalten, Motivation und motorischer Aktivität, konnten neuroendokrinologische Korrelate gefunden werden, bei denen βE in den regulatorischen Pfaden eine wichtige Rolle spielt (Hegadoren et al. 2009). Weiterhin konnte durch eine vermehrte Ausschüttung von βE , z.B. durch sportliche Betätigung, eine Reduktion von Ängstlichkeit und Depression beobachtet werden (Morgan 1985; siehe hierzu auch 1.3.3).

1.3. Theoretischer Hintergrund

Die Psychoneuroendokrinologie befasst sich mit den Interaktionen von Hormonsystemen mit dem zentralen Nervensystem, der Psyche und dem Verhalten sowie der Erforschung der dazugehörigen Regelkreise. Hierbei ist es bekannt, dass psychiatrische Erkrankungen und neuroendokrine Veränderungen häufig miteinander (Ehlert & einhergehen von Känel 2011). Solche neuroendokrinologischen Alterationen können Beispiel die Hypothalamus-Hypophysenzum Nebennierenrinden-Achse (HHN- oder HPA-Achse) betreffen, unter anderem bei Patienten mit Depression (MDD = Major Depressive Disorder) in Form eines Hypercortisolismus (z.B. Stokes & Sikes 1987, Gold et al. 1988) sowie bei Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) in Form eines im Vergleich zu traumatisierten Personen ohne PTSD stärkeren Anstiegs des Cortisols in individuell relevanten Stress-Situationen (z.B. Elzinga et al. 2003). Zudem konnte generell beobachtet werden, dass frühe negative Entwicklungseinflüsse mit ängstlichem Verhalten sowie einer Dysfunktion der HPA-Achse assoziiert sind (z.B. Rosenfeld et al. 1992). Des Weiteren ist bekannt, dass Traumatisierungen im Kindesalter ein Risikofaktor für die Entstehung von Physio- und Psychopathologien sind (z.B. Willner 1990, Nemeroff 1998, Huot et al. 2001). Und es konnten bereits Zusammenhänge zwischen Traumatisierungen im Kindesalter und einem erhöhten Risiko zur Entstehung von Suchterkrankungen, wie Alkoholabhängigkeit, belegt werden (z.B. Anda et al. 2002), die sich im Tierversuch bestätigen ließen (z.B. Huot et al. 2001). Sicher ist zudem: Traumatische Erlebnisse im Kindesalter mit PTSD als Folge zeigen auch Jahre nach dem Ereignis noch Veränderungen neuroendokriner Parameter (z.B. Vanitallie 2002).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Vorhandensein eines negativen Entwicklungseinflusses, insbesondere im frühkindlichen Alter, sowohl das Auftreten von Psychopathologien (z.B. Anda et al. 2002) als auch Veränderungen neuroendokrinologischer Parameter (z.B. Kellner & Yehuda 1999) verursachen kann und diese somit nicht als einzelne Aspekte, sondern im Zusammenhang betrachtet werden sollten (z.B. Schilling et al. 2007, Gerra et al. 2008).

Interpersonale Traumatisierungen sind weiterhin mit einer gesteigerten Prävalenz von problematischem Alkoholkonsum assoziiert. Dies konnte zum Beispiel bei Untersuchungen an der New Yorker Bevölkerung nach den terroristischen Anschlägen auf das World Trade Center in New York City 2001 nachgewiesen werden (Boscarino et al. 2006). Aber auch bei Patienten mit frühen negativen Entwicklungseinflüssen, wie körperlicher Misshandlung oder sexuellem Missbrauch, wurde dieser Zusammenhang festgestellt (z.B. Langeland & Hartgers 1998). In diesen Bereichen wird Alkohol häufig als Selbstmedikation eingesetzt, um etwa die Symptome einer PTSD zu bekämpfen, so dass Alkoholabhängigkeit und PTSD häufige Komorbiditäten sind (z.B. Stewart 1996, Volpicelli et al. 1999).

Die Verbindung zwischen dem Auftreten von posttraumatischen Symptomen nach interpersonalen Traumatisierungen und einem problematischen Alkoholkonsum kann auch auf der Ebene neuroendokrinologischer Alterationen nachvollzogen werden. Hierbei führt die Traumatisierung zu einer chronischen Aktivierung der Stressachse, wodurch sich eine Habituation an die Endorphinwirkung bis hin zum Endorphinentzug entwickeln kann. Ein akuter Anstieg des βE-Spiegels, um dem Entzug entgegen zu wirken, kann durch Alkoholkonsum bewirkt werden, so dass der Erfolg von Alkoholkonsum als Selbstmedikation wohl mit der Auswirkung des Alkohols auf die neuroendokrinologischen Alterationen zu erklären ist (Volpicelli 1987, Fink 2000).

Neuroendokrinologische Alterationen, interpersonale Traumatisierungen und Alkoholabhängigkeit scheinen also miteinander in Zusammenhang zu stehen. Im Folgenden wird dieser Zusammenhang bezüglich einer Veränderung des Plasmaspiegels von β -Endorphin und dem Auftreten von Psychopathologien bei alkoholabhängigen Individuen mit und ohne Traumatisierung erörtert.

1.3.1. Die Bedeutung von β -Endorphin im Allgemeinen

Endorphine sind Neurotransmitter in Form von Neuropeptiden, die als gemeinsames Strukturmerkmal eine Peptidgruppe mit vier Aminosäuren (Tetrapeptid) der Sequenz Tyrosin-Glycin-Phenylalanin besitzen. βE wird in kortikotropen Zellen der Adenohypophyse aus POMC durch posttranslationales Processing gebildet – es wird als C-terminaler Bestandteil von β -Lipotropin abgespalten (Bertagna 1994). Auch ACTH-, alpha- und γ -MSH- sowie andere Teilpeptide entstehen aus POMC. Siehe hierzu auch Abbildung 1.

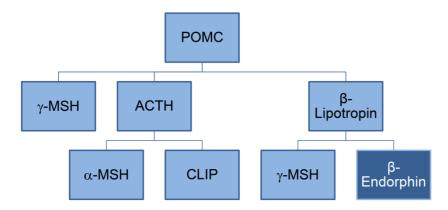


Abbildung 1: Proopiomelanocortin und davon abgeleitete Peptide (nach Hegenscheid 2004) CLIP: Corticotropin-Like-Intermediate-Lobe-Peptid (stimuliert Insulinsekretion)

Nachgewiesen wurden die Endorphine erstmals im Jahr 1975 von den schottischen Forschern J. Hughes und H. Kosterlitz im Zwischenhirn des Schweines. Der erste gebräuchliche Name war deswegen Enkephaline (von dem griechischen Wort enkephalos, "im Kopf"). Damals suchten die Forscher nach den natürlichen Liganden für die von S. H. Snyder, C. B. Pert, L. Terenius und anderen 1973 unabhängig voneinander nachgewiesenen Opioidrezeptoren des Gehirns, an denen auch die exogen verabreichten Opiate andockten (Hughes 1975, Hughes et al. 1975, Kosterlitz & Hughes 1975). βE konnte jedoch nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in vielen anderen Geweben nachgewiesen werden. Dies ließ vermuten, dass seine Funktion weit über die der Perzeption von Schmerz

hinausreicht. Und tatsächlich: Daraufhin durchgeführte Studien konnten den Einfluss von βE auf Verhaltensmuster, Stress, Alkoholkonsum, Übergewicht und Diabetes mellitus beweisen. Und sogar ein Effekt auf die zerebralen Arteriolen und somit das Altern des Gehirns wird βE zugeschrieben (Dalayeun et al. 1993).

β-Endorphin ist ein wichtiges endogenes Opioid, das in der Peripherie desensibilisierend auf Nozisensoren wirkt. βΕ ist das hauptsächliche Sekretionsprodukt, also der Nachrichtenüberträger, der hypothalamischen POMC-Zellen, die deshalb auch β-endorphinerge Zellen genannt werden. Von ihnen projizieren lange Axone über sich verzweigende Kollaterale in weite Hirngebiete. So haben die β-endorphinergen Zellen Einfluss auf die Verarbeitung von Stress und Schmerz, Emotionen und Belohnung, auf Motivation, Nahrungsaufnahme, Verhalten und Temperaturkontrolle sowie auf die Regulation der Hypophysenhormone (Schmidt & Thewes 1993, Esel et al. 2001, Klinke & Silbernagl 2001).

βE ist ein untrennbarer Teil der sogenannten Stressachse, die sich zusammensetzt aus einem Regelkreislauf des Hypothalamus, der Hypophyse und den Nebennieren. Daher auch der Name HHN-, oder Englisch Hypothalamus-Pituitary-Adrenal- (HPA-) Achse. Im Hypothalamus wird durch Aktivierung der HPA-Achse Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) und Vasopressin freigesetzt. Diese Aktivierung ist entweder Folge eines körpereigenen Impulses, der metabolischen oder zirkadianen Ursprungs sein kann, oder geschieht im Rahmen einer Stressreaktion, die sowohl somatisch (z.B. Hämorhagie) oder psychisch / emotional verursacht sein kann. CRF verursacht weiter die Sekretion von ACTH aus der Hypophyse, welches aus POMC gebildet wird. Hierbei entsteht durch Abspaltung neben weiteren Neurotransmittern auch ßE (siehe oben), das seinerseits einen negativen Feedbackmechanismus auf den Hypothalamus hat. Die Sekretion der POMC-verwandten Peptide wird über den second-messenger cAMP gesteuert und ist G-Protein vermittelt (Holsboer et al. 1992). ACTH bewirkt, dass Cortisol aus der Nebennierenrinde freigesetzt wird, was zum einen die Gluconeogenese, die Lipolyse, die Proteolyse und die Insulinresistenz steigert sowie die Entzündungsreaktion hemmt. Cortisol hat seinerseits einen negativen Feedbackmechanismus, der auf Hypothalamus, Hypophyse und Hippocampus wirkt (Lovallo 2006).

Die HPA-Achse hat im menschlichen Leben seit jeher eine unentbehrliche Funktion, indem sie die fundamentalsten, lebenserhaltenden Prozesse wie Essenssuche, Verdauung, metabolische Regulation und Bedrohungen für die körperliche Unversehrtheit mit beeinflusst. βE könnte im Rahmen dieser "fight-or-flight"-Reaktion, z.B. durch seine analgetische Wirkung, einen Überlebensvorteil bieten. (Lovallo 2006). Siehe hierzu auch Abbildung 2.

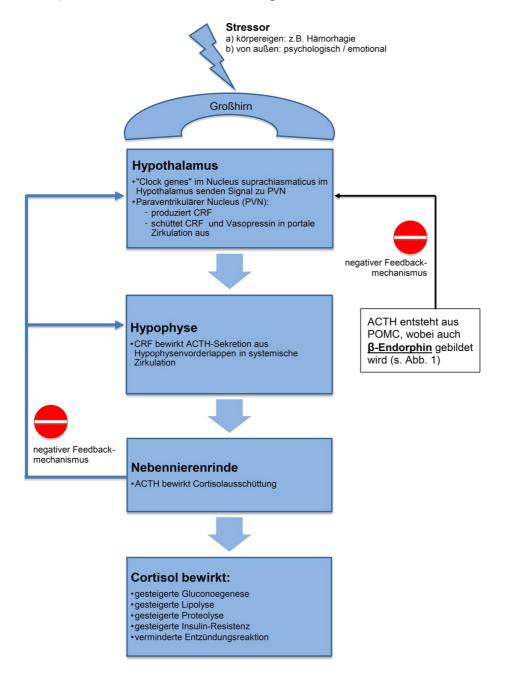


Abbildung 2: Schematische Darstellung der HPA-Achse; eigene Abbildung (nach Lovallo 2006)

Neben den Veränderungen der ACTH-, β E- und Cortisol-Plasmaspiegel durch verschiedene Stressoren findet eine regelmäßige Modulation der Parameter der Stressachse durch einen zirkadianen Rhythmus statt, mit den niedrigsten

Konzentrationen morgens und den höchsten abends (Morgan 1982, Aguirre et al. 1995).

Werden die Alterationen der HPA-Achse durch einen Stressor ausgelöst, kann man zusammenfassend sagen, dass der ACTH-Schenkel der Stressachse verantwortlich ist für Erregung und der β E-Pfad für Reduktion von emotionalem und physischem Schmerz. Hierbei ist die hemmende Wirkung von β E auf die HPA-Achse vermutlich durch eine Verminderung der Vasopressinfreisetzung auf Höhe des Hypothalamus zu erklären. Diese These wird unterstützt von der Entdeckung, dass der nichtselektive Opioidrezeptorantagonist Naloxon die analgetischen Effekte endogener Opioide aufhebt sowie die Spiegel von ACTH, β -Lipotropin und Cortisol erhöht (Ehrenreich et al. 1987, Delitala et al. 1994, Jessop 1999, Kiefer et al. 2002).

Die Bedeutung von βE innerhalb der Stressreaktion geht jedoch weit über die reine Wirkung eines negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse hinaus. Um die weiteren Effekte des gesteigerten βE -Plasmaspiegels im Rahmen der Stressantwort zu verstehen, muss der Wirkmechanismus von βE zunächst weiter erläutert werden.

Ein wichtiger Aspekt ist die Wirkung von βE durch Bindung an Opioid-Rezeptoren. βE wirkt zum Beispiel an δ- und μ-Rezeptoren. δ-Rezeptoren ließen sich bislang hauptsächlich im Gehirn, aber auch spinal und peripher nachweisen. Die μ-Rezeptoren unterteilen sich in noch weitere Untergruppen und sind sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark und peripher sowie im Gastrointestinaltrakt gleichermaßen zu finden. Die Aktivierung des μ-Rezeptors bewirkt unter anderem die euphorische Komponente des Opioid-Effektes, die analgetische Wirkung wird hauptsächlich über die Aktivierung des δ-Rezeptors erzielt (Corbett et al. 2006). Der euphorisierende Effekt endogener Opioide ist vielen bekannt durch Phänomene wie dem "Runners High": die körperliche Aktivität über den Erschöpfungszustand hinaus steigert den Spiegel endogener Opioide durch Aktivierung der Stress-Achse akut und lässt hierdurch über die Wirkung am μ-Rezeptor ein Gefühl von Euphorie statt Erschöpfung entstehen (Boecker et al. 2008). Selbiges erklärt auch den euphorisierenden Effekt von Alkoholkonsum, was ebenfalls einen akuten Anstieg des βE-Plasmaspiegels auslöst (Roth-Deri et al. 2008). Ein weiteres Beispiel für den euphorisierenden Effekt des βE ist "Bungeejumping". Hier konnte in sogenannten "Challenge-Situationen", die den Probanden gezielt akuten Stress empfinden lassen

sollten, eine signifikante Korrelation der Euphorie-Ratings mit den β E-Plasmaspiegeln nachgewiesen werden (Hennig et al. 1994). Der analgetische Effekt des β E am δ -Rezeptor kommt wie folgt zustande: Durch Entzündung oder Stress, CRF-, Zytokin-, Katecholaminfreisetzung oder Chemotaxis werden endogene Opioid-Rezeptor-Liganden wie β E vermehrt aus den Lymphozyten ausgeschüttet sowie Opioid-Rezeptoren der dorsalen Ganglionneurone hoch reguliert. Hierdurch entsteht ein verstärkter peripher-analgetischer Effekt der endogenen Opioide, ohne die für medikamentöse Opiode typischen zentralen Nebeneffekte wie Atemdepression oder Sedierung auszulösen. Die analgetische Wirkung ergibt sich durch die Aktivierung peripherer Opioid-Rezeptoren und der Inhibierung der Erregbarkeit sensibler Nerven und / oder der Ausschüttung von exzitatorischen Neuropeptiden (Machelska 2007).

Die Effektivität der oben beschriebenen Wirkung von βE am μ -Rezeptor ist nach derzeitigem Kenntnisstand auch genetisch bedingt. Bond et al (1998) konnten zeigen, dass Mutationen des μ -Opioid-Rezeptor-Gens das Bindungsverhalten und die Signaltransduktion des Rezeptors verändern und βE so eine bis zu dreifach potentere Wirkung am Rezeptor erzielen kann. Dies beeinflusst nicht nur die normale Physiologie des Patienten, wie zum Beispiel die Hypothalamus-Pituitäre-Gonadale-Achse oder die Nahrungsaufnahme (s.u.), sondern erhöht auch dessen Vulnerabilität für zum Beispiel Suchterkrankungen, beziehungsweise die Wirksamkeit verschiedener Therapiealternativen (Bond et al. 1998).

Ein weiterer Opioidrezeptor, über den βE wirkt, wird von Lymphozyten expressiert, wodurch βE neben der analgetischen und euphorisierenden, auch eine Opioidrezeptor-vermittelte immunhistochemische Wirkung zugeschrieben wird. Diese These wird verstärkt durch die Erkenntnis, dass in Leukozyten die Signal-Sequenz-Kodierung der mRNA des βE -Precursors POMC sowie alle notwendigen Enzyme enthalten sind, um den Precursor in das funktionelle, aktive Peptid zu verwandeln. So kann eine immunologisch vermehrte βE -Bildung bewirkt werden. Dieser Effekt ist entscheidend, da so z.B. durch den Stressor "Entzündung" sowohl eine βE -vermittelte analgetische Wirkung auf immunologischer Ebene forciert werden kann als auch die Ausschüttung proinflammatorischer Neuropeptide gehemmt wird (Stein & Zöllner 2009, Labuz et al. 2010). Der Stressor, der zu den beschriebenen neuroendokrinologischen Alterationen führt, kann also sowohl psychischer als auch physischer Natur sein.

Neben den bisher beschriebenen Wirkungen von BE auf die Regulation der HPA-Achse im Rahmen der Stressantwort und der hierüber hinausreichenden Wirkung an Opioidrezeptoren als Reaktion auf einen externen oder internen Stressor, hat BE noch weitere Effekte, die unseren Alltag und nicht die Ausnahmesituation betreffen. Hierzu zählt unter anderem der modulierende Effekt auf die Hypothalamus-Pituitäre-Gonadale-Achse und damit auf die Aktivität der Sexualhormone. Durch Inhibieren der hypothalamischen GnRH-produzierenden Neurone kontrollieren die endogenen Opioide wie BE die Sekretion des Luteinisierenden Hormons (LH) maßgeblich, das durch Stimulation von Gonadoliberin-Releasing-Hormon (GnRH) Hypophysenvorderlappen gebildet wird. LH ist bei Frauen für die Ovulation, beim Mann für die Spermienreifung zuständig (Klinke & Silbernagel 2001, Genazzani et al. 1992). Eine weitere, von der Stressachse losgelöste Funktion von βE zeigt sich in der Schlüsselrolle, die endogene Opioide wie βE in der photoperiodischen Kontrolle über die hypophysären Funktionen haben. Über die sogenannten Clock genes können photoperiodische Stimuli in endokrine Signale übersetzt werden, um so zum einen den Tag-Nacht-Rhythmus zu regeln oder die Geburt des Nachwuchses in der Tierwelt in den Frühling zu legen (Hastings et al. 1985).

Die Bedeutung von βE im Bereich der Repoduktion hat einen weiteren Aspekt, der den Kreis zu dem vorher erwähnten Einfluss von βE auf die Entstehung und Symptomatik einiger Psychopathologien schließt. Während der Schwangerschaft steigen die Plasma-Level von BE, aber auch Cortisol, ACTH und CRF regelhaft progressiv an. Die ebenfalls regelhafte postpartum gemessene Reduktion von vor allem βE kann, ähnlich wie im Verlauf der posttraumatischen Reaktion, durch den βE-Entzug bei einigen Patientinnen Symptome wie Angst, Depression und Reizbarkeit auslösen postpartale affektive Störungen und SO und auslösen Stimmungsschwankungen bei Müttern die sogenannte Wochenbettdepression (Smith & Thomson 1991).

Ein weiterer Bereich, in dem die Rolle von βE auf der einen Seite unseren Alltag ganz regelhaft beeinflusst und auf der anderen Seite gleichermaßen Modulator einer psychologischen Erkrankung sein kann, ist die Nahrungsaufnahme. Denn: Nahrungsaufnahme und Geschmack werden ebenfalls von βE beeinflusst (Yamamoto 2008). Hunger, Sättigungsgefühl und die Wahl der Nahrung werden durch Neurotransmitter und Neuropeptide gesteuert, so dass die Störung des

Essverhaltens ebenfalls auf eine Alteration dieser Botenstoffe zurückgeführt wird. So ist in der symptomatischen Phase einer Bulemia nervosa der β E-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen verändert, nähert sich bei Besserung der Symptome aber wieder dem physiologischen Plasmaspiegel an (Brambilla 2001). Und bei anorektischen Patienten findet sich unter anderem eine Reduktion des β E-Plasmaspiegels, die im Zuge der Gewichtsnormalisierung aber ebenfalls wieder schwindet (Wlodarczyk-Bisaga & Bisaga 1994). Weitere Studien fanden einen Zusammenhang mit der Binge-Eating-Disorder, indem sie eine Erhöhung des β E-Spiegels durch zuckerhaltige Nahrung feststellten (Fullerton et al. 1985).

Zusammengefasst kann man sagen, dass βE auf der einen Seite eine Rolle in ganz alltäglichen hormonellen Regelkreisen hat, die wichtig für unser Überleben im Alltag sind – zum Beispiel im Bereich Reproduktion und Schwangerschaft oder der Nahrungsaufnahme. Auf der anderen Seite hat βE eine große Bedeutung in der Regulation der Stressachse, die unser Überleben in der Ausnahmesituation steuert. Geraten diese Regelkreise in dem einen oder anderen Bereich aus der Bahn, können Psychopathologien wie Suchterkrankungen, PTSD, affektive Störungen und Angststörungen zumindest beeinflusst werden.

Die genauere Betrachtung der Zusammenhänge von βE und Suchterkrankungen, und hier Alkoholabhängigkeit im Speziellen, sowie βE und PTSD, affektiven Störungen und Angststörungen erfolgt in den Abschnitten 1.3.2 und 1.3.3.

1.3.2. Die Bedeutung von β-Endorphin bei Alkoholabhängigkeit

Obwohl verschiedene Drogen unterschiedliche Wirkungseffekte und -mechanismen haben, gibt es wohl dennoch einen gemeinsamen, zentralnervösen Weg, über den sowohl der akute als auch der chronische Missbrauch der Substanzen das Belohnungssystem aktiviert. Eine besondere Rolle scheint hierbei dem βE zuzukommen, das sowohl euphorische als auch belohnende und verstärkende Wirkungen auslöst. Dies gilt bei Alkohol- und Kokainkonsum, wohl aber auch für den Konsum von Nikotin und THC. Der Einfluss von βE auf das Belohnungssystem scheint durch eine Interaktion mit dem mesolimbischen dopaminergen System sowie durch Effekte auf Lernen und Gedächtnis erreicht zu werden (Roth-Deri et al. 2008).

Die Biosynthese sowie die Ausschüttung und das Rezeptorbindungsverhalten von endogenen Opioiden wie βE im zentralen Nervensystem sind durch Alkohol

beeinflussbar (Tabakoff & Hoffman 1983). Bereits 1982 fanden Genazzani et al. einen dreifach erniedrigten βE-Spiegel im Liquor cerebrospinalis (CSF) bei alkoholabhängigen Individuen verglichen mit jenen aus der gesunden Kontrollgruppe. Hieraus schlossen sie auf eine Assoziation von Alkoholabhängigkeit und dem Gehalt von POMC-verwandten Peptiden, was Einfluss auf den Alkoholkonsum der Patienten haben könnte (Genazzani et al. 1982).

Ein gesteigerter βE-Spiegel konnte sowohl zentral als auch peripher in mehreren Studien bei akuter Ethanolexposition bei nicht alkoholabhängigen Patienten gemessen werden (Hutchison et al. 1988, Gianoulakis et al. 1996a, Gianoulakis et al. 1996b, Barfield et al. 2010). Bei alkoholabhängigen Patienten hingegen war der βE-Plasmaspiegel, zum Teil sogar noch nach jahrelanger Abstinenz, dauerhaft erniedrigt (Aguirre et al. 1990, del Arbol et al. 1995, Inder et al. 1995, Marchesi et al. 1997, Esel et al. 2001, Kiefer et al. 2002). Seit langem wird als Ursache hierfür ein negativ auf die Synthese endogener Opioide wirkender Feedbackmechanismus diskutiert. Die Vermutung ist: Ethanol wird nach dem Konsum zu Acetaldehyd metabolisiert und bindet dann an biogene Amine, hauptsächlich Dopamin, was zur Synthese morphinartiger Alkaloide führt. Diese Substanzen verdrängen βE von seinem spezifischen Rezeptor und hemmen so die Synthese der endogenen Opioide – als Folge ist der βE Spiegel niedrig (Myers & Melchior 1977, del Arbol et al. 1995). Lange Zeit glaubte man, dass so auch das Tetrahydroisoquinolinsystem² einen Einfluss auf die Alkoholabhängigkeit hat. Das wurde inzwischen aber widerlegt (Myers 1996, Musshoff et al. 2005).

Es wurde also bereits gezeigt, dass zum einen ein gesteigerter β E-Spiegel Folge einer akuten Ethanolexposition sein kann, zum anderen, dass häufiger in Stresssituationen vermehrt Alkohol konsumiert wird (Volpicelli et al. 1999, siehe auch 1.3.3). Welche Rolle β E in dieser Konstellation von vermehrtem Alkoholkonsum in Stresssituationen zukommt, wurde auch anhand von Tierexperimenten weiter untersucht. Hierbei zeigte sich, dass unter Abwesenheit von β E (durch z.B. β E-Knockout-Mäuse) auch in Stresssituationen der Ethanolkonsum der Tiere, anders als bei der gesunden Kontrollgruppe (Wild-Typ-Mäusen), nicht gesteigert wurde. Dies impliziert einen direkten Zusammenhang von β E und Alkoholkonsum sowie der

² Tetrahydroisoquinolin ist ein sekundäres Amin und bindet als endogenes Abbauprodukt der Verstoffwechslung von Alkohol direkt am Opioidrezeptor (Freye 2009)

Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen (Hutchison et al. 1988, Racz et al. 2008).

Eine Alteration des βE-Spiegel könnte demnach einen Patienten vulnerabler für die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung machen. Diese Alteration kann z.B. im Rahmen einer PTSD oder Angststörung auftreten (z.B. Pervanidou & Chrousos 2010 siehe hierzu 1.3.3). Da durch eine akute Steigerung des βE-Spiegels Ängste effektiv maskiert werden können, ist Alkoholkonsum eine der häufigsten Formen der Selbstmedikation, um die Angstzustände zu beherrschen (Sher 1998). BE ist möglicherweise aber auch die Verbindung zwischen den Effekten des Alkoholkonsums und dem Auftreten von Störungen des Affekts. Der βE-Spiegel steigt, wie oben erwähnt, nach Alkoholgenuss bei gesunden Kontrollen signifikant an und löst Emotionen wie Euphorie, Entspannung und generelles Wohlbefinden aus (Lukas 1988). Sinkt der Alkoholspiegel ab oder übersteigt der Blutalkoholspiegel ein gewisses Maß, sind bei vielen Individuen auf Grund des hierdurch hervorgerufenen erniedrigten βE-Spiegels Angst und Depression die Folge (McGuire 1966, Kiefer et al. 2002). Der eben erwähnte βE-Anstieg nach Alkoholgenuss löst diese positiven Emotionen mittels μ - und δ -Rezeptoren über eine Dopamintransmission im mesolymbischen System aus, wodurch unser Belohnungssystem aktiviert wird. Das selbe mesolymbische Dopaminsystem hat außerdem eine große Bedeutung bei Abhängigkeitserkrankungen (Herz 1997). Das Ausmaß dieser Bedeutung wird unterstrichen durch die Erkenntnis, dass Opioid-Antagonisten den Ethanolkonsum sowie die ethanolinduzierte Dopaminfreisetzung hemmen (Oswald & Wand 2004). Wie weitreichend der Einfluss der endogenen Opioide (wie z.B. βE) auf die Entstehung von Suchterkrankungen (wie der Alkoholabhängigkeit) ist, konnte in sowohl tierexperiementellen als auch Humanstudien gezeigt werden. Die individuelle Aktivität der endogenen Opioide war hier mit dem Risiko einer Alkoholerkrankung assoziiert und könnte so eine hereditäre Komponente aufweisen (Oswald & Wand 2004). Auch die basale βE-Aktivität, die βE-Reagibilität auf Alkohol sowie die HPA-Achsen-Reaktion auf Opioid-Antagonisten zeigen eine Assoziation zur Familienanamnese bezüglich der Alkoholabhängigkeit. Damit wird die Diskussion, inwieweit Suchterkrankungen hereditär bedingt bzw. beeinflusst sind, um einen neuroendokrinologischen Aspekt erweitert.

Betrachtet man den Themenkomplex der Abhängigkeitserkrankungen, spielt der Suchtdruck (Craving) und die damit verbundene Rückfallwahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle. Ein Zusammenhang zwischen βE und Craving wurde von van Ree (1994) in tierexperimentellen Studien vermutet. Kiefer et al. (2002) konnten im Alkoholentzug eine negative Korrelation zwischen dem βE-Level und Craving sowie Ängstlichkeit nachweisen. Da diese Alterationen des neuroendokrinen Systems über den Zeitraum des akuten Entzugssyndroms hinaus bestehen können, scheinen sie unabhängig von dem Stressor Entzug aufzutreten und somit auch Einfluss auf die Rückfallwahrscheinlichkeit nehmen zu können (Kiefer et al. 2002, Shi et al. 2009). Die Theorie, dass eine bestehende βE-Alteration zu vermehrtem Craving führt, müsste im Umkehrschluss bedeuten, dass bei Normalisierung der βE-Spiegel verminderte Ratings im Bereich Craving gemessen werden können. Dies konnte durch eine Untersuchung an substituierten Heroinabhängigen bestätigt werden. Die Substitution Heroinabhängiger mit Methadon, einem langwirksamen Opioid, führte hierbei langfristig zu einer Normalisierung der βE-Spiegel und verminderte Craving und euphorisierende Wirkung kurzwirksamer Opioide, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls drastisch gesenkt werden konnte (Kreek 1992). Weiter konnte festgestellt werden, dass der ßE-Spiegel in Stresssituationen einen geradezu prädiktiven Wert bezüglich der Rückfallwahrscheinlichkeit von abstinenten Suchterkrankten hat. Hierzu konnten Shaw und al'Absi (2008) zeigen, dass sich bei im Nikotinentzug die βE-Spiegel in Stresssituationen Patienten unterschieden: zwischen denen, die zu einem späteren Zeitpunkt rückfällig wurden und jenen, die abstinent geblieben sind. Shaw und al'Absi vermuten deshalb, dass eine dysregulierte Stressantwort eine Schlüsselfunktion in Bezug auf den Rückfall hat.

 βE hat demnach einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung und wohl auch auf den Verlauf der Alkoholabhängigkeit. Im Umkehrschluss konnte jedoch auch gezeigt werden, dass Alkoholkonsum einen ebenfalls entscheidenden Einfluss auf das βE -System hat. Es konnte hier gezeigt werden, dass bei langfristigem Alkoholkonsum βE -enthaltende Neurone geschädigt werden, wodurch Änderungen im zirkadianen Rhythmus auftreten, die nicht nur negative Einflüssen auf das Immunsystem haben, sondern auch das Abhängigkeitsverhalten nachhaltig fördern (Spanagel et al. 2005).

Betrachtet man die ßE-Plasmaspiegel nachdem eine Gewöhnung an den Ethanolspiegel stattgefunden hat, sind die bisherigen Studienergebnisse nicht einheitlich. So konnten erhöhte (Cheng 1982), erniedrigte (Schulz 1980) und gleich bleibende (Seizinger 1983) Konzentrationen von βE nachgewiesen werden. Anders ist dies beim Alkoholentzug, hier liegt ein eindeutiges Ergebnis vor: Der βE-Spiegel der Alkoholabhängigen ist konsequent niedriger als jener der gesunden Kontrollen (Aguirre 1990, Vescovi 1992, Inder 1998, Esel 2001). Dies ist zurückzuführen auf eine durch den Alkoholentzug ausgelöste veränderte Funktion der HPA-Achse, die über eine verstärkte Aktivität von Hypothalamus und Hippocampus auch die Cortisolund ACTH-Spiegel beeinflusst (Morgan 1982, Adinoff et al. 1990, Aguirre et al. 1995). Die Ergebnisse bezüglich der ACTH-Spiegel im Entzug sind jedoch uneinheitlich. Einige Studien beschreiben gesteigerte (Ehrenreich et al. 1997), andere gleichbleibende (Inder et al. 1995, Costa et al. 1996) und wieder andere erniedrigte ACTH-Spiegel (Esel et al. 2001, Kiefer et al. 2002, Zimmermann et al. 2003) während des Alkoholentzugs. Zu den Veränderungen der HPA-Achse unter Stress-Einfluss siehe auch Abbildung 3.

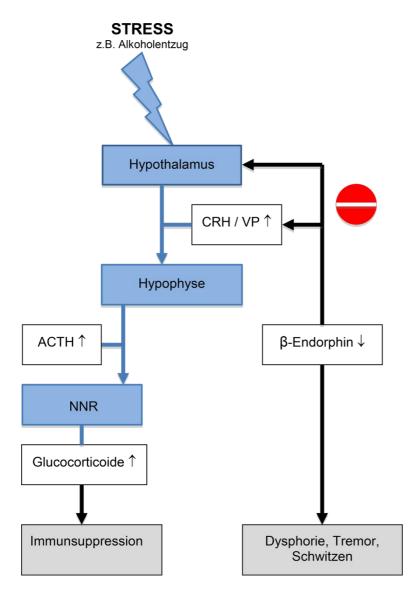


Abbildung 3: Einfluss des akuten Alkoholentzugs auf die Hormone der HPA-Achse. Ausschüttung von CRH und Vasopressin (VP), ACTH und Glucocorticoiden, Mangel an β E und negatives Feedback durch β E an Hypothalamus und Hypophyse. Nach Hegenscheid (2004)

Die biochemische Ursache für das Absinken des ßE-Spiegels bei chronischem Alkoholkonsum wird bereits seit den achtziger Jahren Signaltransduktion am CRF-Rezeptor und der daraus resultierenden Biosynthese von POMC vermutet. Ein wichtiger Modulator hierbei ist das cAMP. Dave et al. beschrieben 1986 einen um 82% verminderten Plasmaspiegel von (immunreaktivem) βE nach Langzeit-Ethanolexposition von Ratten, den sie auf eine Alkohol induzierte Verminderung der Corticotropin-Releasing-Factor-Bindungsaktivität sowie einen Aktivitätsverlust von cAMP zurückführten. Hieraus resultiert ihnen zufolge eine geringere Produktion von POMC mRNA in der Hypophyse der Ratten, was einen verminderten intrazellulären POMC-Gehalt verursacht, wodurch ebenfalls der βE-Plasmaspiegel sinkt (Dave et al. 1986). Weiter beschreiben Dave et al. (1986), dass Alkohol neurotoxisch auf ßE-Neurone wirkt. Vor allem während der frühen neuronalen Differenzierung ist hier ein apoptotischer Prozess beinhaltet, der maßgeblich von cAMP kontrolliert wird. Dies wird von Chen et al. (2006) bestätigt. Die vorhin bereits erwähnte Ausschüttung von βE nach akuter Alkoholexposition konnten Boyadjieva und Sarkar (1997) der Stimulation von hypothalamischen Neuronen zuordnen, die jedoch durch chronischen Alkoholgenuss desensibilisieren, was den Abfall des βE-Plasmaspiegel erklären könnte. Sie konnten weiter zeigen, dass auch diese Effekte des Stimulierens und Adaptierens durch cAMP gesteuert werden, was den Kreis zu den Erkenntnissen von Dave et al. (1986, s.o.) zu der Rolle von cAMP in der Biosynthese von POMC und damit βE schließt. Weitere Erkenntnisse zu dem Einfluss von Alkoholkonsum auf den βE-Spiegel erlangten Boyadjieva et al. 1999, als sie zeigen konnten, dass akute Ethanolexposition die Adenosin-Aufnahme in BE-Neurone des Hypothalamus vermindert, wodurch die extrazelluläre Konzentration von Adenosin steigt. Hierdurch wird wiederum eine Aktivitätssteigerung der membranösen Adenosinrezeptoren bewirkt, was cAMP-Produktion und βE-Sekretion zur Folge hat. Bei chronischem Alkoholkonsum desensibilisieren die hypothalamischen Neurone, wodurch die Adenosin regulierte cAMP-Produktion und die βE-Freisetzung aus den hypothalamischen Neuronen sinkt (Boyadjieva & Sarkar 1999). Im Tierversuch konnte die neuronal regulierende Rolle von ßE auf CRF und die zytolytische Funktion natürlicher Killerzellen nachgewiesen werden. Dies könnte künftig vielleicht sogar therapeutisch genutzt werden, um Überreaktionen der Stressachse und Immunschwäche bei Patienten mit fetaler Alkoholexposition zu behandeln (Boyadjieva et al. 2009).

1.3.3. Die Bedeutung von β -Endorphin bei PTSD, Depression und Angststörungen

Seit Ende der 1970er Jahre wird verstärkt diskutiert, dass in der Folge von sexueller Gewalt und Misshandlung in der Kindheit das Spektrum der traumaassoziierten Symptome weit über den eng gefassten Bereich der PTSD hinausreicht. Verschiedene Studien beschreiben als Langzeitfolgen von frühkindlichen negativen Entwicklungseinflüssen, wie z.B. physischer Misshandlung, sexuellem Missbrauch oder emotionaler Vernachlässigung, unter anderem dissoziative Symptome (Waldinger et al. 1994), chronisches selbstschädigendes oder selbstverletzendes Verhalten (Zlotnick et al. 1996), eine verzerrte kognitive und affektive

Selbstwahrnehmung (Roth & Newman 1991) und körperliche Beschwerden unklarer Genese (Walker et al. 1992). Traumatisierungen dieser Art sind zudem mit einer höheren Morbidität an Angststörungen und Depression verbunden (Dunner et al. 1979, Brown et al. 1987, Hammen et al. 1992, Arborelius et al. 1999, Sack 2004). Generell konnten außergewöhnlich hohe Komorbiditätrsraten der PTSD mit anderen psychiatrischen Störungen gefunden werden, was auf eine erhöhte psychische Vulnerabilität nach Traumatisierung hinweißt (Kessler et al. 1995, Creamer et al. 2001).

Und zunehmend rücken in neuerer Zeit auch die durch Traumatisierungen ausgelösten Veränderungen auf neuroendokrinologischer Ebene in den Blickpunkt des Interesses. Es ist bekannt, dass eine Dysregulation der Stresssysteme, inklusive der HPA-Achse, in der Pathophysiologie der PTSD eine entscheidende Rolle spielt (Pervanidou & Chrousos 2010). Pervanidou und Chrousos gehen davon aus, dass die chronischen hormonellen Störungen bei PTSD Veränderungen des Gehirns, weitere emotionale und verhaltensveränderte Symptome sowie ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko auslösen. Birmes et al. (2000) führen weitergehend auch die Kernsymptome der PTSD, Wiedererleben (Flashbacks), Vermeidung und Hyperarousal, auf dysregulierte Neurotransmittersysteme und neurobiologische Mechanismen zurück. Hintergrund dieser Theorie ist, dass schwere psychologische Traumata eine parallele Aktivierung dieser Systeme auslösen und dadurch eine Vielzahl adaptiver Verhaltensmuster und physiologischer Reaktionen triggern, die für das Überleben in Extremsituationen notwendig sind. Im Speziellen sind ein verminderter Cortisolspiegel, eine gesteigerte Reaktivität der Glucocorticoidrezeptoren, eine verminderte HPA-Achsen-Reagibilität im Sinne der negativen Feedback-Inhibition sowie die progressive Sensibilisierung der neuroendokrinen Alterationen typischerweise assoziiert mit der Entwicklung einer PTSD (Birmes et al. 2000).

Wiederholte Stressor-Expositionen im Kindesalter, wie zum Beispiel anhaltender Missbrauch, haben demnach lebenslange Folgen für das neurobiologische Stressantwortsystem, inklusive Veränderungen der HPA-Achse (Bremner & Vernetten 2001). So werden durch den Stressor akut und wiederholt stressassoziierte Neuropeptide, Hormone und Transmitter der HPA-Achse und des noradrenergen Systems ausgeschüttet. Die HPA-Achsenaktivität sowie das noradrenerge hippocampale System bleiben langfristig und nach der Traumatisierung gestört – mit Folgen für Lernen und Gedächtnis sowie der Entstehung von stress-assoziierten psychischen Erkrankungen wie PTSD oder Depression (Bremner & Vermetten 2001).

Neben den neuroendokrinen Effekten gibt es auch psychologische Folgen einer Traumatisierung, die laut Bremner et al. (2001) altersabhängig sind: Je früher das die Trauma erlebt wird. desto größer sind Effekte hinsichtlich Persönlichkeitsentwicklung und dissoziativen Symptomen. Spätere Traumatisierungen verursachen der Studie zufolge eher ein Hyperarousal. Auch diesen Unterschied führen Bremner et al. auf die oben genannten neurobiologischen Reaktionen zurück. Als eine weitere psychologische Folge von Traumatisierung im Kindesalter können Depressionen entstehen, die ebenfalls mit einer messbaren Veränderung der HPA-Achse einhergehen. Sie beziehen sich hierbei auf eine Studie von Kaufman et al. an depressiven Kindern mit und ohne Traumatisierung. Hier konnte in der Trauma-Gruppe eine im Vergleich zur Nicht-Trauma-Gruppe verstärkte ACTH-Antwort auf die CRF-Challenge nachgewiesen werden (Kaufman et al. 1997). Jedoch nicht nur im Kindesalter sondern auch noch Jahre später sind diese Veränderungen der HPA-Achsenaktivität bei traumatisierten Patienten nachweisbar. Hierzu konnte bei erwachsenen depressiven Frauen mit positiver Traumaanamnese eine gesteigerte Cortisolantwort auf eine kognitive Provokation im Vergleich zu Kontrollen beobachtet werden und damit die Beständigkeit der Alterationen gezeigt werden (Heim et al. 2000).

Genau wie die PTSD geht also auch die Depression mit einer Veränderung der HPA-Achse einher, wobei die jeweiligen Abweichungen der Hormonspiegel bei den einzelnen Psychopathologien sich unterscheiden (Kasckow et al. 2001). βE wird dabei sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien eine Bedeutung in der Pathophysiologie der MDD zugeschrieben. Die meisten Theorien zur Ätiologie der Depression beruhen auf Interaktionen von einzelnen Regionen des Gehirns und neuronalen Systemen mit Opioiden, wie zum Beispiel βE. Zu den nachgewiesenen vielfältigen Rollen des βE zählen solche zur Regulation von Homöostase und Verhalten, die während depressiver Episoden beeinflusst werden. Auch für typische Symptome der Depression wie Veränderung von Essverhalten, Motivation und motorischer Aktivität gibt es neuroendokrinologische Korrelate, bei denen βE in den regulatorischen Pfaden eine wichtige Rolle spielt (Hegadoren et al. 2009). Im Umkehrschluss konnte gezeigt werden, dass durch einen Anstieg des βE-Spiegels.

durch z.B. regelmäßige sportliche Betätigung, eine Reduktion der depressiven und ängstlichen Symptome bewirkt werden kann (Morgan 1985).

Eine HPA-Achsen-Alteration ist also prinzipiell sowohl bei Patienten mit PTSD als auch bei solchen mit Depression nachweisbar. Ihre genaue Ausprägung scheint jedoch abhängig davon zu sein, ob PTSD und Depression als Komorbiditäten oder einzeln vorliegen. Ob man Depression und PTSD an neuroendorkinologischen Messungen unterscheiden kann, bleibt hierbei noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Im Rahmen der eben erwähnten HPA-Achsen-Alteration als Stressantwort wird die Rolle des βE von Merenlender-Wagner et al. (2009) und Roth-Deri et al. (2008) als ein gemeinsamer Pfad von stressbedingten psychiatrischen Erkrankungen, wie Depression und PTSD, beschrieben, bei denen βE ein modulierendes Element der Erkrankung ist. Das ist laut Merenlender-Wagner et al. zurückzuführen auf die Interaktion von BE mit dem mesolimbischen monoaminergen System sowie den Prozessen von Lernen und Gedächtnisbildung (Merenlender-Wagner et al. 2009). Tierexperimentelle Studien zu der Bedeutung von βE im Rahmen der HPA-Achsen-Alteration stressbedingten zeigten weiter. dass βE Verhaltensreaktionen auf Stress-Events vermittelt, so dass βE ebenfalls eine Rolle bei Coping-Verhalten zukommen könnte. Dabei könnte ein tierexperimentell nachweisbarer Geschlechterunterschied der Stressantwort auf eine Gender-Disparität der PTSD-Prädisposition hinweisen (Barfield et al. 2010).

Betrachtet man nun die neuroendokrinologischen Veränderungen der Stressreaktion während verschiedener zeitlicher Phasen der Traumatisierung, konnten bezüglich der β E-Alteration weitere interessante Beobachtungen gemacht werden, die jedoch bislang noch nicht konsistent und daher in ihrer Bedeutung nicht klar zuordenbar sind. Friedman et al. (1995) beschreiben während einer akuten Traumatisierung eine erhöhte Ausschüttung des β E, der ein Abfall des basalen β E bei chronischer PTSD gegenübersteht. Baker et al. (1997) fanden neben dem akuten Anstieg auch bei chronischer PTSD erhöhte β E-Spiegel im CFS, Pitman et al. (1990) konnten unter Stressbedingungen bei chronischer PTSD episodische Erhöhungen endogener Opioide anhand von stress-induzierter Analgesie qualitativ nachweisen. Ob diese unterschiedlichen Messergebnisse des β E-Spiegels bei chronischer PTSD Studiendesign-bedingt sind oder einen Effekt auf die posttraumatische Symptomatik

oder andere psychologischen Erkrankungen haben, bleibt Gegenstand weiterer Forschung. Lediglich bezüglich des Anstieg des βE-Spiegels bei akuter Traumatisierung sind die Ergebnisse bislang konsistent.

Aber was bewirkt dieser durch eine Traumatisierung ausgelöste schwankende β E-Spiegel? Volpicelli et al bemerkten 1999, dass z.B. das beobachtete Verhalten von vermehrtem Alkoholkonsum nach traumatischen Erlebnissen auf eine Veränderung des β E-Spiegels direkt und einige Zeit nach dem Trauma zurückzuführen ist. Die "Endorphinkompensationshypothese" geht in diesem Zusammenhang davon aus, dass der initial erhöhte β E-Spiegel einige Zeit nach dem Trauma wieder absinkt, wodurch es zum Auftreten von Symptomen wie Angst, Depression und Reizbarkeit kommt. Durch den Konsum von Alkohol, der den β E-Spiegel anhebt, werden diese Symptome gemildert (Volpicelli et al. 1999, siehe hierzu auch 1.3.4) .

1.3.4. Zusammenhänge zwischen Traumatisierungen und βE bei alkoholabhängigen Patienten

Traumatisierungen, die zu einer chronischen Aktivierung der Stressachse führen, haben für die betroffenen Patienten weitreichende Folgen auf neuroendokrinologischer Ebene (siehe hierzu auch 1.3.3). Zum einen hat ACTH im Rahmen eines negativen Feedbackmechanismus eine hemmende Wirkung auf die weitere Sekretion von CRF (siehe hierzu Abb. 2), zum anderen hat die dauerhafte Stimulation der Opioid-Rezeptoren eine stimulierende Wirkung auf das oppositionelle System mit anti-opoiden Effekten. Es entwickelt sich eine Habituation an die Endorphinwirkung. In der Folge kommt es zu einem defizienten Endorphinsystem, im Extremfall sogar zum Endorphinentzug. Da Alkoholkonsum akut den βE-Spiegel anhebt, könnten ihn viele Patienten im Anschluss an die erlebte Traumatisierung zur Selbstmedikation nutzen: So erreichen sie eine Endorphin-Kompensation. Dies besagt zumindest die Endorphinkompensationstheorie. Gestützt wird sie von der Erkenntnis der Wirksamkeit des Opioidantagonisten Naltrexons in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit (Volpicelli 1987, Fink 2000).

Losgelöst von der Fragestellung, ob Alkohol als Selbstmedikation eingesetzt wird, um den direkten Effekt eines Stressors zu minimieren oder später, um die posttraumatischen Folgen zu kompensieren, gibt es eine Fülle von Daten, die eine Korrelation von erhöhtem Alkoholkonsum und dem Erleben von traumatischen, nicht kontrollierbaren stressvollen Erlebnissen belegen. In diesen Studien ging das

Trauma dem Alkoholkonsum voraus und es fand sich eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad des Traumas und dem Alkoholkonsum sowie der alkoholbezogenen Probleme (Stewart 1996, Fink 2000).

Traumatisierender Stress hat also Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der Alkoholabhängigkeit. Inwieweit stressassoziierte Ereignisse auch Einfluss auf einen Rückfall nach erfolgter Entzugsbehandlung von Suchtpatienten haben, wird seit längerem diskutiert. Derzeitiger Stand hierzu ist, dass wenig gravierender psychosozialer Stress eher keinen Einfluss auf die Rückfallwahrscheinlichkeit hat, während schwerwiegende oder chronische Stressoren, die als bedrohlich empfunden werden, einen Rückfall wahrscheinlicher werden lassen (Brown et al. 1995). Ein weiterer Rückfall-Risikofaktor nach Brown et al. (1995) ist die HPA-Achsen-Dysfunktion, die z.B. durch eine abgeschwächte ACTH-Antwort auf eine CRF-Challenge messbar ist. Um die Rückfallwahrscheinlichkeit zu minimieren, muss also auch die Bewältigung von und der Umgang mit Stress in der Therapie berücksichtigt werden. Diese Erkenntnis hatten Marlatt und George bereits 1984 – lange bevor die Ergebnissen der o.g. Studien bekannt wurden (Marlatt & George 1984).

1.4. Zusammenfassung, Ziele und Fragestellung

β-Endorphin ist ein aus POMC entstehender Neurotransmitter aus den kortikotropen Zellen der Adenohypophyse, der weitaus mehr Effekte und Funktionen hat, als nur in Form eines endogenen Opioids desensibilisierend auf Nozizeptoren zu wirken. BE spielt eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Stress und Emotionen, ist integriert in die Kontrolle von Temperatur, Hypophysenhormonen Nahrungsaufnahme und beeinflusst das Verhalten sowie das Empfinden von Motivation und Belohnung (z.B. Esel et al. 2001). βE ist entscheidend im Regelkreis der HPA-Achse eingebunden, indem es im Rahmen eines negativen Feedback-Mechanismus den Hypothalamus hemmt und somit reduzierend auf emotionalen und physischen Schmerz wirkt (Lovallo 2006).

Zudem ist bekannt: Eine Dysregulation der Stresssysteme, inklusive der HPA-Achse und somit auch von βE , spielt in der Pathophysiologie der PTSD eine entscheidende Rolle (z.B. Pervanidou und Chrousos 2010). Merenlender-Wagner et al. (2009) und Roth-Deri et al. (2008) beschreiben die Rolle von βE im Rahmen der Stressantwort als einen gemeinsamen Pfad von stressbedingten psychiatrischen Erkrankungen, wie Depression und PTSD, bei dem βE ein modulierendes Element der Erkrankung

ist, was wiederum auf die Interaktion mit dem mesolimbischen monoaminergen System sowie den Prozessen von Lernen und Gedächtnisbildung zurückzuführen sei. Mehrere Studien konnten bisher Veränderungen der β E-Plasmaspiegel bei akuter Traumatisierung und chronischer PTSD nachweisen (z.B. Friedman et al 1995, Baker et al. 1997, Pitman et al. 1990). Kasckow et al. zeigten 2001, dass auch bei Depression und Angststörungen ebenso wie bei PTSD eine Veränderung der HPA-Achse messbar ist, wobei sich die Abweichungen der Hormonspiegel bei den einzelnen Psychopathologien voneinander unterscheiden. Es wird weiter angenommen, dass sowohl die Interaktion von β E mit dem mesolimbischen dopaminergen System als auch die oben erwähnten Effekte von β E auf Lernen und Gedächtnis einem gemeinsamen zentralnervösen Weg entsprechen, über den sowohl akuter als auch chronischer Substanzmissbrauch das Belohnungssystem aktiviert, was neben belohnenden auch euphorisierende und verstärkende Wirkungen zeigt (Roth-Deri et al. 2008).

Weitergehend konnten Studien den Effekt von Alkohol auf die Biosynthese, die Ausschüttung und das Rezeptorbindungsverhalten von endogenen Opioiden, wie βE , im zentralen Nervensystem aufzeigen (z.B. Tabakoff und Hoffman 1983, Genazzani et al. 1982, del Arbol et al. 1995, Esel et al. 2001, Kiefer et al. 2002). Im Alkoholentzug sind die βE -Plasmaspiegel der Alkoholabhängigen niedriger als bei gesunden Kontrollen, was auf eine durch den chronischen Alkoholkonsum und den Alkoholentzug ausgelöste veränderte Funktion der HPA-Achsenaktivität zurückgeführt wird (Aguirre 1990, Inder 1998, Vescovi 1992, Esel 2001, siehe hierzu auch Abb. 3).

Die aufgeführten Befunde legen Zusammenhänge zwischen β-Endorphin und der Entstehung sowie dem Verlauf von Suchterkrankungen und Psychopathologien wie PTSD und Depression einerseits sowie zwischen Traumatisierungen und Psychopathologien wie PTSD und Depression andererseits nahe. Völlig unklar ist bislang, ob diese Zusammenhänge unabhängig voneinander auftreten oder ob es durch die neuroendokrinologischen Veränderungen nach Traumatisierung einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Suchterkrankungen, PTSD, Angststörungen und Depressionen bei dieser Patientenpopulation gibt.

Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Untersuchung der folgenden Fragestellung nachgegangen:

 Unterscheiden sich alkoholabhängige Patienten mit und ohne posttraumatische Symptomatik in Bezug auf den β-Endorphinspiegel voneinander und lassen sich differenzielle Einflüsse früher Traumatisierungen feststellen?

1.5. Hypothesen

- a) Alkoholabhängige Patienten mit posttraumatischer Symptomatik unterscheiden sich in Bezug auf den β-Endorphinspiegel von alkoholabhängigen Patienten ohne diese Symptome.
- b) Die erwarteten Alterationen sind bei alkoholabhängigen Patienten, die unter posttraumatischen Symptomen in der Folge früher Traumatisierungen leiden, besonders ausgeprägt.

2. Methodik

2.1. Forschungsdesign

Die vorliegende Analyse ist Teil einer Querschnittstudie mit drei Erhebungszeitpunkten. Untersucht wurden Patienten, die im Zeitraum vom 26.07.2006 bis zum 25.07.2008 konsekutiv auf der Suchtstation der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) aufgenommen wurden. Beteiligung an der Studie beinhaltete venöse Blutentnahmen an Tag 2 (t0) und Tag 14 (t1) nach Aufnahme (n.A.) zwischen 8.00 und 9.00 Uhr zur Bestimmung des Wertes von Beta-Endorphin (βE). Des Weiteren wurden im Anschluss Selbstratings zu Depression (BDI; Beck & Steer 1987) und Ängstlichkeit (STAI; Spielberger et al. 1983) von den Patienten ausgefüllt. Ab dem 15. Tag n.A. erfolgte mit den Probanden ein strukturiertes Interview zur Ermittlung der Schwere der Abhängigkeitserkrankung (EuropASI; Gsellhofer et al. 1994) sowie psychiatrischer Komorbiditäten (SCID I, SCID II; Lobbestael et al. 2010). Des Weiteren wurde eine Traumaanamnese anhand der deutschen Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ; Wingenfeld et al. 2010) und der Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS; Griesel et al. 2006) durchgeführt. Patienten, die im Rahmen der PDS-Befragung von posttraumatischen Symptomen berichteten, wurden der "PTSD-Gruppe" zugeteilt. Anhand der ermittelten Scores des CTQ erfolgte dann eine Dichotomisierung der Stichprobe in "Trauma-" (mindestens eine CTQ-Kategorie "mittelschwer bis schwer") und "Nicht-Trauma-Gruppe" (alle Kategorien höchstens "leicht bis mittelschwer"; s. 2.3.3.1).

Gender-Unterschiede werden in der vorliegenden Arbeit lediglich deskriptiv erwähnt, da auf Grund der kleinen Fallzahl sowie der ungleichen Verteilung von weiblichen und männlichen Studienteilnehmern statistischen Berechnungen wenig bis keine Aussagekraft zukäme.

2.2. Konzeptualisierung der Merkmalsbereiche

2.2.1. Soziodemografische Daten und Charakteristika der Alkoholabhängigkeit

Zur Beschreibung und Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs wurden zunächst soziodemografische Daten erhoben. Hierzu zählten Geschlecht, Alter, Familienstand, Kinder, Wohnsituation, Ausbildung und Erwerbssituation.

Anschließend wurden, um den Schweregrad der Alkoholabhängigkeit der Probanden zu erfassen, Daten zu Trinkgewohnheiten und -menge, der Dauer der Abhängigkeitserkrankung sowie alkoholbezogenen Problemen erhoben.

2.2.2. Psychopathologie

Im Verlauf des Alkoholentzuges wurden zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten anhand von Selbstratings und Fragebogen die generelle Angstbereitschaft sowie die Zustandsangst erfasst. Weiter wurde sowohl das Vorhandensein als auch ggf. die Ausprägung einer Depression überprüft.

Zur weiteren Charakterisierung der Stichprobe und um die Ausschlussdiagnose einer Psychose stellen zu können, wurde eine umfassendere Erhebung von Achse-I- und Achse-II-Störungen nach DSM-IV durchgeführt.

2.2.3. Traumaanamnese

Um interpersonale Traumatisierungen im Kindesalter in den Bereichen körperliche Misshandlung, sexueller oder emotionaler Missbrauch sowie emotionale Vernachlässigung bei den teilnehmenden Patienten zu erheben und eine Einteilung in Schweregrade vornehmen zu können, erfolgte eine dimensionale Traumaanamnese in den genannten Bereichen. Traumatisierungen im späteren Leben wurden bei der Erhebung posttraumatischer Symptome miterfasst.

2.2.4. Neuroendokrinologische Parameter

Der β -Endorphin-Plasmaspiegel, als möglicher neurobiologischer Marker sowohl von frühen Traumatisierungen als auch von Symptomen von Depression und Angst, wurde während des akuten Alkoholentzuges an Tag 2 (t0) und nach 14-tägiger Abstinenz (t1) erfasst.

2.3. Operationalisierungen

2.3.1. Soziodemografische Daten und Charakteristika der Alkoholabhängigkeit

2.3.1.1. Soziodemografischer Bogen

Der Fragebogen, der zu Beginn des strukturierten Interviews von dem Probanden in Anwesenheit des Interviewers ausgefüllt wurde, enthält 14 Fragen zur Person und zur allgemeinen Lebenssituation. Erfragt werden genauer: Informationen zu

Geschlecht, Alter, Familienstand, Kindern, Wohnsituation, Ausbildung und Erwerbssituation des Probanden.

2.3.1.2. Fragebogen zum Verlauf von alkoholbezogenen Problemen

Der Fragebogen zum Verlauf von alkoholbezogenen Problemen ist ein aus 16 Items bestehendes Instrument, welches das Alter des Patienten erfragt, zu dem bei ihm erstmalig eine im Zusammenhang mit Alkohol stehende Problematik auftrat. Dabei werden alle Symptome einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV einzeln abgefragt. Selbstverständlich lässt der Fragebogen auch die Möglichkeit zu, dass nie eine solche Problematik aufgetreten ist (Driessen et al. 2006).

2.3.1.3. EuropASI (European Addiction Severity Index, deutsche Version)

Die deutsche Version des EuropASI (Gsellhofer et al. 1998) wurde im Rahmen des strukturierten Interviews mit den Patienten von einer geschulten Interviewerin angewandt.

Der EuropASI basiert auf einem relativ kurzen semi-standardisierten Interview in sieben Abschnitten zur Erfassung von Informationen aus Lebensbereichen, die in Zusammenhang mit der Substanzabhängigkeit stehen (Fureman et al. 1994). Er erfasst den Schweregrad einer eventuellen Problematik in den Bereichen körperlicher Zustand, Arbeits- und Unterhaltssituation, Alkohol- und Drogengebrauch sowie rechtliche Probleme, familiärer Hintergrund beziehungsweise soziale Beziehungen und psychischer Status (Schmidt et al. 2007). Der Patient beurteilt selbst das Ausmaß seiner Probleme sowie den Bedarf an Hilfe in den verschiedenen Bereichen. Dabei wird eine 5-Punkte-Skala (0-4) zur Erfassung der Schweregrade und des Behandlungsbedarfs der Probleme für die Patienten verwendet. Die Interviewerin erstellt im Anschluss an das strukturierte Interview ein Profil der Problemausprägung anhand einer Zahlenkodierung: 0-1 (kein Problem), 2-3 (leichtes Problem, Behandlung möglicherweise nicht notwendig), 4-5 (mittleres Problem, Behandlung empfohlen), 6-7 (beträchtliches Problem, Behandlung notwendig), 8-9 (extremes Problem, Behandlung absolut erforderlich). Dieses Schweregrad-Rating erfolgt in zwei Stufen, wobei zunächst nur die objektiven Patientenangaben aus den Fragen des Problembereichs unter besonderer Beachtung der kritischen Items berücksichtigt werden und so ein vorläufiger Wertebereich der Rating-Stufe festgelegt wird. Im zweiten Schritt wird mit Hilfe der subjektiven Angaben des Patienten (Patienten-Rating; wie wichtig sieht der Patient selbst eine Behandlung an)

das endgültige Schweregrad-Rating durchgeführt, so dass die erste Einschätzung entsprechend angepasst werden kann. Hierbei gilt: Wird im ersten Schritt durch die Betrachtung der objektiven Patientenaussagen ein bestimmter Behandlungsbedarf festgestellt und der Patient schätzt das Problem nicht als schwerwiegend ein, soll eine niedrigere Rating-Stufe gewählt werden. Sieht der Patient das Problem als schwerwiegend an und hält eine Behandlung für wichtig, soll das höhere Rating gewählt werden (Gsellhofer et al. 1998).

2.3.2. Psychopathologie

2.3.2.1. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV (SCID I / II)

Im Rahmen des strukturierten Interviews wurden durch eine geschulte Interviewerin die Sektionen A – H des SCID I (Wittchen et al. 1997a) sowie der SCID II (Fydrich et al. 1997) bearbeitet und im Anschluss an das Interview bewertet. Der Patienten-Fragebogen des SCID II wurde gemäß des Manuals am Vortag von den Probanden ausgefüllt (Fydrich et al. 1997). Das SCID ist ein semi-strukturiertes Interview zur Erfassung, Klassifizierung und Diagnostik psychischer Störungen und Syndrome gemäß Achse I und II des DSM-IV (APA 1994) und ermöglicht dem Interviewer eine schnelle und valide Diagnosenstellung (Lobbestael et al. 2011). Erstmals wurde seine Reliabilität durch das Biometric Research Department getestet (1985), damals noch basierend auf den Diagnosekriterien des 1983 entwickelten DSM III (Segal et al. 1994). 1996 erschien die heute noch aktuelle Version nach DSM IV (Wittchen et al. 1997b).

SCID I: Achse I

Das SCID I dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen, wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden (Wittchen et al. 1997a). Zudem gibt es Kodierungsmöglichkeiten für die Beurteilung von Achse III (körperliche Störungen) und Achse V (psychosoziales Funktionsniveau), wobei alle Diagnosen im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf erfolgen. Das SCID I beurteilt auf der Achse I folgende Diagnosen nach DSM-IV: affektive Störungen, psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen (Wittchen et al. 1997a).

SCID II: Achse II - Persönlichkeitsstörungen (PS)

Das SCID II ist ein Verfahren zur Diagnostik der zehn auf Achse II sowie der zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen (PS). Dieses sind: selbstunsichere PS, dependente PS, zwanghafte PS, negativistische PS, depressive PS, paranoide PS, schizotypische PS, schizoide PS, histrionische PS, narzisstische PS, Borderline PS und antisoziale PS. Das SCID II basiert auf einem semistrukturierten Interview im zweistufigen Verfahren (Fydrich et al. 1997). Zum einen muss der Patient einen Fragebogen ausfüllen, der die Kriterien des DSM-IV abfragt und entsprechende Screening-Merkmale der zwölf Persönlichkeitsstörungen erfasst. Zum anderen wird der Patient nachfolgend von einem Interviewer befragt (Stufe 2). Hier müssen dann nur noch die Items mit dem Patienten anhand des Manuals durchgegangen werden, für die im Fragebogen eine Ja-Antwort gegeben wurde. Dies ermöglicht eine vergleichsweise kurze Durchführungszeit (Maffei et al. 1997). Wegen seiner sehr allgemein formulierten Items wird dem Fragebogen eine hohe Sensitivität zugeschrieben. Er ist daher alleine nicht als zuverlässiges Diagnostikum anzusehen, sondern seine Ergebnisse müssen mittels der Fragen des Interviews und der jeweiligen diagnostischen Kriterien überprüft werden (Lobbestael et al. 2011). Die Fragen des SCID II beziehen sich auf den Zeitraum der letzten fünf bis zehn Jahre. Jeder Form der Persönlichkeitsstörung ist eine bestimmte Anzahl von Items zugeordnet, die bei positiver Beantwortung einer Frage einen Zähler-Punkt ergeben. Beim Erreichen oder Überschreiten des cut-off scores (Schwellenwert) des jeweiligen Abschnittes kann eine entsprechende Persönlichkeitsstörung diagnostiziert werden (Fydrich & Wittchen 1997).

2.3.2.2. Beck Depression Inventory (BDI)

Die deutsche Ausgabe des Beck Depression Inventory (Hautzinger et al. 1993) ist ebenso wie das amerikanische Original von Aaron T. Beck (Beck & Steer 1987) ein 21 Items langes Selbstrating zur Erfassung von depressiver Symptomatik. Der Fragebogen wurde im Anschluss an die Blutentnahmen an Tag 2 (t0) und Tag 14 (t1) von den Patienten ausgefüllt. In seiner Instruktion erlaubt der Fragebogen ausdrücklich Mehrfachantworten. Der BDI erfragt das Zutreffen vorgegebener Aussagen (Multiple-Choice-Verfahren) bezogen auf den Zeitraum der letzten Woche, inklusive des Tages des Ausfüllens des Bogens. Jedes der 21 Items kann einen Wert von 0 bis 3 annehmen, so dass ein Summenwert zwischen 0 und 63 möglich ist.

BDI-Summenwerte von unter 11 werden als unauffällig, solche zwischen 11 und 17 als Zeichen milder bis mäßiger Ausprägung depressiver Symptome und solche über 18 Punkten als klinisch relevante Werte gewertet (Hautzinger 1991). Wie Hautzinger zu recht anmerkt, reichen auf Selbstauskünften basierende BDI-Summenwerte aber nicht aus, um die Diagnose einer Depression zu stellen. Der entsprechende Diagnoseverdacht wurde daher später im Rahmen des strukturierten Interviews anhand des SCID I validiert.

2.3.2.3. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Das State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al. 1983) ist ein in der psychiatrischen Forschung international anerkanntes Selbstratinginstrument zur Erfassung der Zustandsangst (state; Items 1-20) und generellen Angstbereitschaft (Angst als Eigenschaft; trait, Items 21-40). Der Unterschied zwischen der Zustandsangst ("jetzt, in diesem Moment") und der generellen Angstbereitschaft ("wie man sich im Allgemeinen fühlt") ist bei der Anwendung gegenüber dem Probanden besonders zu betonen. Auf der State-Skala finden sich jeweils zehn Items in Richtung der Angst – also positive Items – und zehn in Richtung Angstfreiheit – also negative Items. Die vierstufige Skala gibt Intensitätsangaben von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) zur Beantwortung vor. Die Trait-Skala besteht aus 13 positiven und sieben negativen Items. Die ebenfalls vierstufige Skala reicht von 1 (fast nie) bis 4 (fast immer). Die Summenwerte der Skalen werden zunächst getrennt voneinander errechnet, indem die Itemwerte der jeweiligen Skalen separat addiert werden. Die Spannweite reicht somit von 20, was dem Nichtvorhandensein von Angst entspricht, bis 80, was eine maximale Angstintensität bedeutet. Während die Retest-Reliabilität der Trait-Skala hoch im Sinne der Konzeption als überdauerndes Merkmal ist, weist die State-Skala im Sinne ihrer Konzeption als instabiles fluktuierendes Merkmal niedrige Retest-Reliabilitäten auf (Laux et al. 1982).

Der Fragebogen wurde von den Patienten im Anschluss an die Blutentnahmen an t0 und t1 nach erfolgter Anleitung eigenständig vervollständigt.

2.3.3. Traumaanamnese

2.3.3.1. Childhood Trauma Questionaire (CTQ)

Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (Bernstein & Fink 1998, Wulff 2006) ist ein 35 Items umfassendes Selbstrating zur quantitativen retrospektiven Erfassung von physischem, sexuellem und emotionalem Missbrauch physischer und psychischer Vernachlässigung im Kindesalter. strukturierte Interview wird unter Anwesenheit des Interviewers nach erfolgter Anleitung von dem Probanden eigenhändig ausgefüllt. 28 Items sind hierbei anhand einer Skala von 1 bis 5 (1: trifft überhaupt nicht auf mich zu, 2: trifft sehr selten auf mich zu, 3: trifft einige Male auf mich zu, 4: trifft häufig auf mich zu, 5: trifft sehr häufig auf mich zu) zu beantworten. Hierdurch ist eine quantitative Aussage bezüglich des Schweregrades der frühen Traumatisierung möglich. Es werden hier jeweils fünf allgemein gehaltene Fragen zu einem Bereich gestellt, drei weitere Fragen repräsentieren die Verleugnungs- bzw. Verharmlosungsskala (Minimization/ denial Scale). Diese drei Fragen gehen nicht in die Auswertung der traumatischen Erfahrungen mit ein sondern sollen den Aussagewert der anderen Antworten überprüfen. Weitere sieben Items erfragen den zeitlichen Rahmen (erstes bis 20. Lebensjahr), in dem der physische, sexuelle und/oder emotionale Missbrauch stattgefunden hat. Es ergeben sich durch das nach Traumabereichen getrennte Addieren der Antworten fünf Scores mit einem Minimum von fünf und einem Maximum von 25 Punkten, wobei ein hoher Punktewert eine schwerwiegendere Traumatisierung anzeigt. Zu jeder Form der Traumatisierung gibt es cut-off scores, mit Hilfe derer das Ausmaß der Traumatisierung beurteilt werden kann (Bernstein & Fink 1998). Es ergeben sich vier verschiedene Schweregrade: 0 = keine bis leichte, 1 = leichte bis mittelschwere, 2 = mittelschwere bis schwere, 3 = schwere bis extreme Traumatisierung. Gemäß Wingenfeld et al. ist die deutsche Version des CTQ bezüglich der psychometrischen Eigenschaften dem amerikanischen Original gleichgestellt (Wingenfeld et al. 2010). Nach Paivio et al. weisen von den fünf Faktoren (emotionaler, physischer und sexueller Missbrauch sowie emotionale und physische Vernachlässigung) alle bis auf jenen der physischen Vernachlässigung eine gute Test-Retest-Reliabilität sowie interne Konsistenz auf (Paivio & Cramer 2004). Insgesamt bewerten Paivio et al. den CTQ als valides Instrument zur Erfassung von Missbrauch und Vernachlässigung.

In der vorliegenden Studie wurden diejenigen Patienten als traumatisiert eingestuft und somit der Trauma-Gruppe zugeordnet, die in mindestens einer der Subskalen des CTQ das Ausmaß "mittelschwer bis schwer" oder "schwer bis extrem" erreichten.

2.3.3.2. Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS)

Die Posttraumatic Diagnostic Scale ist ein valides und verlässliches Instrument zur Erfassung von posttraumatischen Symptomen, und das sowohl in der englischen (Foa et al. 1997) als auch in der deutschen Version (Griesel et al. 2006). Erarbeitet wurde die deutsche Übersetzung von Ehlers et al. (1996). Mittels Selbstrating erfasst die PDS nicht nur das Vorhandensein, sondern auch den Schweregrad aller PTSD-Symptome nach DSM-IV. Sie zeigt neben einer hohen Test-Retest-Reliabilität auch eine hohe diagnostische Übereinstimmung mit dem SCID sowie eine gute Sensitivität und Spezifität, wodurch sie zu einem gängigen Instrument in klinischen und in Forschungs-Settings geworden ist (Foa et al. 1997). Die PDS besteht aus vier Abschnitten. Der erste fragt die für eine PTSD qualifizierenden traumatischen Ereignisse ab. Mehrfachantworten und zusätzliche Angaben sind hier möglich. Bei Mehrfachantworten soll der Proband sich im Folgenden dann allerdings je auf das von ihm am schlimmsten empfundene Erlebnis konzentrieren. Im zweiten Teil werden der zeitliche Rahmen und die Art der persönlichen Bedrohung erfragt. Im dritten Teil werden das Vorhandensein sowie der Schweregrad der PTSD-Symptome ermittelt. Und im vierten schließlich geht es um den Einfluss der PTSD-Symptome auf die einzelnen Lebensbereiche. Der Proband füllte im Rahmen des strukturierten Interviews diesen Fragebogen nach erfolgter Anleitung im Beisein des Interviewers selbstständig aus. Die Auswertung erfolgte primär auf der Basis der Symptomfragen, wobei durch Aufaddieren der einzelnen Scores sogenannte Subskalenscores für Wiedererleben, Vermeidung und Hyperarousal errechnet werden können. Der Gesamtscore errechnet sich aus den einzelnen Itemscores und gibt so ein Maß für den Schweregrad der posttraumatischen Symptomatik an. Die Probanden mit sowohl traumatischem Erlebnis als auch posttraumatischen Symptomen wurden später in der Auswertung der PTSD-Gruppe zugeordnet. Ein unterer cut-off score wurde hierbei nicht gewählt.

2.3.4. Neuroendokrinologische Parameter

2.3.4.1. Blutprobengewinnung

Unter Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus der HPA-Achse wurde allen teilnehmenden Probanden an Tag 2 (t0) sowie Tag 14 (t1) zwischen 8.00 und 9.00 Uhr venöses Blut in drei gekühlte, vorab mit der Patienten-ID beschriftete EDTA-Monovetten à 9ml entnommen und binnen 30 Minuten bei 4000Upm und 4°C zehn Minuten lang zentrifugiert. Im Rahmen der Studie wurden aus den Proben die β-Endorphin-, ACTH- sowie Cortisol-Plasmaspiegel bestimmt, wobei in dieser Arbeit nur die Auswertung der β-Endorphin-Plasmaspiegel Berücksichtigung findet. Zwischen dem Zeitpunkt der Abnahme und dem Zentrifugieren wurden die Proben in einem Eisbad im Kühlschrank verwahrt, um dem Zerfall des ACTH entgegenzuwirken. Nach dem Zentrifugieren wurden die Proben abgesert, wobei ein blaues Eppendorfgefäß à 2ml zur Bestimmung des ACTH-Wertes, ein gelbes Eppendorfgefäß à 2ml zur Bestimmung des Cortisol-Wertes und drei Plasmaröhrchen à 3ml zur Bestimmung des β-Endorphin-Spiegels (eins) sowie zur Reserve (zwei) abgefüllt wurden. Hierdurch konnte trotz der zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Bestimmungen der jeweiligen Plasmaspiegel von ACTH, Cortisol und β-Endorphin ein mehrfaches Auftauen der Proben vermieden werden. Alle Gefäße wurden vorab mit der Patienten-ID beschriftet und gemeinsam in einer ebenfalls mit der Patienten-ID beschrifteten Aufbewahrungstüte bei -80°C bis zur Durchführung der einzelnen Tests verwahrt. Die Messungen des β-Endorphin-Plasmaspiegels der Probandenblutproben wurden via Radioimmunassays (RIA) von einer qualifizierten MTA des Labors für biologische Psychiatrie des UKE entsprechend der Herstelleranweisungen durchgeführt. Alle Standards und Proben wurden stets zur Qualitätssicherung in doppelter Ausführung gemessen.

2.3.4.2. Verwendete Materialien und Geräte

Zur Bestimmung von β -Endorphin im Probandenplasma wurde folgender Test-Kid verwendet:

IBL Hamburg: β-Endorphin RIA; Kat.-Nr.: MI 110 21

Es wurden folgende Geräte verwendet:

Riastar γ-Strahlungscounter, Firma Packard inkl. Drucker und Bildschirm

- Supelclean Solid Phase Extraction Tube, Firma Supelco
- Wasserbad, Firma Eson Wesarg
- Kühlzentrifuge 4K15, Firma Sigma
- Researchpipetten, Firma Eppendorf
- Combi-Tipps, Firma Eppendorf
- Tiefkühltruhen -20°C und -80°C, Kühlschrank 5°C
- EDTA-Monovetten à 9ml, Plasmaröhrchen à 3ml, Eppendorfgefäße à 2ml
- Blutentnahmebesteck

2.3.4.3. Der Radioimmunassay

Das Grundprinzip eines Radioimmunassays ist die Antikörper-Antigen-Bindung. Um das Antigen zu quantifizieren, lässt man das radioaktive und das nicht-radioaktive Antigen um die Bindungsstellen des Antikörpers konkurrieren. Je mehr nicht-radioaktives Antigen der Probe zugeführt wird, umso weniger radioaktives Antigen wird von dem Antikörper gebunden. Diese radioaktiven Antigene werden dann später ausgewaschen, so dass die gemessene Radioaktivität der Antikörper-Antigen-Bindung reziprok zu der Menge des zu quantifizierenden Antigens ist, sich mittels dieser also jene bestimmen lässt (Buddecke 1978).

Bevor die Plasmakonzentration von β -Endorphin mittels RIA bestimmt werden konnte, musste zur Probenvorbereitung eine Plasmaextraktion durchgeführt werden. Durch diese Extraktion konnte die Plasmakonzentration von β -Endorphin um den Faktor zehn gesteigert werden, was die Messung mittels RIA erst ermöglichte. Gemäß der Herstellerhinweise der Firma IBL zum Test β -Endorphin RIA Kat.-Nr. MI 110 21 wurden die Proben aufgetaut und mittels Supelclean Solid Phase Extraction Tube, Firma Supelco, extrahiert, dann eluiert und schließlich im Vakuum zur Trocknung eingedampft. Anschließend wurde das Eluat in 300 μ l Diluent aufgelöst, vorgetextet und 30 Minuten bis zum Beginn des Assays ruhen gelassen. Entsprechend der Arbeitsanleitung wurde dann der RIA durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen kompetitiven RIA mit Verwendung eines Antiserums gegen β -Endorphin-Albumin. Das in Standards und Proben enthaltene β -Endorphin

konkurriert hierbei mit 125I-beladenem β-Endorphin um eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen am Antikörper. 125I-β-Endorphin bindet sich im umgekehrten Verhältnis zur Konzentration von β-Endorphin der Standards und Proben an den Antikörper. Die lediglich geringe Kreuzreaktivität mit β-Lipotropin wird durch die Spezifität des Antiserums für die N-terminale Region des β-Endorphins gewährleistet. Durch Anwendung der Doppel-Antikörper-Technik und Polyethylen-Glykol-Zugabe wird Antikörper gebundenes 125I-β-Endorphin von freiem β-Endorphin getrennt. Anschließend wird die Radioaktivität des Präzipitates gemessen. Es besteht keine Kreuzreaktivität zu ACTH. Die Ergebnisse wurden in die Einheit pg/ml umgerechnet. Sensitivität: Die untere Nachweisgrenze des Tests, definiert als die zweifache Standardabweichung des Nullstandards, beträgt 3pmol/l oder 10pg/ml mit einer Wiederfindung von 70%. Der Referenzwert ist definiert als die 95%-Perzentile (IBL, Hamburg: MI 110 21).

2.4. Stichprobenansatz und Vorgehen bei der Datenerhebung

Untersucht wurden Patienten, die im Zeitraum vom 26.07.2006 bis zum 25.07.2008 konsekutiv auf der Suchtstation der psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) aufgenommen wurden.

2.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV
- Alter: 18 bis 65 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Komorbider Drogenkonsum oder weitere Suchterkrankungen (ICD10 F11-F19), mittels Drogenscreening und EuropASI ermittelt
- Psychotische Erkrankungen
- Psychotrope Medikationen (Ausnahme: regelmäßige Einnahme von Antidepressiva, Zeitraum > 6 Monate)
- Einnahme sonstiger Medikamente, wie orale Cortisontherapie, Neuroleptika

- Suizidalität
- Kognitive Einschränkungen oder klinisch erkennbare Gedächtnisstörungen, die eine vollständige und korrekte Beantwortung der Fragebögen unmöglich machen würden
- Schwerwiegende somatische Erkrankungen, die eine Teilnahme unmöglich/ unzumutbar machen würden

Alle Patienten durften höchstens einmal an der Studie teilnehmen, auch wenn sie in dem Zeitraum der Durchführung der Studie mehrfach auf der Station aufgenommen wurden. Das Einhalten der Ausschlusskriterien wurde sowohl anamnestisch als auch über die Patientenakten sowie via Rücksprache mit dem behandelnden Stationsarzt sichergestellt. In der stationären Aufnahmeroutine war ein Urintest auf Gebrauch illegaler Drogen standardmäßig inkludiert, der bei positivem Ergebnis rechtsmedizinisch validiert und in der Patientenakte schriftlich festgehalten wurde.

2.4.2. Ethikkommission und Einverständniserklärung

Eine Genehmigung der Studie seitens der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg lag vor Beginn der Forschungsarbeiten vor. Jeder potenzielle Teilnehmer wurde am Morgen des zweiten Tages nach Aufnahme mündlich und schriftlich über die Durchführung der Studie sowie deren Inhalte aufgeklärt. Die vom Patienten im Falle der Zustimmung signierte Einverständniserklärung wurde getrennt von allen Fragebögen aufbewahrt. Zur Pseudonymisierung bekam jeder in die Studie aufgenommene Patient eine eindeutige ID-Nummer, die aber keinerlei Rückschluss auf die Person ermöglichte. Die Entschlüsselung dieser ID-Nummern war nur den Durchführenden dieser Studie möglich. Alle im Rahmen der Forschungsarbeiten erhobenen Patientendaten wurden stets mit der ID-Nummer, nie mit dem Namen des Patienten versehen und unter räumlichem Verschluss bewahrt, so dass die Anonymität der Teilnehmenden und ihrer Daten sicher gewährleistet werden konnte. Seit Abschluss der Studie werden die Unterlagen weiterhin unter Verschluss gehalten. Ein Rückschluss auf persönliche Daten ist nach wie vor nicht möglich.

2.5. Vorgehen bei der Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Zunächst wurden im Anschluss an die Blutabnahmen (t0, t1) sowohl die Selbstratings durch die Patienten als auch die interviewenden Fragebögen durch die geschulten Mitarbeiterinnen vervollständigt. Das strukturierte Interview fand frühestens am 15. Tag nach Aufnahme statt, um die Ergebnisse der Blutuntersuchungen nicht durch möglicherweise vom Interview ausgelösten Stress zu beeinflussen. Der Termin wurde überdies individuell mit den Probanden sowie unter Absprache mit den behandelnden Arzten vereinbart, um in den Stationsablauf und die Behandlung des Patienten nicht einzugreifen. Die Interviews fanden in einem One-to-one-Setting statt, in einer für den Teilnehmenden angenehmen und bekannten Atmosphäre. Durchgeführt wurden sie von einer geschulten Mitarbeiterin. Auf Grund der Länge der Interviews wurden Pausen entsprechend der Wünsche und Bedürfnisse der Patienten vereinbart und eingehalten. Die neuroendokrinologische Untersuchung umfasste außer der in dieser Arbeit berücksichtigten Bestimmung von BE im Patientenplasma auch die Bestimmung von ACTH und Cortisol. Des Weiteren wurde ein in diese Arbeit nicht einbezogener Dexametasonhemmtest von Tag 14 (t1) auf Tag 15 (t2) durchgeführt. Im Anschluss an die Blutabnahmen wurden zudem folgende, in der Analyse nicht berücksichtige Fragebögen und Selbstratings angewandt: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADR), Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA), Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS). Im Rahmen des strukturierten Interviews wurden außer den in dieser Analyse berücksichtigten Instrumenten noch folgende Fragebögen eingesetzt: Brief Symptom Inventory (BSI), Structured Trauma Interview (STI). Die Auswertung des Interviews wurde durch die jeweils interviewende Mitarbeiterin direkt im Anschluss an das Gespräch vorgenommen.

2.6. Analyseverfahren

Zunächst erfolgte die Untersuchung, sich Patienten ob mit und ohne posttraumatische Symptome bezüglich der ßE-Spiegel zu t0 und t1 unterschieden. Hierfür wurden anhand der PDS die untersuchten Patienten in eine Gruppe mit (Trauma-und-PDS-Summenscore > 0: "PTSD-Gruppe") und eine ohne posttraumatische Symptomatik (kein Trauma oder Trauma-und-PDS-Summenscore = 0; "Nicht-PTSD-Gruppe") unterteilt, um zwei zu vergleichende Gruppen zu generieren. Dabei wurde kein unterer cut-off score der PDS gewählt, um trotz der relativ geringen Stichprobengröße von n = 26 eine spätere Stratifizierung in "PTSD" und "Nicht-PTSD" zu ermöglichen (s.u.). Dieses Vorgehen erschien auch insofern sinnvoll, als bei Patienten mit Suchterkrankungen eine deutlich erniedrigte Sensitivität von PTSD-Selbstrating-Instrumenten gezeigt wurde (Harrington & Newman 2007, Rash et al. 2008). Anhand des Wilcoxon-Tests wurde dann überprüft, ob sich beide Gruppen in Bezug auf die β -Endorphin-Plasmaspiegel zu t0 und t1 unterschieden, um so den Einfluss posttraumatischer Symptome sowie des Stressors Alkoholentzug auf den neuroendokrinen Parameter β E zu zeigen.

Anschließend erfolgte anhand des CTQ eine Dichotomisierung der Stichprobe in eine "Traumagruppe" (mindestens eine Kategorie des CTQ "mittelschwer bis schwer") und eine "Nicht-Traumagruppe". Diese Gruppeneinteilung wurde genutzt, um Zusammenhänge zwischen PTSD-Symptomatik und β -Endorphinspiegel nach Stratifizierung für frühe Traumatisierungen zu untersuchen und so differenzielle Effekte aufzudecken.

Für alle statistischen Auswertungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von p < 0,05 festgestellt. Die Rechnungen wurden mit SPSS 13.0 für Mac durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Art der Ergebnisdarstellung

Für die vorliegende Analyse lagen von 26 Patienten (n = 26) vollständige Daten vor (Fragebögen, Selbstratings, Interview, laborchemische Daten). Die Stichprobe wurde dabei insbesondere durch das Fehlen von β-Endorphin-Werten limitiert. Grund dafür war, dass die für die Bestimmung notwendigen Kits (vgl. 2.3.4.2) zeitweise nicht geliefert werden konnten. Es ist also von stichprobenneutralen Ausfällen auszugehen. Im folgenden Kapitel wird die Stichprobe zunächst beschrieben, um anschließend die Ergebnisse der einzelnen Merkmalsbereiche darzustellen. Die Gliederung folgt hierbei dem Abschnitt 2.2 "Konzeptualisierung der Merkmalsbereiche".

3.1.1. Soziodemographische Daten der Stichprobe

Die Auswertung der soziodemographischen Daten erfolgte anhand des Soziodemographie-Bogens und des EuropASI. Die Stichprobe bestand zu 73,1% aus männlichen Teilnehmern. Das mittlere Alter der Teilnehmenden betrug 44,54 (SD = 7,45) Jahre. Siehe hierzu auch Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1: Geschlechterverteilung

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	19	73,1
Weiblich	7	26,9
Gesamt	26	100,0

Tabelle 2: Alter der Teilnehmenden in Jahren

Mittelwert	44,5
Standardabweichung	7,5
Minimum	29
Maximum	57
	1

Von den Probanden hatten die meisten (46,2%) als höchsten Schulabschluss einen Hauptschulabschluss, 15,4% konnten ein abgeschlossenes Hochschulstudium vorweisen. Nur ein Proband hatte gar keinen Schulabschluss (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Häufigkeit der jeweiligen Schulabschlüsse

	Häufigkeit	Prozent
Keinen	1	3,8
Hauptschule	12	46,2
Mittlere Reife	4	15,4
Abitur/ Fachabitur	5	19,2
Hochschulabschluss	4	15,4
Gesamt	26	100,0

Mehr als zwei Drittel der Probanden (69,2%) hatten eine abgeschlossene Berufsausbildung, 57,7% waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung arbeitslos. Weitere 23,1% arbeiteten ganztags. Das monatliche Nettoeinkommen lag bei 61,5% unter 1.000€ (siehe hierzu Tabellen 4-6).

Tabelle 4: Abgeschlossene Berufsausbildung

	Häufigkeit	Prozent
Ja	18	69,2
Nein	8	30,8
Gesamt	26	100,0

Tabelle 5: Erwerbssituation

	Häufigkeit	Prozent
Ganztags tätig	6	23,1
Regelmäßig Teilzeit	2	7,7
Rentner/ Frührentner	3	11,5
Arbeitslos	15	57,7
Gesamt	26	100,0

Tabelle 6: Monatliches Nettoeinkommen

	Häufigkeit	Prozent
Bis 500€	7	26,9
500€ - 1.000€	9	34,6
1.000€ - 1.500€	3	11,5
2.000€ - 2.500€	3	11,5
2.500€ - 3.000€	3	11,5
> 3.000€	1	3,8
Gesamt	26	100,0

Von den Teilnehmenden gaben 38,5% an ledig zu sein, 30,8% waren geschieden. 46,2% der Probanden lebten alleine in der eigenen Wohnung (siehe hierzu Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7: Familienstand

	Häufigkeit	Prozent
Verheiratet	5	19,2
Wieder verheiratet	1	3,8
Verwitwet	1	3,8
Getrennt lebend	1	3,8
Geschieden	8	30,8
Ledig	10	38,5
Gesamt	26	100,0

Tabelle 8: Wohnsituation

	Häufigkeit	Prozent
Mit Partner und Kindern	3	11,5
Mit Partner allein	4	15,4
Mit Familienangehörigen	1	3,8
Mit Freunden/ WG	4	15,4
Allein in eigener Wohnung	12	46,2
In einer Einrichtung	1	3,8
Wohnungslos/ obdachlos	1	3,8
Gesamt	26	100,0

3.1.2. Suchtspezifische Informationen zur Stichprobe

Die Auswertung der suchtspezifischen Informationen erfolgte anhand des "Fragebogen zum Verlauf alkoholbezogener Probleme", des EuropASI, der Sektion E des SCID I sowie der Studien-Checkliste.

Alle Probanden erfüllten bei Aufnahme in die Studie die Diagnosekriterien für eine Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-IV. Die Probanden konsumierten im Mittel seit 26,1 (SD = 7,7) Jahren regelmäßig Alkohol. Die tägliche Alkoholmenge in Gramm und das Alter bei Beginn des regelmäßigen Gebrauchs variierten ebenso stark wie die bisher stattgefundenen stationären Entzugsbehandlungen, die längste abstinente Phase in Monaten und die Anzahl der Entzugsdelirien (s. Tabelle 9 und 10). Zum deskriptiven Vergleich der einzelnen Merkmale zwischen Männern und Frauen siehe Tabelle 11 und 12.

Tabelle 9: Jahre des Alkoholgebrauchs, Alter bei Beginn, tägliche Alkoholmenge und Häufigkeit eines Delirs

	Alkohol: Jahre des Gebrauchs insgesamt	Alter bei Beginn: regelmäßiger Konsum	Tägliche Alkoholmenge in g	Wie oft Alkohol-Delir gehabt?
Mittelwert	26,1	22,0	254,8	1,0
Standardabweichung	7,7	8,2	142,7	2,1
Minimum	10,0	13,0	56,0	0,0
Maximum	40,0	46,0	590,0	7,0

Tabelle 10: Anzahl stationärer Entgiftungen und längste Abstinenzzeit

	Anzahl stationärer Entgiftungen	Längste Abstinenzzeit (in Monaten)
Mittelwert	2,7	13,2
Standardabweichung	2,7	27,3
Minimum	0,0	0,0
Maximum	10	120

Tabelle 11: Vergleich von Jahren des Alkoholgebrauchs, Alter bei Beginn, der täglichen Alkoholmenge und Häufigkeit eines Delirs zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmern

		Alkohol: Jahre des Gebrauchs insgesamt	Alter bei Beginn: regelmäßiger Konsum	Tägliche Alkoholmen ge in g	Wie oft Alkohol-Delir gehabt?
Mittelwert	Weiblich	27,4	28,9	129,3	0,0
	Männlich	25,6	19,5	308,6	1,3
Standardabweichung	Weiblich	10,5	7,1	57,7	0,0
Standardabweichung	Männlich	6,7	7,3	134,5	2,3
Minimum	Weiblich	10,0	20,0	56,0	0,0
Milimitatii	Männlich	13,0	13,0	112,0	0,0
Maximum	Weiblich	40,0	40,0	232,0	0,0
IVIAAIIIIUIII	Männlich	37,0	46,0	590,0	7,0

Tabelle 12: Vergleich der Anzahl stationärer Entgiftungen und der längsten Abstinenzzeit zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmern

		Anzahl stationärer Entgiftungen	Längste Abstinenzzeit (in Monaten)
Mittelwert	Weiblich	1,6	2,7
	Männlich	3,2	17,3
Standardabweichung	Weiblich	1,5	6,8
	Männlich	3,0	31,2
Minimum	Weiblich	0,0	0,0
	Männlich	0,0	0,0
Maximum	Weiblich	4,0	18,0
	Männlich	10.0	120,0

3.1.3. Psychopathologie

3.1.3.1. Achse-I- und Achse-II-Störungen

Mit dem SCID I und II wurden die Studienteilnehmer auf das Vorliegen von psychiatrischen Komorbiditäten hin untersucht, außerdem wurde hiermit die Aufnahmediagnose der Alkoholabhängigkeit validiert. Alle Patienten erfüllten die Kriterien für eine aktuelle Alkoholabhängigkeit. Neben den Diagnosen Alkoholabhängigkeit und PTSD, Bereiche die gesondert betrachtet werden (siehe für suchtspezifische Informationen zur Stichprobe 3.1.2 und für Traumaanamnese und PTSD 3.1.4), konnten mittels des SCID I in den Bereichen depressive und Angst assoziierte Störungen die aus Tabelle 13 hervorgehenden Diagnosen ermittelt werden.

Tabelle 13: Achse-I-Störungen

	Derzeitige dysthyme Störung		Major- Depression		Spezifische Phobie		Panikstörung mit/ ohne Agoraphobie		Soziale Phobie	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Weiblich	6	1	5	2	6	1	5	2	7	0
Männlich	18	1	14	5	18	1	19	0	16	3
Gesamt	24	2	19	7	24	2	24	2	23	3

Außer den in Tabelle 13 aufgeführten Diagnosen konnten, mit Ausnahme der Abhängigkeitserkankungen und PTSD, die, wie erwähnt gesondert betrachtet werden, keine weitere Achse I- oder Achse II-Störungen bei diesem Patientenkollektiv festgestellt werden.

Die Auswertung der Sektion F des SCID I ergab, dass 14 der 26 Patienten ein Erlebnis hatten, dass dem DSM-IV-Kriterium A für PTSD entspricht und 12 hierbei intensive Angst, Hilflosigkeit oder Entsetzen verspürten. Zur deskriptiven Häufigkeitsverteilung zwischen Männern und Frauen siehe Tabelle 14.

Tabelle 14: Häufigkeit des Erfüllens des Kriteriums A der PTSD bei Männern und Frauen

Krite	Weiblich	Männlich	Gesamt	
Tatsächlicher Tod, schwere Verletzung oder Bedrohung	Sicher vorhanden und kriteriumsgemäß ausgeprägt	4	10	14
Intensive Angst, Hilflosigkeit oder Entsetzen	Nein/ nicht vorhanden	0	1	1
	Vorhanden, aber nicht kriteriumsgemäß ausgeprägt	0	1	1
	Sicher vorhanden und kriteriumsgemäß ausgeprägt	4	8	12
Gesamt		4	10	14

3.1.3.2. Depressivität zu beiden Untersuchungszeitpunkten (t0 und t1)

Zur Erfassung der Depressivität wurde im Anschluss an die Blutabnahmen zur Ermittlung der neuroendokrinologischen Parameter an Tag 2 (t0) und Tag 14 (t1) von allen Patienten der BDI vervollständigt. Die Auswertung des BDI-Gesamtscores ergab einen Mittelwert von M = 20.8 (SD = 9.5) an Tag 2 (t0), er lag also oberhalb des klinischen cut-off scores von 18, an Tag 14 (t1) lag der Mittelwert bei M = 11.8 (SD = 10.2), also darunter. Die Depressivität reduzierte sich demnach signifikant von t0 zu t1 (p = 0.0018). Siehe hierzu Tabellen 15, 16 und 17.

Tabelle 15: Depressivität zu beiden Untersuchungszeitpunkten (BDI total score)

	BDI total score t0	BDI total score t1
Mittelwert	20,8	11,8
Standardabweichung	9,5	10,2
Minimum	3,0	0,0
Maximum	40,0	36,0

Tabelle 16: Schwere der Depressivität (BDI-Score) zum Untersuchungszeitpunkt t0 nach Geschlecht

0	1	2	Gesamt
1	2	4	7
5	1	13	19
6	3	17	26
		5 1	1 2 4 5 1 13

Anmerkung: 0 = unauffällig, 1 = milde bis mäßige Ausprägung, 2 = klinisch relevante Ausprägung

Tabelle 17: Schwere der Depressivität (BDI-Score) zum Untersuchungszeitpunkt t1 nach Geschlecht

	0	1	2	Gesamt
Weiblich	3	1	3	7
Männlich	10	4	5	19
Gesamt	13	5	8	26

Anmerkung: 0 = unauffällig, 1 = milde bis mäßige Ausprägung, 2 = klinisch relevante Ausprägung

3.1.3.3. Ängstlichkeit zu beiden Untersuchungszeitpunkten (t0 und t1)

Der Fragebogen zum State-Trait Anxiety Index (STAI) wurde ebenfalls im Rahmen der Blutuntersuchungen von den Patienten an Tag 2 (t0) und Tag 14 (t1) nach Aufnahme selbstständig ausgefüllt. Die Befunde zu den Gesamtscores sowie zu den Subskalen "Zustandsangst" (state) und "generelle Angstbereitschaft" (trade) finden sich in Tabelle 18. Die Reduktion des Gesamtscores des STAI von t0 zu t1 ist signifikant (p = 0,008), wobei sie im Bereich Zustandsangst erwartungsgemäß deutlicher (p = 0,002) ausfiel als im Bereich der generellen Angstbereitschaft (p = 0,0388).

Tabelle 18: Zustandsangst (state) und generelle Angstbereitschaft (trait) zu beiden Untersuchungszeitpunkten (t0 und t1)

STAI-Scores	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
t0 State	36,0	65,0	51,3	8,3
t1 State	30,0	60,0	43,6	8,7
t0 Trait	31,0	72,0	52,2	10,3
t1 Trait	21,0	69,0	45,2	13,3
t0 Gesamt	72,0	137,0	103,5	17,2
t1 Gesamt	51,0	129,0	88,8	21,0

Anmerkung: n = 26

3.1.4. Traumaanamnese und PTSD

3.1.4.1. Frühe Traumatisierungen

Der Gesamtsummenscore des CTQ lag im Mittel bei M = 45,6 (SD = 13,6) Punkten, mit einem Minimum von 28 Punkten und einem Maximum von 73 Punkten. Die Ergebnisse der Subskalen sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Frühe Traumatisierung – Summenscore der Subskalen des CTQ

CTQ-Subskala	Mean (SD)
Sexueller Missbrauch	6,2 (3,1)
Körperliche Misshandlung	7,5 (4,0)
Körperliche Vernachlässigung	8,4 (3,6)
Emotionale Misshandlung	10,8 (5,5)
Emotionale Vernachlässigung	13,9 (4,9)

Als Maßstab für die Zuordnung der Probanden in eine Gruppe mit und eine ohne frühe Traumatisierungen dienten die klinischen Kategorien des CTQ (Tabelle 20).

Tabelle 20: Frühe Traumatisierung – klinische Kategorien des CTQ

	Kein Trauma bis leicht	Leicht bis mittelschwer	Mittelschwer bis schwer	Schwer bis extrem	
Emotionaler Missbrauch	14 (53,8%)	7 (26,9%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	
Sexueller Missbrauch	22 (84,6%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	2 (7,7%)	
Körperliche Misshandlung	13 (50,0%)	4 (15,4%)	5 (19,2%)	4 (15,4%)	
Emotionale Vernachlässigung	6 (22,1%)	12 (46,2%)	4 (15,4%)	4 (15,4%)	
Körperliche Vernachlässigung	12 (46,2%)	9 (34,6%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	

Die Betrachtung der klinischen Kategorien ergab, dass 20 der 26 Teilnehmer (77,9%) zumindest eine Form von emotionaler Vernachlässigung erfahren hatten, bei 15,4% war diese schwer bis extrem ausgeprägt. Körperliche Vernachlässigung betraf 53,8% der Patienten, in 11,5% der Fälle war diese schwer bis extrem. Opfer von schwerem bis extremen emotionalen Missbrauch waren drei Probanden (11,5%), hierunter zwei Frauen. Je ein männlicher und ein weiblicher Studienteilnehmer war Opfer von schwerem bis extremen sexuellen Missbrauch (7,7%). Unter den sieben teilnehmenden Patientinnen war dies der einzige Fall sexuellen Missbrauchs. 50% aller Teilnehmer hatten eine Art von körperlichem Missbrauch erlitten, wobei dieser bei vier Patienten (15,4%), zwei Frauen und zwei Männer, schwer bis extrem ausgeprägt war.

Zur "Trauma-Gruppe" wurden jene Patienten gezählt, die im CTQ in mindestens einer Kategorie von mittelschwer bis schweren oder extremen Formen von Missbrauch, Misshandlung oder Vernachlässigung berichteten (n = 17). Bei keinem Missbrauch oder aber leichten bis mittelschweren Formen von Missbrauch, Misshandlung oder Vernachlässigung erfolgte die Zuordnung zur "Nicht-Trauma-Gruppe" (n = 9). Diese Gruppeneinteilung wurde genutzt, um Zusammenhänge zwischen posttraumatischer Symptomatik und β -Endorphinspiegel nach Stratifizierung für frühe Traumatisierungen darzustellen (siehe hierzu auch 3.1.5.).

3.1.4.2. Lebenszeitprävalenz von Traumatisierungen

Die Häufigkeit der in der Erhebung zur Posttraumatic Diagnostik Scale (PDS) von den Probanden genannten jemals erlebten Traumatisierungsarten gibt Abbildung 4 wieder.

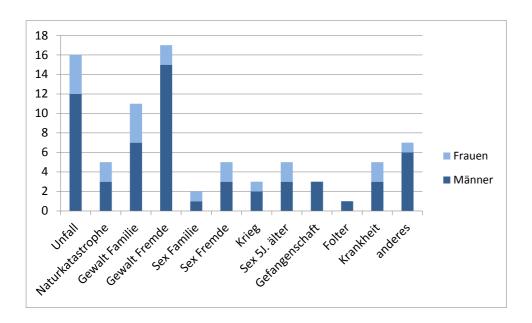


Abbildung 4: Häufigkeit verschiedener Traumatisierungen gemäß PDS

Zu der Kategorie "anderes" zählten bei dieser Stichprobe der Tod des eigenen Kindes, ausgeprägte Gewalt zwischen den eigenen Eltern, ein beobachteter Suizid und der Verlust mehrerer Vertrauenspersonen durch Drogen, Suizid und Unfall. Das am häufigsten von Männern erlebte Trauma war Gewalt durch Fremde, jenes von Frauen Gewalt durch ein Familienmitglied.

3.1.4.3. Posttraumatische Belastungsstörung

Die Auswertung der Postraumatic Diagnostic Scale (PDS) ergab, dass 17 der 26 Patienten (65,4%) posttraumatische Symptome zeigten. Diese Patienten bildeten die "PTSD-Gruppe".

Die Ergebnisse der einzelnen Subskalen der PDS finden sich, nach Geschlecht getrennt, in Tabelle 21.

Tabelle 21: Symptome der PTSD-Ergebnisse der Subskalen der PDS nach Geschlecht

	Weiblich (n = 7)				Männlich (n = 19)			
	М	SD	Min	Max	М	SD	Min	Max
Wiedererleben	1,1	1,3	0,0	3,0	1,1	1,9	0,0	8,0
Vermeidung	2,3	2,9	0,0	8,0	2,0	2,7	0,0	9,0
Hyperarousal	2,3	2,1	0,0	6,0	2,9	4,0	0,0	13,0
Gesamtscore	5,7	5,3	0,0	14,0	5,9	6,4	0,0	19,0

3.1.5. Zusammenhänge mit dem β-Endorphinspiegel

In der Gesamtstichprobe fand sich kein Unterschied zwischen den β -Endorphin-Spiegeln zu t0 und t1 (M = 68,0pg/ml (SD = 26,7) vs. M = 65,1pg/ml (SD = 22,5); z = 0,673; p = 0,50).

Patienten mit posttraumatischen Symptomen zeigten bei Aufnahme signifikant höhere Werte (s. Abbildung 5; t0: M = 78,2pg/ml (SD = 23,4) vs. M = 48,6pg/ml (SD = 22,1); z = 0,2560; p = 0,010), nicht jedoch zwei Wochen später (s. Abbildung 6; t1: M = 68,7pg/ml (SD = 20,5) vs. M = 58,4pg/ml (SD = 25,7); z = 0,917; p = 0,36).

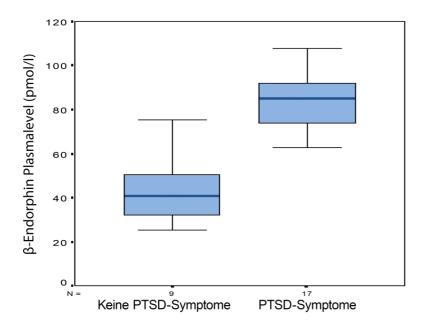


Abbildung 5: Unterschiede zwischen β E-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t0

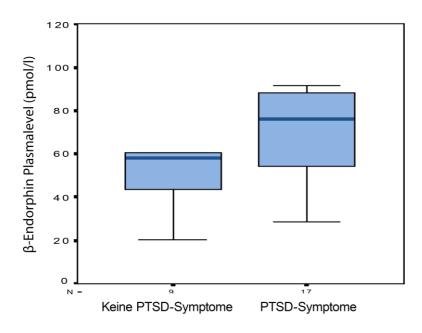


Abbildung 6: Unterschiede zwischen β E-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t1

Zwischen CTQ-Gesamtscore und β -Endorphin-Spiegel bestand bei Aufnahme eine signifikante Korrelation, die an Tag 14 aber nicht mehr nachweisbar war (t0: rho = 0,47; p = 0,016; t1: rho = 0,13; p = 0,52). Keine signifikanten Korrelationen fanden sich hinsichtlich Symptomen von Depression oder Angst, Geschlecht und Trinkmenge.

Nach Aufteilung in Gruppen mit und ohne frühe Traumatisierungen ergab sich: Nur in der erstgenannten Gruppe zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten mit und Patienten ohne PTSD-Symptomatik. Sie waren dabei zeitlich recht konstant, bestanden zu t0 (s. Abbildung 7; t0: M = 89,7pg/ml (SD = 12,5) vs. M = 35,4pg/ml (SD = 8,6); z = 2,569; p = 0,010) und auch zu t1 (s. Abbildung 8; t1: M = 75,2pg/ml (SD = 14,4) vs. M = 35,0pg/ml (SD = 12,6); z = 2,572; p = 0,010).

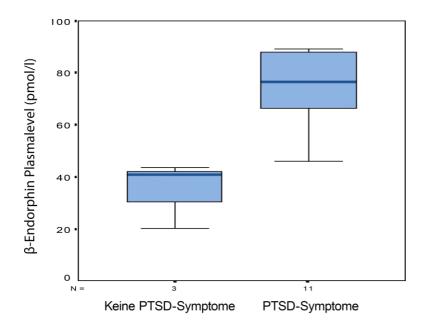


Abbildung 7: Gruppe mit frühen Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den β E-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t0

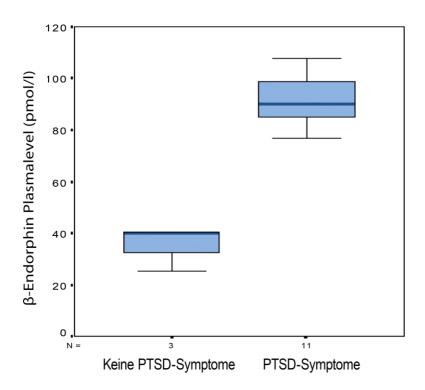


Abbildung 8: Gruppe mit frühen Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den β E-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t1

Bei den Patienten ohne frühe Traumatisierungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (s. Abbildung 9; t0: 57,2pg/ml (SD = 24,8) vs. 55,1pg/ml (SD = 24,5); z = 0,00; p = 1,0; s. Abbildung 10; t1: 56,8pg/ml (SD = 25,9) vs. 70,1pg/ml (SD = 22,3); z = 0,15; p = 0,180).

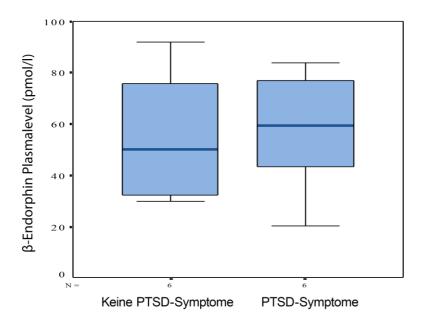


Abbildung 9: Gruppe ohne frühe Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den β E-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t0

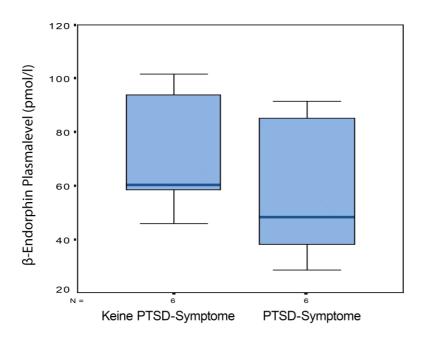


Abbildung 10: Gruppe ohne frühe Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den β E-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t1

4. Diskussion

4.1. Diskussion der gewählten Methodik

4.1.1. Forschungsansatz und Studiendesign

Einige methodische Aspekte, etwa das Studiendesign, müssen bei der Interpretation der Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Auf Grund der Datenerhebung in Form einer retrospektiven Befragung müssen die vom Patienten gemachten Angaben als gegeben hingenommen und können nicht kontrolliert werden. Die bekannten Schwächen einer retrospektiven Studie sind, dass Patienten Ereignisse gar nicht oder nicht in vollem Umfang erinnern können. Der Grund hierfür kann Verdrängung sein, oder dass der Patient sich nicht in der Lage sieht, schwerwiegende Erlebnisse dem Interviewer mitzuteilen. Insbesondere bei der Erhebung von traumatischen Erlebnissen ist das ein Problem. Falsche Angaben können zu einer Beeinflussung der Ergebnisse führen. Dabei sind falsch negative Angaben wahrscheinlicher als falsch positive Aussagen; letztere sind eher selten anzunehmen (Hardt & Rutter 2004). Sollten in dieser Studie Patienten falsch negative Angaben bezüglich der Frage nach frühen Traumatisierungen gemacht haben, wurden sie fälschlich der Nicht-Trauma-Gruppe zugeordnet. In diesem Fall hätte die vorliegende Auswertung eher zu einer konservativeren Schätzung von Gruppenunterschieden geführt. Da von den Patienten ohne Traumatisierung aber kein Patient Angaben zu möglichen PTSD-Symptomen gemacht hat, erscheint es eher unwahrscheinlich, dass die Auswertung durch falsch negative Aussagen bezüglich der Traumaanamnese eines Patienten verfälscht wurde.

Auch der Alkoholkonsum beziehungsweise das Alkoholentzugssyndrom können Patientenangaben beeinflussen. Aus diesem Grund wurden die Interviews frühestens ab Tag 15 nach Aufnahme durchgeführt: Es sollte gewährleistet sein, dass der körperliche Alkoholentzug abgeschlossen ist.

Auf Erinnerungen und Angaben der Probanden beruhende Untersuchungen sind also fehleranfällig. Die vorliegende Untersuchung kann aber zumindest als vergleichsweise verzerrungsfrei betrachtet werden.

4.1.2. Stichprobenselektion

Auch mögliche Selektionseffekte bei der Bildung der Stichprobe gilt es kritisch zu betrachten. Zunächst muss bedacht werden, dass die meisten der teilnehmenden

Patienten freiwillig zum qualifizierten Alkoholentzug unter stationärer Aufnahme in das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf kamen, nur sehr wenige waren auf richterliche Anordnung eingewiesen worden. Patienten, die in dem Zeitraum der Datenerfassung keine Anbindung an das Suchthilfesystem suchten, konnten mit dieser Rekrutierungsmethode nicht erreicht werden. Ebenfalls nicht repräsentiert in dieser Stichprobe sind jene Patienten, die alleine oder in ambulanten Einrichtungen einen Alkoholentzug durchführten. Weiter ist die Aufnahme zu einer stationären Therapie der Alkoholabhängigkeit mitunter sektorgebunden, so dass auch der Wohnort eines Patienten entscheidend dafür sein kann, in welcher Klinik die Behandlung stattfindet. Und von der Teilnahme ausgeschlossen werden mussten überdies all diejenigen Patienten, die auf Grund von Komorbiditäten körperlich nicht in der Lage waren, an dem etwa dreistündigen Gespräch teilzunehmen oder die Fragebögen auszufüllen. Da auch die Alkoholerkrankung selber in schwerwiegenden Fällen mit erheblichen körperlichen Folgeerscheinungen einhergehen kann, muss hier bedacht werden, dass auch besonders schwer betroffene Patienten in dem Patientenkollektiv vermutlich unterrepräsentiert waren.

Zudem mussten all diejenigen Patienten mit weiteren Abhängigkeiten, von zum Beispiel Cannabis, Benzodiazepinen, Kokain oder Heroin, von der Teilnahme ausgeschlossen werden, um die Auswertung der neuroendokrinologischen Parameter nicht zu verfälschen. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang: Nach Driessen et al. (2008) ist die Häufigkeit von frühen Traumatisierungen und PTSD bei drogenabhängigen Patienten noch häufiger als bei alkoholabhängigen.

Ebenfalls mussten Patienten ausgeschlossen werden, die zu Beginn oder im Verlauf der Behandlung Suizidgedanken geäußert haben, um diese Patienten nicht zu gefährden. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich hierbei um schwerwiegend betroffene Patienten handelte, so dass auch hierdurch die Trauma- und PTSD-Gruppen unterrepräsentiert sein könnten.

Es wurden zudem all jene Patienten kategorisch ausgeschlossen, die, z.B. auf Grund bereits durchgeführten qualifizierten Entzugsbehandlungen von im Datenerhebungsjahr, lediglich eine einwöchige stationäre Behandlung genehmigt bekommen haben oder durchführen wollten. Häufig handelte es sich auch hierbei um schwerwiegend betroffene Patienten, die wiederholt und mitunter in kurzen Abständen auf Grund von Rückfällen erneut Anbindung an das Suchthilfesystem Ein stationärer Mindestaufenthalt 16 suchten. von Tagen Alkoholentzugsstation war für die Studie zwingend erforderlich. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass zum einen der körperliche Alkoholentzug bei Gewinnung der Blutproben zu t1 abgeschlossen ist. um hierdurch bedingte neuroendokrinologische Effekte auszuschließen. Zum anderen sollte das Interview und der damit eventuell ausgelöste Stress keinen Effekt auf die zu bestimmenden neurobiologischen Parameter haben können und wurde daher erst nach der letzten Blutabnahme an Tag 14 durchgeführt. Des Weiteren sollte sichergestellt sein, dass die Patienten im Anschluss noch stationär in Behandlung waren, sollte es durch das Interview zu einer behandlungswürdigen Krise bei den Teilnehmern kommen. Somit kann dieses Patientenkollektiv vermutlich nur bedingt die heterogene Gruppe der alkoholabhängigen und traumatisierten Patienten in Deutschland widerspiegeln.

Hinzu kommt: Die Teilnahme an der Studie war für die Patienten freiwillig. Sie wurde von ihnen am zweiten Tag nach Aufnahme im Anschluss an eine ausführliche Erläuterung der Studieninhalte erbeten. Einige Patienten haben die Teilnahme mit der Begründung abgelehnt, dass es traumatische Erlebnisse in ihrer Kindheit gab, denen sich zu stellen sie sich in der derzeitigen Situation nicht zutrauen würden. Dies legt den Verdacht nahe, dass der Anteil schwer traumatisierter Patienten in dieser Studiengruppe unterschätzt wurde. Wie viele Patienten mit dieser Begründung abgelehnt haben, konnte im Nachhinein nicht rekonstruiert werden. Um die Konsequenz der Begründung der Ablehnung auf eine Verzerrung von Studienergebnissen zu ermitteln, sollten künftige Studien diesen Aspekt mit berücksichtigen.

Neben einer Verzerrung der Ergebnisse durch die oben genannten Aspekte konnten einige interessante Untersuchungen von Einflussfaktoren auf Grund der kleinen Stichprobe nicht durchgeführt werden, wie etwa Untersuchungen zum Gender-Faktor. Hier wären weiterführende Studien an einer größeren, möglichst geschlechtlich gleich gewichteten Stichprobe wünschenswert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass zum einen die verzerrenden Effekte wie die Ausschlusskriterien der Studie und die Freiwilligkeit der Teilnahme an ihr sowie der Zugang zu einer ohnehin nur begrenzten und vergleichweise homogenen Gruppe zu einer im Verhältnis geringeren Teilnehmerzahl schwer bis schwerst betroffener Patienten geführt hat und zum anderen die kleine Fallzahl überdies die Aussagekräftigkeit der Studie begrenzt.

4.1.3. Erhebung der neuroendokrinologischen Parameter

Die möglichen Fehlerquellen bei der Erhebung der neurobiologischen Parameter ergaben sich hauptsächlich aus organisatorischen Aspekten. Auf technischer Seite bestand nur eine äußerst geringe Anfälligkeit für Fehler: Die Durchführung der Analyse erfolgte im Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie von hierfür geschulten medizinisch-technischen Assistentinnen (MTA). Auch die Lagerung der Proben erfolgte direkt nach Abnahme im Labor.

Zur organisatorischen Seite:

- 1. Entnahmezeitpunkt: Um zirkadiane Einflüsse auszuschließen, war es das Ziel, alle Blutentnahmen täglich zum gleichen Zeitpunkt durchzuführen, was auf Grund der Stationsabläufe und der Compliance der Teilnehmer mitunter eine Herausforderung darstellte. In die Auswertung eingegangen sind letztlich nur jene Proben, die zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens gewonnen werden konnten.
- 2. Beschriftung: Es konnten nur die Proben Verwendung finden, die eindeutig und leserlich beschriftet waren. In sehr wenigen Fällen kam es vor, dass die Beschriftung im Eisbad verwischte, eine versehentliche Doppeltnummerierung vorgenommen wurde oder der Beschriftungsaufkleber sich löste. All diese Proben wurden ausgeschlossen.
- 3. Kühlkette: Es musste sichergestellt sein, dass die Kühlkette ab Abnahme bis Analyse im Labor zu keinem Zeitpunkt unterbrochen war. Hierzu wurden für die Blutabnahme vorgekühlte EDTA-Röhrchen verwendet, die im Anschluss direkt in ein Eisbad gestellt und bis zum Transport ins Labor im Kühlschrank der Station verwahrt wurden. In wenigen Fällen kam es vor, dass die Proben vor dem Transport neben und nicht im Kühlschrank aufbewahrt wurden oder aber der Zeitraum von Abnahme bis Transport ins Labor zu lang war, so dass das Eisbad schmolz und damit die Kühlkette nicht sichergestellt war. Auch diese Proben wurden alle ausgeschlossen.
- 4. RIA-Kits: Im Verlauf der Studie gab es einen zwischenzeitlichen Lieferengpass des RIA-Kits zur Bestimmung des βE , so dass hier keine Bestimmungen der Proben stattfinden konnten.

Bei all den Ausfällen auf Grund von Problemen im Bereich der Beschriftung, der Kühlkette oder der RIA-Kits kann am ehesten von stichprobenneutralen Ausfällen ausgegangen werden. Die größte Anzahl der Ausfälle war jedoch auf mangelnde Compliance der Teilnehmer zurückzuführen. Insgesamt ergab sich so die Zahl der eingeschlossenen Patienten (n = 26). Ein Effekt auf die Repräsentativität der Stichprobe kann auch hierbei nicht ausgeschlossen werden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Bildung der Trauma-Gruppe und Erhebung von posttraumatischen Symptomen

Bei der Bildung einer Trauma- und einer Nicht-Trauma-Gruppe gilt es ebenfalls das methodische Vorgehen kritisch zu betrachten. Zur Erfassung von möglichen posttraumatischen Symptomen wurde die PDS genutzt. Dabei wurde kein unterer cut-off score gewählt, um trotz der relativ geringen Stichprobengröße eine spätere Stratifizierung in "Trauma-Gruppe" und "Nicht-Trauma-Gruppe" zu ermöglichen. Dieses Vorgehen erschien auch im Interesse möglichst hohen Sensitivität sinnvoll, da bei Patienten mit Suchterkrankungen eine deutlich geringere Sensitivität von PTSD-Selbstrating-Instrumenten festgestellt wurde (Harrington & Newman 2007, Rash et al. 2008). Dennoch müssen die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden: Von den n = 17 traumatisierten Patienten berichteten 11 von posttraumatischen Symptomen. Dies entspricht 42,3% unseres Gesamtkollektivs. Dieser Anteil erscheint zunächst etwas höher als bei anderen Studien, z.B. bei Driessen et al. (2008; 34,1%). Allerdings berücksichtigte Driessen nur die voll ausgeprägte PTSD, eine subsyndromal ausgeprägte PTSD betraf in dieser Untersuchung weitere 22,8% der Patienten, was addiert sogar einen größeren Anteil (56,9%) von Patienten mit posttraumatischen Symptomen als in unserer Studie ergeben würde. In der vorliegenden Untersuchung wurden konsequent auch die Fälle subsyndromaler PTSD berücksichtigt und damit möglicherweise auch Patienten, die niemals eine voll ausgeprägte PTSD hatten. Durch eine strengere Definition der PTSD-Gruppe könnte sich durchaus der zum Aufnahmezeitpunkt bestehende Effekt der PTSD-Symptomatik auf den ßE-Plasmaspiegel deutlicher darstellen und sich damit der Einfluss früher Traumatisierungen auf das Ergebnis relativieren.

Die Erhebung von frühen Traumatisierungen und die anschließende Einteilung in eine Trauma- und eine Nicht-Trauma Gruppe erfolgten mittels des CTQ. Entsprechend kam es zu einer Zuordnung zur Trauma-Gruppe erst bei

mittelschweren bis schweren beziehungsweise extremen Formen von emotionaler oder körperlicher Misshandlung, sexuellem Missbrauch oder Vernachlässigung. Bei fehlender oder leichterer Form des Missbrauchs wurden die Patienten der Nicht-Trauma-Gruppe zugeordnet. Welche Auswirkung leichtere Formen von körperlichem, sexuellem oder emotionalem Missbrauch oder Vernachlässigung auf den β E-Plasmaspiegel 14 Tage nach Aufnahme haben, kann mit dieser Vorgehensweise nicht geklärt werden.

Die Datenerhebung zur Erfassung traumatischer Erlebnisse muss ebenfalls kritisch

4.2.2. Traumaanamnese und -prävalenz

hinterfragt werden. Zur Erhebung der frühen traumatischen Erlebnisse wurde die deutsche Version des CTQ verwendet (Bernstein & Fink 1998, Wulff 2006), ein Selbstrating zur quantitativen retrospektiven Erfassung von physischem, sexuellem und emotionalem Missbrauch sowie physischer und psychischer Vernachlässigung im Kindesalter. Der Fragebogen wurde im Beisein der Interviewerin von den Probanden ausgefüllt. Wingenfeld et al. (2010) bestätigten die Reliabilität der deutschen Version des CTQ. Driessen et al. (2006) beschreiben zudem, dass eine Traumaanamnese in Form eines Selbstratings zu weniger Retraumatisierungen führt als ein Interview. Dies beides spricht für das Selbstrating. Jedoch bleibt anzumerken: Ein Interview hat den Vorteil, dass der Patient sich detaillierter äußern und Erlebnisse mit eigenen Worten beschreiben kann, so dass wichtige Informationen nicht durch die Allgemeingültigkeit der Aussagen eines Selbstratings verlorengehen. Solche Informationen konnten bei dem angewandten Setting nicht erfasst werden. Im Anschluss an den CTQ wurde die PDS durchgeführt. Die PDS ist, auch in der verwendeten deutschen Version, ein valides und verlässliches Selbstrating zur Erfassung posttraumatischer Symptome (Foa et al. 1997, Griesel et al. 2006). In der ersten Sektion wurden zunächst die für eine PTSD qualifizierenden traumatischen Ereignisse abgefragt, wobei hier sowohl Mehrfach- als auch Freitextantworten möglich waren. Die PDS zeigt neben einer hohen Test-Retest-Reliabilität auch eine hohe diagnostische Übereinstimmung mit dem SCID, wodurch sie zu einem gängigen Instrument in klinischen und auch Forschungs-Settings geworden ist (Foa et al. 1997).

Auch bei diesem Selbstrating war die Interviewerin anwesend, so dass der Patient jederzeit Fragen stellen oder seine Erlebnisse zunächst frei schildern konnte. Ob die Anwesenheit der Interviewerin sich positiv, negativ oder gar nicht auf die Qualität der

Datenerfassung auswirkte, kann nicht beantwortet werden. Insgesamt wurden traumatische Erlebnisse in der Kindheit valide erinnert, wobei Details häufiger verdrängt oder vergessen wurden. Eine Überschätzung der traumatischen Erlebnisse bei der Befragung Betroffener ist eher nicht zu erwarten (Hardt & Rutter 2004). Die Bildung einer PTSD-Gruppe anhand der PDS erscheint damit, mit den oben erwähnten Einschränkung bezüglich des nicht gewählten cut-off scores, wenig störanfällig.

Die oben beschriebene Problematik aber, ab wann ein Patient als traumatisiert gilt und seine Symptome einer PTSD zugeordnet werden sollten, wird von den Autoren der sich hiermit befassenden Literatur sehr unterschiedlich gehandhabt. Und so gibt es auch abhängig von der jeweiligen Definition eine gewaltige Spannbreite der Ergebnisse bezüglich der Prävalenz von Traumatisierung bei Substanzabhängigkeit. Prinzipiell wird der Zusammenhang zwischen frühen Traumatisierungen und dem Auftreten späterer Substanzabhängigkeit jedoch von vielen hergestellt (z.B. Schäfer & Krausz 2006). Die Prävalenzzahlen von körperlicher und sexueller Misshandlung in der Kindheit liegen, abhängig von Traumadefinition und Datenerhebung, zwischen 22% und 70% (Arellano 1996, Langeland & Hartgers 1998, Simpson & Miller 2002, Schäfer & Reddemann 2005).

In dieser Arbeit wurde eine enge Definition von körperlichem, emotionalem und sexuellem Missbrauch und Vernachlässigung angewandt, was die Traumagruppe tendenziell verkleinert. Von den 26 Patienten berichteten 15,4% von schwerer bis extremer körperlicher Misshandlung, 7,7% von schwerem bis extremem sexuellen Missbrauch, 11,5% von schwerer bis extremer körperlicher Vernachlässigung und weitere 11,5% von schwerem bis extremem emotionalem Missbrauch.

Auch die geringe Fallzahl (n = 26) sowie die ungleiche Gewichtung von weiblichen und männlichen Studienteilnehmern (sieben Frauen und 19 Männer) schränken die Repräsentativität sowie die Aussagekraft der Studie ein. Dabei lassen sich die Ergebnisse in die Prävalenzzahlen bisheriger Studien besser einordnen, schließt man auch moderat betroffene Fälle mit ein. Hierbei ergaben sich folgende Zahlen: drei Fälle von sexuellem Missbrauch (11,5%), neun Fälle körperlicher Misshandlung (34,6%), fünf Fälle körperlicher (19,2%) und acht Fälle emotionaler Vernachlässigung (30,8%) sowie fünf Fälle emotionalen Missbrauchs (19,2%; vergl. Schäfer & Reddemann 2005). Dies unterstreicht die vermutete Verzerrung auf Grund der engen Trauma-Definition.

4.2.3. Zusammenhänge zwischen posttraumatischen Symptomen bzw. frühen Traumatisierungen und βE-Spiegel

Kritisch zu betrachten bei der Interpretation der Ergebnisse der βE-Spiegel in Bezug auf frühe Traumatisierungen ist neben der unter 4.1.3 erwähnten Abnahmeroutine auch die bisher heterogene Datenlage zu diesem Thema. Eine Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Studie in die bisherige Literatur scheint damit per se schwierig und muss zurückhaltend und unter Beachtung der verschiedenen Studiendesigns der Literatur erfolgen.

Erklären lässt sich dies wie folgt: Die Dysregulationen der Stresssysteme, inklusive der HPA-Achse und damit von BE, spielt in der Pathopyhsiologie der PTSD eine entscheidende Rolle (Pervanidou & Chrousos 2010). Die Kernsymptome der PTSD, Wiedererleben (Flashbacks), Vermeidung und Hyperarousal, sind ebenfalls auch auf Neurotransmittersysteme und neurobiologische Mechanismen zurückzuführen, genauer auf eine parallele Aktivierung dieser Systeme: Durch adaptive Verhaltensmuster und physiologische Reaktionen soll ein Überleben des traumatisierten Patienten in der Gefahrensituation ermöglicht werden (Birmes et al. 2000). Im Speziellen geht es hierbei um einen verminderten Cortisolspiegel, eine gesteigerte Reaktivität von Glucocorticoidrezeptoren, eine verminderte HPA-Achsen-Reagibilität im Sinne einer negativen Feedback-Inhibition sowie die progressive Sensibilisierung der neuroendokrinen Alterationen (Birmes et al. 2000). βE bewirkt im Rahmen dieser Stressachse ein negatives Feedback auf den Hypothalamus und löst damit eine Reduktion von emotionalem und physischem Schmerz aus (siehe hierzu auch Abb. 2). BE ist in dieser Kaskade der Stressantwort aber wohl auch ein gemeinsamer Pfad von stressbedingten psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Depression und PTSD, wobei ein veränderter βE-Spiegel das modulierende Element der Erkrankung darstellen kann (Merenlender-Wagner et al. 2009, Roth-Deri et al. 2009). Und der βE-Spiegel spielt ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung von Coping bezüglich Verhaltensreaktionen auf Stress-Events, was in tierexperimentellen Studien gezeigt werden konnte (Barfield et al. 2010). Die vielen Funktionen und Effekte sowie deren Wechselwirkungen von βE, sowohl im Rahmen der Stressachse als auch der Homöostase, könnten erklären, warum es bislang nicht hinreichend gelang, umfassend die Ursachen und Konsequenzen von Veränderungen des βE-Spiegels zu erfassen. Die Vielfältigkeit des Einflusses von βE auf diverse psychologische und somatische Vorgänge ist sicher mit ursächlich dafür, warum Studien zum β E-Spiegel bei auch nur gering abweichendem Studiendesign mitunter schwer vergleichbar sind – so auch beim Themenkomplex β E-Alterationen nach Traumatisierung.

Der einzige Punkt, in dem in den bisherigen Studien Einheitlichkeit gegeben ist, bezieht sich auf die Erhöhung des βE-Spiegels bei einer akuten Traumatisierung (z.B. Friedman et al. 1995, Baker et al. 1997). Dies ist wiederum in der vorliegenden Arbeit nicht vorhanden: Hier wurden nur Patienten, deren Traumatisierung länger (Jahre bis Jahrzehnte) zurücklag, untersucht. Der Fokus war vor allem auf frühe Traumatisierungen gerichtet. Somit kann die vorliegende Studie keine Aussage zu den Befunden der βE-Spiegel nach akuter Traumatisierung treffen.

Die Heterogenität der sonstigen Datenlage zeigt sich unter anderem bei den Ergebnissen zum βE-Spiegel bei chronischer PTSD: Einen Abfall des basalen βE-Spiegels bei chronischer PTSD beschreiben Friedman et al. (1995), einen weiterhin erhöhten basalen βE-Spiegel bei chronischer PTSD Baker et al. (1997), einen unter Stressbedingungen wiederholten Anstieg der endogenen Opioide – gemessen an Stress-induzierter Analgeise - fanden Pitman et al. (1990). In der vorliegenden Studie fanden sich bei Aufnahme signifikant höhere βE-Spiegel in der Patientengruppe mit posttraumatischen Symptomen im Vergleich zu der Gruppe ohne diese Symptome. Dies ist zum einen im Einklang mit der aufgestellten Hypothese a (alkoholabhängige Patienten mit posttraumatischer Symptomatik unterscheiden sich in Bezug auf den βE-Spiegel von Patienten ohne diese Störung), zum anderen mit den Ergebnissen von Baker et al. (1997), dass auch Jahre nach dem Erfahren des Traumas Patienten mit posttraumatischer Symptomatik erhöhte βE-Spiegel aufweisen. Im Verlauf, also nach Abschluss des Alkoholentzuges, fand sich die oben genannte Erhöhung des βE-Spiegels in der PTSD-Gruppe jedoch in der vorliegenden Studie nicht mehr. Dies entspricht nun nicht mehr den Ergebnissen von Baker et al. (1997), sondern eher jenen von Pitman et al. (1990), wenn man den Alkoholentzug als akuten Stressor betrachtet und somit davon ausgeht, dass nur während des Stressereignisses "Entzug" eine Erhöhung der endogenen Opioide wie ßE stattfindet, diese aber nach Abschluss des Entzuges nicht mehr gegeben ist. Hier würde somit die Hypothese a zum Zeitpunkt t1 verworfen werden müssen. Dem Alkoholentzug als Stress-event im Sinne der Ergebnisse von Pitman et al. mit Erhöhung des βE-Spiegels als Folge stehen jedoch die bisherigen Ergebnisse von Studien zum βE-Spiegel im Alkoholentzug gegenüber, die hier einen erniedrigten Spiegel fanden (z.B. Esel et al.

2001). Auch wenn diese Studien den Aspekt der Traumatisierung nicht weiter berücksichtigt haben, scheint sich diese Überlegung zur Erklärung des vorübergehenden βE-Anstiegs nicht halten zu können.

Um der Frage nach den Alterationen des ßE-Plasmaspiegels weiter nachzugehen, erfolgte in der vorliegenden Studie nach Ermittlung dieser Ergebnisse die Stratifizierung in eine Trauma- und eine Nicht-Trauma-Gruppe. Die nun ermittelten Ergebnisse zeigen ein anderes Bild: Innerhalb der Trauma-Gruppe blieb die Erhöhung des βE-Spiegels auch nach Beendigung des Alkoholentzuges bestehen. Bei Patienten ohne frühe Traumatisierung war nun zu keinem Zeitpunkt, auch nicht während des Stressereignisses "Entzug", ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne posttraumatischen Symptomen zu finden. Innerhalb der Trauma-Gruppe bestätigte sich somit Hypothese a sowohl zum Zeitpunkt t0 als auch t1.

Die Einordnung dieser Ergebnisse muss entsprechend neu erfolgen. Nach der Stratifizierung in Trauma- und Nicht-Trauma-Gruppe glichen die Ergebnisse der Trauma-Gruppe sowohl zu t0 also auch zu t1 denen von Baker et al. (1997), die auch bei chronischer PTSD eine bleibende Erhöhung des basalen βE-Spiegels im Vergleich zu dem der Kontrollen festgestellt haben. Ebenfalls sind sie vereinbar mit den Ergebnissen von Friedman et al. (1995) und Stein et al. (2007), die bei Patienten mit posttraumatischen Symptomen oder PTSD beziehungsweise frühen Traumatisierungen unter Stressbedingungen einen erhöhten ßE-Plasmaspiegel nachweisen konnten.

Der in dieser Studie gefundene signifikante Unterschied in Bezug auf den ßEzwischen PTSD-Symptomen Plasmaspiegel Patienten mit und Traumatisierung im Vergleich zu denen ohne frühe Traumatisierungen legt nahe, dass weniger die PTSD-Symptomatik an sich als vielmehr der Effekt gravierender früher Traumatisierungen zu neuroendokrinen Alterationen bei alkoholabhängigen Patienten führt. Dieses entspricht der Hypothese b, die besagt, dass die Alterationen des βE-Spiegels bei alkoholabhängigen Patienten, die unter einer posttraumatischen Symptomatik in Folge früher Traumatisierungen leiden, besonders ausgeprägt sind. Die Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Friedman et al. (1995), Baker et al. (1997) und Pitman et al. (1990) hat jedoch noch einige Einschränkungen: Die vorliegenden Studien befassten sich alle nur mit einem Aspekt der endogenen Opioid- bzw. BE-Veränderungen bei PTSD-Patienten gemäß ihres

Studiendesign. So untersuchten Pitman et al. (1990) nur den Effekt der akuten Stressreaktion auf das endogene Opioidsystem und beschrieben diesen vor allem qualitativ anhand von Analgesieratings, nicht aber quantitativ. Baker et al. (1997) untersuchten auf Basis der Ergebnisse der opioid-induzierten Analgesie in Stresssituationen bei PTSD-Patienten die dauerhafte Dynamik der endogenen Opioide anhand von ßE bei PTSD-Patienten in Ruhe, nicht jedoch unter Stress. Sie verglichen hierbei die Resultate von Messungen im CSF und im Plasma und fanden nur eine schlechte Korrelation dieser Werte. Damit stellen sie den sinnvollen Gebrauch von Plasma-Untersuchungen zur Bestimmung der der ZNS-Opioid-Konzentration zumindest ohne akuten Stress in Frage. Zudem fanden alle diese Untersuchungen ohne spezielle Berücksichtigung des für die vorliegende Arbeit entscheidenden Aspekts der Suchterkrankung statt (siehe auch 1.3.4). Da aber sowohl die Alkoholerkrankung als auch der Alkoholentzug ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf den βE-Spiegel haben (z.B. Esel et al. 2001), scheinen der Vergleich mit diesen Studien sowie eine entsprechende Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Studie nur bedingt möglich.

Einen erniedrigten βE-Spiegel im Alkoholentzug im Vergleich zu jenem gesunder Kontrollprobanden beschreiben Esel et al. (2001) sowohl zu einem frühen als auch einem späteren Zeitpunkt der Abstinenz. Diese Ergebnisse sind weites gehend konsistent mit denen bisheriger Studien (z.B. Aguirre 1990, Inder 1998). Hiervon abweichende Ergebnisse zeigen normale ßE-Werte auch im Entzug (z.B. Brambilla 1988). Diese Unterschiede führen Esel et al. zurück auf die verschiedene Patienten-Selektion, einem ungleich ausgeprägten Schweregrad der Alkoholerkrankung und Unterschiede in Methodik und Design der Studien. Doch damit nicht genug, denn diese Studie eignet sich aus ähnlichen Gründen für die vorliegende Studie nicht zum Vergleich: Wieder wird nur ein Teil der in die vorliegende Arbeit einfließenden entscheidenden Faktoren berücksichtigt: Traumatisierungen werden in all diesen Studien nicht betrachtet.

Bezüglich der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich also zusammengefasst sagen: Erstens differieren die Ergebnisse der Studie selbst bereits erheblich, und zwar jene, die sich aus der Betrachtung der gesamten Stichprobe bezüglich der posttraumatischen Symptome ergeben, und jene, die sich aus der Analyse der Gruppen (mit und ohne frühe Traumatisierung) ergeben. Nur durch die gezielte Betrachtung der Trauma-Gruppe konnte eine langfristige βE-Alteration in dieser

Studiengruppe nachgewiesen werden. Ohne dies hätten die aufgestellten Hypothesen verworfen werden müssen. Damit werden auch die Ergebnisse bisheriger Studien hinterfragt, die diese Unterteilung nicht gemacht oder nicht konkret benannt haben. Es wird deutlich, wie entscheidend es für weitere Studien zum Thema βE-Alterationen ist, die Studiengruppe sowie das Studiendesign exakt zu benennen und einheitlich zu verfahren, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Denn: Zweitens lässt die bisher heterogene Datenlage vermuten, dass nicht vergleichbare Studiengruppen, Untersuchungsdesigns und Begriffsdefinitionen zu den verschiedenen Ergebnissen geführt haben. Es mangelt an Daten, die einheitlich erfasst und somit vergleichbar sind und auf deren Grundlage die bisherigen und auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie in ihrer Bedeutung für den Verlauf und die Therapie posttraumatischer Symptome einzuordnen sind. Und drittens bleibt aktuell unklar, inwieweit sich die Effekte der Traumatisierung auf der einen und jene der Suchterkrankung auf der anderen Seite in Bezug auf ihre neuroendokrinen Alterationen verhalten und bedingen.

Die vorliegende Studie liefert also erste Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen β E-Alterationen und frühen Traumatisierungen mit nachfolgender posttraumatischer Symptomatik bei alkoholabhängigen Patienten. Wie genau dieser ausgestaltet ist, bleibt Gegenstand weiterer Forschungen.

4.2.4. Möglicher Einfluss von Depressivität und Angstsymptomatik

Auch die Ergebnisse zu Depressivität und Angstsymptomatik gilt es kritisch zu betrachten. Die Erhebung der Depressivität erfolgte anhand des BDI in Form eines Selbstratings. Hierbei ergab die Auswertung in der Gesamtstichprobe zu t0 einen signifikant höheren Gesamtscore (M = 20,8, SD = 9,5) als zu t1 (M = 11,8, SD = Ergebnis bedeutet, dass mit Abschluss des körperlichen 10,2). Dieses Alkoholentzuges sich im Gesamtkollektiv die depressive Symptomatik normalisierte. Eine Korrelation des BDI total scores zum CTQ-Gesamtscore konnte dabei nicht gefunden werden. Die Ergebnisse unterstützen die Theorien von McGuire (1966) und Kiefer et al. (2002), dass zumindest ein Teil der depressiven Symptome im Zusammenhang mit dem Alkoholentzug steht und weniger als Folge früher negativer Entwicklungseinflüsse zu verstehen sind. Die Nutzung eines Selbstratings muss jedoch kritisch betrachtet werden. Hautzinger et al. (1991) weisen ausdrücklich darauf hin, dass auf Selbstauskünfte basierende BDI-Summenwerte nicht ausreichen, um die Diagnose einer Depression zu stellen. Da das Selbstrating

jedoch zu beiden Erhebungszeitpunkten verwendet wurde, ist - wenn überhaupt - mit stichprobenneutralen Verzerrungen zu rechnen.

Selbiger Kritikpunkt gilt für die Erhebung der Ängstlichkeit mittels STAI, ebenfalls ein Selbstrating. Die Ergebnisse der Erhebung der Ängstlichkeit zeigten zu t0 einen durchschnittlichen Wert von M = 103,5 (SD = 17,2) Punkten, zu t1 bei M = 88,8 (SD = 21,0) Punkten. Die Reduktion des Gesamtscores war auch hier signifikant, bezüglich der Zustandsangst (state) fiel das Ergebnis wie erwartet noch deutlicher aus als für die Reduktion der generellen Angstbereitschaft (trait). Es konnte auch hier keine Korrelation der Ängstlichkeit zum CTQ-Gesamtscore gefunden werden. Auch diese Ergebnisse stützen die Theorien von McGuire (1966) und Kiefer et al. (2002), dass zumindest ein Teil der Ängstlichkeit im Zusammenhang mit dem Alkoholentzug steht und weniger als Folge früher negativer Entwicklungseinflüsse zu verstehen sind.

Obwohl also Angststörungen und Depressionen häufig diagnostizierte Komorbiditäten bei Patienten mit frühen interpersonalen Traumatisierungen sind (z.B. Brown et al. 1987, Hammen et al. 1992, Sack 2004), konnte in dieser Studie hierzu kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass bei alkoholabhängigen Patienten Zusammenhänge zwischen posttraumatischen Symptomen und der Höhe des βE-Plasmaspiegels bestehen. Zu t0³ zeigte sich dieser Zusammenhang anhand signifikant höherer βE-Plasmaspiegel bei Patienten mit posttraumatischen Symptomen, was die Hypothese a unterstützt, dass alkoholabhängige Patienten mit posttraumatischer Symptomatik sich in Bezug auf den βE-Spiegel von Patienten ohne diese Störung unterscheiden. Nach Stratifizierung in eine Trauma- und eine Nicht-Trauma-Gruppe zeigte sich diese signifikante Erhöhung BE-Plasmaspiegels nur bei Patienten mit frühen Traumatisierungen – und war hier dann auch zu t1 noch darstellbar. Dieses Ergebnis unterstützt Hypothese b, dass die erwarteten Alterationen bei Patienten mit posttraumatischer Symptomatik in der Folge früher Traumatisierungen besonders ausgeprägt sind.

Insgesamt sind die Befunde vereinbar mit den aufgestellten Hypothesen. Unter kritischer Berücksichtigung der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studie mit der bisherigen Literatur auf Grund der verschiedenen Fragestellungen unterschiedlichen Studiendesigns, finden sich dennoch entsprechende Übereinstimmungen mit der Literatur. die besagt, dass Patienten posttraumatischen Symptomen beziehungsweise frühen Traumatisierungen einen erhöhten ßE-Plasmaspiegel bzw. eine erhöhte Aktivität der endogenen Opioide haben (Baker et al. 1997, Pitman et al. 1990).

Ob diese βE-Alterationen nur die "Endorphinkompensationstheorie" stützen oder als eigener Bestandteil einer umfassenderen Dysregulation neuroendokriner Systeme, wie der HPA-Achse, bei traumatisierten Patienten gesehen werden müssen, lässt sich nicht abschließend feststellen. Aufgrund verschiedener Einschränkungen, insbesondere der geringen Stichprobengröße und dem explorativen Charakter der Untersuchung, müssen die Studienergebnisse mit Zurückhaltung interpretiert werden. Ihre Ergebnisse zeigen aber, dass frühe Traumatisierungen und posttraumatische Störungen als möglicherweise konfundierende Variablen in weiteren Forschungen zum Opioidsystem bei Abhängigkeitserkrankungen einbezogen werden sollten.

³t0 = Zeitpunkt der Blutuntersuchung an Tag 2 nach Aufnahme, t1 = Zeitpunkt der Blutuntersuchung 14 Tage nach Aufnahme

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis¹

Adinoff B, Martin PR, Bone GH, Eckardt MJ, Roehrich L, George DT (1990) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone and corticotropin levels in alcoholics after recent and long-term abstinence. Arch Gen Psychiatry. 47(4): 325-30.

Aguirre JC, Del Arbol JL, Raya J, Ruiz-Requena ME, Rico J (1990) Plasma beta-endorphin levels in chronic alcoholics. Alcohol. 7(5): 409-12.

Aguirre JC, Del Arbol JL, Rico J, Raya J, Miranda MT (1995) Classification of alcoholics on the basis of plasma beta-endorphin concentration. Alcohol. 12(6): 531-4.

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. APA, Washington DC.

Anda RF, Whitfield CL, Felitti VJ, Chapman D, Edwards VJ, Dube SR, Williamson DF (2002) Adverse childhood experiences, alcoholic parents, and later risk of alcoholism and depression. Psychiatr Serv. 53(8): 1001-9.

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1999) The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol. 160(1): 1-12.

Arellano CM (1996) Child maltreatment and substance use: a review of the literature. Subst Use Misuse. 31(7): 927-35.

Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE, Ekhator NN, Bruce AB, Wortman MD, Keck PE Jr, Geracioti TD Jr (1997) Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology. 22(7): 517-29.

Barfield ET, Barry SM, Hodgin HB, Thompson BM, Allen SS, Grisel JE (2010) Beta-endorphin mediates behavioral despair and the effect of ethanol on the tail suspension test in mice. Alcohol Clin Exp Res. 34(6): 1066-72.

Beck AT, Steer RA (1987) Beck Depression Inventar – Manual. The Psychological Corporation, San Antonio.

¹ Die Abkürzungen der Journal-Titel sind gemäß des Index Medicus (http://www.index-medicus.com, Stand 10.01.13, 11:15). Waren hier keine Abkürzungen vermerkt, wurde der Journal-Titel ausgeschrieben.

Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner I, Kadas E, Geher P (2007) The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. Eur J Appl Physiol. 100(4): 371-82.

Bernstein D, Fink L (1998) Childhood Trauma Questionnaire. A retrospective selfreport – Manual. The Psychological Corporation, San Antonio.

Bertagna X (1994) Proopiomelanocortin-derived peptides. Endocrinol Metab Clin North Am. 23(3): 467-85.

Birmes P, Escande M, Gourdy P, Schmitt L (2000) Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects. Encephale. 26(6): 55-61.

Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Toll RT (2008) The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. Cereb. Cortex. 18(11): 2523-31.

Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L (1998) Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Proc Natl Acad Sci U S A. 95(16): 9608-13.

Boscarino JA, Adams RE, Galea S (2006) Alcohol use in New York after the terrorist attacks: a study of the effects of psychological trauma on drinking behavior. Addict Behav. 31(4): 606-21.

Boyadjieva N, Sarkar DK (1999) Effects of ethanol on basal and adenosine-induced increases in beta-endorphin release and intracellular cAMP levels in hypothalamic cells. Brain Res. 824(1): 112-8.

Boyadjieva NI, Ortigüela M, Arjona A, Cheng X, Sarkar DK (2009) Beta-endorphin neuronal cell transplant reduces corticotropin releasing hormone hyperresponse to lipopolysaccharide and eliminates natural killer cell functional deficiencies in fetal alcohol exposed rats. Alcohol Clin Exp Res. 33(5): 931-7.

Boyadjieva NI, Sarkar DK (1997) The role of cAMP in ethanol-regulated beta-endorphin release from hypothalamic neurons. Alcohol Clin Exp Res. 21(4): 728-31.

Brambilla F (2001) Aetiopathogenesis and pathophysiology of bulimia nervosa: biological bases and implications for treatment. CNS Drugs. 15(2): 119-36.

Brambilla F, Zarattini F, Gianelli A, Bianchi M, Panerai A (1988) Plasma Opioids in alcoholics after acute alcohol consumption and withdrawal. Acta Psychiatr Scand. 77(1): 63-6.

Bremner JD, Vermetten E (2001) Stress and development: behavioral and biological consequences. Dev Psychopathol. 13: 473-89.

Brown GW, Bifulco A, Harris TO (1987) Life events, vulnerability and onset of depression: some refinements. Br J Psychiatry. 150: 30-42.

Brown SA, Vik PW, Patterson TL, Grant I, Schuckit MA (1995) Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. J Stud Alcohol. 56(5): 538-45.

Buddecke E (1978) Pathobiochemie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 1. Aufl., De Gruyter, Berlin, New York.

Cavallini M, Casati A (2004) A prospective, randomized, blind comparison between saline, calcium gluconate and diphoterine for washing skin acid injuries in rats: effects on substance P and beta-endorphin release. Eur J Anaesthesiol. 21(5): 389-92.

Chen CP, Kuhn P, Chaturvedi K, Boyadjieva N, Sarkar DK (2006) Ethanol induces apoptotic death of developing beta-endorphin neurons via suppression of cyclic adenosine monophosphate production and activation of transforming growth factor-beta1-linked apoptotic signaling. Mol Pharmacol. 69(3): 706-17.

Cheng SS, Tseng LF (1982) Chronic administration of ethanol on pituitary and hypothalamic beta-endorphin in rats and golden hamsters. Pharmacol Res Commun. 14(10): 1001-8.

Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ (2006) 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. Br J Pharmacol. 147 (Suppl 1): 153-62.

Costa A, Bono G, Martignoni E, Merlo P, Sances G, Nappi G (1996) An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. Psychoneuroendocrinology. 21(3): 263-75.

Cowen MS, Lawrence AJ (1999) The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 23(7): 1171-212.

Creamer M, Burgess P, McFarlane AC (2001) Post-traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being. Psychol Med. 31(7): 1237-47.

Dalayeun JF, Norès JM, Bergal S (1993) Physiology of beta-endorphins. A close-up view and a review of the literature. Biomed Pharmacother. 47(8): 311-20.

Dave JR, Eiden LE, Karanian JW, Eskay RL (1986) Ethanol exposure decreases pituitary corticotropin-releasing factor binding, adenylate cyclase activity, proopiomelanocortin biosynthesis, and plasma beta-endorphin levels in the rat. Endocrinology. 118(1): 280-6.

De A, Boyadjieva NI, Pastorcic M, Reddy BV, Sarkar DK (1994) Cyclic AMP and ethanol interact to control apoptosis and differentiation in hypothalamic beta-endorphin neurons. J Biol Chem. 269(43): 26697-705.

Del Arbol JL, Aguirre JC, Raya J, Rico J, Ruiz-Requena ME, Miranda MT (1995) Plasma concentrations of beta-endorphin, adrenocorticotropic hormone, and cortisol in drinking and abstinent chronic alcoholics. Alcohol. 12(6): 525-9.

Delitala G, Trainer PJ, Oliva O, Fanciulli G, Grossman AB (1994) Opioid peptide and alpha-adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man. J Endocrinol. 141(1): 163-8.

Di Chiara G, Acquas E, Tanda G (1996) Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link. Alcohol. 13(1): 13-7.

Driessen M, Schulte S, Luedecke C, Schaefer I, Sutmann F, Ohlmeier M, Kemper U, Koesters G, Chodzinski C, Schneider U, Broese T, Dette C, Havemann-Reinicke U (2008) Trauma and PTSD in patients with alcohol, drug, or dual dependence: a multi-center study. Alcohol Clin Exp Res. 32(3): 481-8.

Driessen M, Schulte S, Wulff H, Sutmann F (2006) Diagnostische Aspekte bei Trauma und Substanzabhängigkeit. In: Trauma und Sucht Konzepte - Diagnostik - Behandlung. I. Schäfer, M. Krausz (Hrg.) Klett-Cotta, Stuttgart, 108-26.

Dunner DL, Patrick V, Fieve RR (1979) Life events at the onset of bipolar affective illness. Am J Psychiatry. 136(4b): 508-11.

Ehlers A, Steil R, Winter H, Foa EB (1996) Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS). Oxford: University, Warneford Hospital.

Ehlert U, von Känel R (2011) Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg.

Ehrenreich H, Kolmar C, Muller OA, Goebel FD (1987) Potentiation of the hCRF-induced release of ACTH in man by an opioid antagonist. Klin Wochenschr. 65(10): 453-7.

Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, Gefeller O, Schilling L, Poser W, Kaw S (1997) Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. Alcohol Clin Exp Res. 21(7): 1285-93.

Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD (2003) Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. Neuropsychopharmacology. 28(9): 1656-65.

Esel E, Sofuoglu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT (2001) Plasma levels of betaendorphin, adrenocorticotropic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. Alcohol Alcohol. 36(6): 572-6.

Fink G (2000) Encyclopedia of stress. Academic Press, London.

Foa E, Cashman L, Jaycox L, Perry K (1997) The validation of a self-report measure of posttraumatic stress disorder: The Posttraumatic Diagnostic Scale. Psychol Assess. 9(4): 445-51.

Freye E (2009) Opioide in der Medizin, 8. Aufl., Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg.

Friedman M, Charney D, Deutch A (1995) Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaption to post-traumatic stress disorder. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York.

Fullerton DT, Getto CJ, Swift WJ, Carlson IH (1985) Sugar, opioids and binge eating. Brain Res Bull. 14(6): 673-80.

Fureman I, McLellan AT, Alterman, A (1994) Training for and maintaining interviewer consistency with the ASI. J Subst Abuse Treat. 11(3): 233-7.

Fydrich T, Renneberg B, Schmitz B, Wittchen H (1997) SKID II - Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Hogrefe-Verlag, Göttingen.

Fydrich T, Wittchen HU (1997) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Manual zum SKID-I und SKID-II. Hogrefe-Verlag, Göttingen.

Genazzani AR, Gastaldi M, Bidzinska B, Mercuri N, Genazzani AD, Nappi RE, Segre A, Petraglia F (1992) The brain as a target organ of gonadal steroids. Psychoneuroendocrinology. 17(4): 385-90.

Genazzani AR, Nappi G, Facchinetti F, Mazzella GL, Parrini D, Sinforiani E, Petraglia F, Savoldi F (1982) Central deficiency of beta-endorphin in alcohol addicts. J Clin Endocrinol Metab. 55(3): 583-6.

Gerra G, Leonardi C, Cortese E, Zaimovic A, Dell'Agnello G, Manfredini M, Somaini L, Petracca F, Caretti V, Baroni C, Donnini C (2008) Adrenocorticotropic hormone and cortisol plasma levels directly correlate with childhood neglect and depression measures in addicted patients. Addict Biol. 13(1): 95-104.

Gianoulakis C, de Waele JP, Thavundayil J (1996a) Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. Alcohol. 13(1): 19-23.

Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J (1996b) Enhanced sensitivity of pituitary betaendorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. Arch Gen Psychiatry. 53(6): 250-7.

Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP (1988) Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). N Engl J Med. 319(21): 1428.

Griesel D, Wessa M, Flor H (2006) Psychometric qualities of the German version of the Posttraumatic Diagnostic Scale (PTDS). Psychol Assess. 18(3): 262-8.

Gsellhofer B, Küfner H, Hron U, Vogt M, Weiler D (1998) European Addiction Severity Index EuropASI - Manual für Training und Durchführung. IFT Institut für Therapieforschung, München.

Hadjiconstantinou M, Neff NH (2010) Nicotine and endogenous opioids: neurochemical and pharmacological evidence. Neuropharmacology. 60(7-8): 1209-20.

Hammen C, Davila J, Brown G, Ellicott A, Gitlin M (1992) Psychiatric history and stress: predictors of severity of unipolar depression. J Abnorm Psychol. 101(1): 42-52.

Hardt J, Rutter M (2004) Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. J Child Psychol Psychiatry. 45(2): 260-73.

Harrington T, Newman E (2007) The psychometric utility of two self-report measures of PTSD among women substance users. Addict Behav. 32(12): 2788-98.

Hastings MH, Herbert J, Martensz ND, Roberts AC (1985) Annual reproductive rhythms in mammals: mechanisms of light synchronization. Ann N Y Acad Sci. 453: 182-204.

Hautzinger M (1991) The Beck Depression Inventory in clinical practice. Nervenarzt. 62(11): 689-96.

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1993) Beck-Depression-Inventar (BDI), Bearbeitung der deutschen Ausgabe - Testhandbuch. Hans-Huber, Bern.

Hegadoren KM, O'Donnell T, Lanius R, Coupland NJ, Lacaze-Masmonteil N (2009) The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression. Neuropeptides. 43(5): 341-53.

Hegenscheid K (2004) Einfluss verschiedener medikamentöser Interventionen auf den perioperativen Verlauf von ACTH, Cortisol und immunreaktiven ß-Endorphin sowie die postoperative Infektionsrate bei alkoholkranken Patienten. Med. Dissertation. Universität Berlin.

Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, (2000) Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. JAMA. 284(5): 592-7.

Hennig J, Laschefski U, Opper C (1994) Biopsychological changes after bungee jumping: beta-endorphin immunoreactivity as a mediator of euphoria? Neuropsychobiology. 29(1): 28-32.

Herz A (1988) Bidirectional effects of opioids in motivational processes and the involvement of D1 dopamine receptors. NIDA Res Monogr. 90: 17-26.

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

Herz A (1998) Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? Can J Physiol Pharmacol. 76(3): 252-8.

Holsboer F, Spengler D, Heuser I (1992) The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. Prog Brain Res. 93: 385-417.

Hughes J (1975) Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res. 88(2): 295-308.

Hughes J, Smith T, Morgan B, Fothergill L (1975) Purification and properties of enkephalin - the possible endogenous ligand for the morphine receptor. Life Sci. 16(12): 1753-8.

Huot RL, Thrivikraman KV, Meaney MJ, Plotsky PM (2001) Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in long evans rats and reversal with antidepressant treatment. Psychopharmacology (Berl). 158(4): 366-73.

Hutchison WD, Gianoulakis C, Kalant H (1988) Effects of ethanol withdrawal on beta-endorphin levels in rat brain and pituitary. Pharmacol Biochem Behav. 30(4): 933-9.

IBL International GmbH, ACTH-Kit: RE 11081), ß-Endorphin-Kit: MI-11021 D-22335 Hamburg.

Inder WJ, Joyce PR, Ellis MJ, Evans MJ, Livesey JH, Donald RA (1995) The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. Clin Endocrinol (Oxf). 43(3): 283-90.

Inder WL, Livesey JH, Donald RA (1998) Peripheral plasma levels of beta-endorphin in alcoholics and highly trained athletes and the relationship to a measure of central opioid tone. Horm Metab Res. 30(8): 523-5.

Jessop DS (1999) Review: Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. J Endocrinol. 160(2): 169-80.

Kalivas PW (1985) Interactions between neuropeptides and dopamine neurons in the ventromedial mesencephalon. Neurosci Biobehav Rev. 9(4): 573-87.

Kalivas PW, Widerlov E, Stanley D, Breese G, Prange AJ Jr. (1983) Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity. J Pharmacol Exp Ther. 227(1): 229-37.

Kasckow JW, Baker D, Geracioti TD Jr (2001) Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. Peptides. 22(5): 845-51.

Kaufman J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Moreci P, Nelson B, Wells W, Ryan ND (1997) The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. Biol Psychiatry. 42(8): 669-79.

Kelley AE, Delfs JM (1991) Dopamine and conditioned reinforcement. II. Contrasting effects of amphetamine microinjection into the nucleus accumbens with peptide microinjection into the ventral tegmental area. Psychopharmacology (Berl). 103(2): 197-203.

Kellner M, Yehuda R (1999) Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? Psychoneuroendocrinology. 24(5): 485-504.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995) Posttraumatic stress disorder in National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 52(12): 1048-60.

Kiefer F, Horntrich M, Jahn H, Wiedemann K (2002) Is withdrawel-induced anxiety in alcoholism based on ß-endorphin deficiency? Psychopharmacology. 162(4): 433-7.

Kiefer F, Wiedemann K (2004) Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. Addict Biol. 9(3-4): 205-12.

Klinke R, Silbernagl S (2001) Lehrbuch der Physiologie, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Kosterlitz HW, Hughes J (1975) Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. Life Sci. 17(1): 91-6.

Kreek MJ (1992) Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 70: 205-30.

Labuz D, Schreiter A, Schmidt Y, Brack A, Machelska H (2010) T lymphocytes containing beta-endorphin ameliorate mechanical hypersensitivity following nerve injury. Brain Behav Immun. 24(7):1045-53.

Langeland W, Hartgers C (1998) Child sexual and physical abuse and alcoholism: a review. J Stud Alcohol. 59(3): 336-48.

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1982) Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. Beltz-Verlag, Weinheim.

Lin JG, Chen WL (2008) Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. Am J Chin Med. 36(4): 635-45.

Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A (2011) Inter-rater reliability of the structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID I) and axis II disorders (SCID II). Clin Psychol Psychother. 18(1):75-9.

Lohse M, Wuttke W (1981) Release and synthesis rates of catecholamines in hypothalamic, limbic and midbrain structures following intraventricular injection of beta-endorphin in male rats. Brain Res. 229(2): 389-402.

Lovallo WR (2006) Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. Int J Psychophysiol. 59(3): 195-202.

Lukas SE, MendelsonJH (1988) Electroencephalographic activity and plasma ACTH during ethanol-induced euphoria. Biol Psychiatry. 23(2): 141-8.

Machelska H (2007) Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. Neuropeptides. 41(6): 355-63.

Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, Namia C, Novella L, Petrachi M(1997) Interrater reliability and internal consistency of the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II), version 2.0. J Pers Disord. 11(3): 279-84.

Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V (1997) Beta-endorphin, adrenocorticotropic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. Psychiatry Res. 72(3): 187-94.

Marlatt GA, George WH (1984) Relapse prevention: introduction and overview of the model. Br J Addict. 79(3): 261-73.

McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK (1997) Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. JAMA. 277(17): 1362-8.

McGuire MT, Stein S, Mendelson JH (1966) Comparative psychosocial studies of alcoholic and nonalcoholic subjects undergoing experimentally induced ethanol intoxication. Psychosom Med. 28(1): 13-26.

Merenlender-Wagner A, Dikshtein Y, Yadid G (2009) The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. Curr Drug Targets. 10(11): 1096-108.

Morgan MY (1982) Alcohol and the endocrine system. Br Med Bull. 38(1): 35-42.

Morgan WP (1985) Affective beneficence of vigorous physical activity. Med Sci Sports Exerc. 17(1): 94-100.

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

Myers RD (1996) Tetrahydroisoquinolines and alcoholism: where are we today? Alcohol Clin Exp Res. 20(3): 498-500.

Myers RD, Melchior CL (1977) Alcohol drinking: abnormal intake caused by tetrahydropapaveroline in brain. Science. 196(4289): 554-6.

Nemeroff CB (1998) The neurobiology of depression. Sci Am. 278(6): 42-9.

Oswald LM, Wand GS (2004) Opioids and alcoholism. Physiol Behav. 81(2): 339-58.

Paivio SC, Cramer KM (2004) Factor structure and reliability of the Childhood Trauma Questionnaire in a Canadian undergraduate student sample. Child Abuse Negl. 28(8): 889-904.

Pervanidou P, Chrousos GP (2010) Neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. Prog Brain Res. 182: 149-60.

Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP, Greenberg MS (1990) Naloxone-reversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder. A pilot study. Arch Gen Psychiatry. 47(6): 541-4.

Racz I, Schurmann B, Karpushova A, Reuter M, Cichon S, Montag C, Fürst R, Schütz C, Franke PE, Strohmaier J, Wienker TF, Terenius L, Osby U, Gunnar A, Maier W, Bilkei-Gorzó A, Nöthen M, Zimmer A (2008) The opioid peptides enkephalin and beta-endorphin in alcohol dependence. Biol Psychiatry. 64(11): 989-97.

Rash CJ, Coffey SF, Baschnagel JS, Drobes DJ, Saladin ME (2008) Psychometric properties of the IES-R in traumatized substance dependent individuals with and without PTSD. Addict Behav. 33(8): 1039-47.

Rosenfeld P, Suchecki D, Levine S (1992) Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development. Neurosci Biobehav Rev. 16(4): 553-68.

Roth S, Newman E (1991) The process of coping with sexual trauma. J Trauma Stress. 4(4): 279-97.

Roth-Deri I, Green-Sadan T, Yadid G (2008) Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. Prog Neurobiol. 86(1): 1-21.

Sack M (2004) Diagnostic and clinical aspects of complex post-traumatic stress disorder. Nervenarzt. 75(5): 451-9.

Schäfer I, Krausz M (2006) Trauma und Sucht - Konzepte, Diagnostik, Behandlung. Klett-Cotta Verlag, Stuttgart.

Schäfer I, Najavits LM (2007) Clinical challenges in the treatment of patients with posttraumatic stress disorder and substance abuse. Curr Opin Psychiatry. 20(6): 614-8.

Schäfer I, Reddemann L (2005) Traumatisierung und Sucht - eine Literaturübersicht. Zeitschrift für Psychotraumatologie und Psychologische Medizin. 3(3): 9-18.

Schäfer I, Teske L, Schulze-Thüsing J, Homann K, Reimer J, Haasen, C, Hissbach J, Wiedemann K (2010) Impact of childhood trauma on hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity in alcohol-dependent patients. Eur Addict Res. 16(2):108-14.

Schilling EA, Aseltine RH Jr, Gore S (2007) Adverse childhood experiences and mental health in young adults: a longitudinal survey. BMC Public Health. 7(7): 30.

Schmidt RF, Thews G (1993) Physiologie des Menschen. 25. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Schmidt P, Kufner H, Hasemann S, Lohnert B, Kolb W, Zemlin U, Soyka M (2007) Is the European Addiction Severity Index a useful tool in the diagnostic routines of alcohol dependence? Fortschr Neurol Psychiatr. 75(9): 541-8.

Schulz R, Wüster M, Duka T, Herz A (1980) Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in braind and pituitary. Psychopharmacology (Berl). 68(3): 221-7.

Segal DL, Hersen M, Van Hasselt VB (1994) Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R: an evaluative review. Compr Psychiatry. 35(4): 316-27.

Seizinger BR, Bovermann K, Maysinger D, Höllt V, Herz, A (1983) Differential effects of acute and chronic ethanol treatment on particular opioid peptide systems in discrete regions of rat brain and pituitary. Pharmacol Biochem Behav. 18 (Suppl 1): 361-9.

Shaw D, Al'Absi M (2008) Attenuated beta endorphin response to acute stress is associated with smoking relapse. Pharmacol Biochem Behav. 90(3): 357-62.

Sher L (1998) The role of the endogenous opioid system in the pathogenesis of anxiety disorders. Med Hypotheses. 50(6): 473-4.

Shi J, Li SX, Zhang XL, Wang X, Le Foll B, Zhang XY, Kosten TR, Lu L(2009) Time-dependent neuroendocrine alterations and drug craving during the first month of abstinence in heroin addicts. Am J Drug Alcohol Abuse. 35(5): 267-72.

Simpson TL, Miller WR (2002) Concomitance between childhood sexual and physical abuse and substance use problems. A review. Clin Psychol Rev. 22(1): 27-77.

Smith R, Thomson M (1991) Neuroendocrinology of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the puerperium. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 5(1): 167-86.

Spanagel R (1995) Modulation of drug-induced sensitization processes by endogenous opioid systems. Behav Brain Res. 70(1): 37-49.

Spanagel R, Rosenwasser AM, Schumann G, Sarkar DK (2005) Alcohol consumption and the body's biological clock. Alcohol Clin Exp Res. 29(8): 1550-7.

Spielberger C, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg P, Jacobs G (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA.

Stein C, Zöllner C (2009) Opioids and sensory nerves. Handb Exp Pharmacol. 194: 495-518.

Stewart SH (1996) Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. Psychol Bull. 120(1): 83-112.

Stokes PE, Sikes CR (1987) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders. In: Psychopathmacology: The third generation of progress. H. Meltzer (Hrg.). Raven Press, New York, 589-607.

Tabakoff B, Hoffman PL (1983) Alcohol interactions with brain opiate receptors. Life Sci. 32(3): 197-204.

Terenius L (1996) Alcohol addiction (alcoholism) and the opioid system. Alcohol. 13(1): 31-4.

Tirelli A, Guastafierro S, Annunziata S, Guariglia R, Coppola L (2001) Effects of betaendorphin and met-enkephalin on platelet activity. Am J Hematol 68(1): 1-3.

Tsigos C, Chrousos GP (2002) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 53(4): 865-71.

Van Ree JM, Kornet M, Goosen C (1994) Neuropeptides and alcohol addiction in monkeys. EXS. 71: 165-74.

Vanitallie TB (2002) Stress: a risk factor for serious illness. Metabolism. 51 (6 Suppl 1): 40-5.

Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R (2008) Neuropharmacology of alcohol addiction. Br J Pharmacol. 154(2): 299-315.

Vescovi PP, Coiro V, Volpi R, Giannini A, Passeri M(1992) Plasma beta-endorphin, but not met-enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics. Alcohol. 27(5): 471-5.

Volpicelli J, Balaraman G, Hahn J, Wallace H, Bux D (1999) The role of uncontrollable trauma in the development of PTSD and alcohol addiction. Alcohol Res Health. 23(4): 256-62.

Volpicelli JR (1987) Uncontrollable events and alcohol drinking. Br J Addict. 82(4): 381-92.

Waldinger RJ, Swett C Jr, Frank A, Miller K (1994) Levels of dissociation and histories of reported abuse among women outpatients. J Nerv Ment Dis. 182(11): 625-30.

Walker EA, Katon WJ, Hansom J, Harrop-Griffiths J, Holm L, Jones ML, Hickok L, Jemelka RP(1992) Medical and psychiatric symptoms in women with childhood sexual abuse. Psychosom Med. 54(6): 658-64.

Wan RQ, Wiegant VM, De Jong W, De Wied D (1996) Alterations of beta-endorphin-like immunoreactivity in CSF following behavioral training using a passive avoidance procedure. Psychoneuroendocrinology. 21(6): 503-13.

Willner P (1990) Animal models of depression: an overview. Pharmacol Ther. 45(3): 425-55.

Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, Grabe H, Hill A, Gast U, Schlosser N, Höpp H, Beblo T, Driessen M (2010) The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Preliminary Psychometric Properties. Psychother Psychosom Med Psychol. 60(11): 442-50.

Wittchen H, Wunderlich U, Grunschwitz S, Zaudig M (1997a) SCID-I - Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft, Hogrefe-Verlag, Göttingen.

Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T (1997b) SCID - Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV. Achse I und II. Handanweisung. Hogrefe-Verlag, Göttingen.

Wlodarczyk-Bisaga K, Bisaga A (1994) Selected issues of biological aspects of eating disorders. Psychiatr Pol. 28(5): 579-91.

Wulff H (2006) Childhood Trauma Questionnaire. Entwicklung einer deutschsprachigen Version und Überprüfung bei psychiatrisch - psychotherapeutisch behandelten Patienten. Med. Dissertation. Universität Lübeck.

Yadid G, Zangen A, Herzberg U, Nakash R, Sagen J (2000) Alterations in endogenous brain beta-endorphin release by adrenal medullary transplants in the spinal cord. Neuropsychopharmacology. 23(6): 709-16.

Yamamoto T (2008) Central mechanisms of roles of taste in reward and eating. Acta Physiol Hung. 95(2): 165-86.

Yehuda S, Carasso RL (1982) Modification of d-amphetamine- or chlorpromazine-induced hypothermia by beta-endorphin, MIF-I, and alpha-MSH: mediation by the dopaminergic system. Peptides. 3(2): 105-10.

Yoneda M, Watanobe H, Terano A (2001) Central regulation of hepatic function by neuropeptides. J Gastroenterol. 36(6): 361-7.

Zangen A, Nakash R, Roth-Deri I, Overstreet DH, Yadid G (2002) Impaired release of betaendorphin in response to serotonin in a rat model of depression. Neuroscience. 110(3): 389-93.

Zimmermann U, Hundt W, Spring K, Grabner A, Holsboer F (2003) Hypothalamic-pituitary-adrenal system adaptation to detoxification in alcohol-dependent patients is affected by family history of alcoholism. Biol Psychiatry. 53(1): 75-84.

Zlotnick C, Shea MT, Pearlstein T, Simpson E, Costello E, Begin A (1996) The relationship between dissociative symptoms, alexithymia, impulsivity, secuals abuse, and self-mutilation. Compr Psychiatry. 37(1): 12-6.

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Proopiomelanocortin und davon abgeleitete Peptide (nach Hegenscheid
2004) CLIP: Corticotropin-Like-Intermediate-Lobe-Peptid (stimuliert
Insulinsekretion)13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der HPA-Achse; eigene Abbildung15
Abbildung 3: Einfluss des akuten Alkoholentzugs auf die Hormone der HPA-Achse.
Ausschüttung von CRH und Vasopressin (VP), ACTH und
Glucocorticoiden, Mangel an βE und negatives Feedback durch βE an
Hypothalamus und Hypophyse. Nach Hegenscheid (2004)24
Abbildung 4: Häufigkeit verschiedener Traumatisierungen gemäß PDS58
Abbildung 5: Unterschiede zwischen βE-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne
PTSD-Symptomen zu t059
Abbildung 6: Unterschiede zwischen βE-Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne
PTSD-Symptomen zu t161
Abbildung 7: Gruppe mit frühen Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den βE -
Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t063
Abbildung 8: Gruppe mit frühen Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den βE-
Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t163
Abbildung 9: Gruppe ohne frühe Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den β E-
Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t062
Abbildung 10: Gruppe ohne frühe Traumatisierungen – Unterschiede zwischen den βE-
Plasmaspiegeln bei Patienten mit und ohne PTSD-Symptomen zu t165

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechterverteilung	47
Tabelle 2: Alter der Teilnehmenden in Jahren	47
Tabelle 3: Häufigkeit der jeweiligen Schulabschlüsse	48
Tabelle 4: Abgeschlossene Berufsausbildung	48
Tabelle 5: Erwerbssituation	48
Tabelle 6: Monatliches Nettoeinkommen	49
Tabelle 7: Familienstand	49
Tabelle 8: Wohnsituation	50
Tabelle 9: Jahre des Alkoholgebrauchs, Alter bei Beginn, tägliche Alkoholmenge und	
Häufigkeit eines Delirs	51
Tabelle 10: Anzahl stationärer Entgiftungen und längste Abstinenzzeit	51
Tabelle 11: Vergleich von Jahren des Alkoholgebrauchs, Alter bei Beginn, der täglichen	
Alkoholmenge und Häufigkeit eines Delirs zwischen weiblichen und	
männlichen Studienteilnehmern	52
Tabelle 12: Vergleich der Anzahl stationärer Entgiftungen und der längsten Abstinenzzeit	
zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmern	52
Tabelle 13: Achse-I-Störungen	53
Tabelle 14: Häufigkeit des Erfüllens des Kriteriums A der PTSD bei Männern und Frauen	. 54
Tabelle 15: Depressivität zu beiden Untersuchungszeitpunkten (BDI total score)	54
Tabelle 16: Schwere der Depressivität (BDI-Score) zum Untersuchungszeitpunkt t0 nach	
Geschlecht	55
Tabelle 17: Schwere der Depressivität (BDI-Score) zum Untersuchungszeitpunkt t1 nach	
Geschlecht	55
Tabelle 18: Zustandsangst (state) und generelle Angstbereitschaft (trait) zu beiden	
Untersuchungszeitpunkten (t0 und t1)	56
Tabelle 19: Frühe Traumatisierung – Summenscore der Subskalen des CTQ	56
Tabelle 20: Frühe Traumatisierung – klinische Kategorien des CTQ	57
Tabelle 21: Symptome der PTSD-Ergebnisse der Subskalen der PDS nach Geschlecht	59

6.4. Abkürzungsverzeichnis

ACTH Adrenocorticotropin / Adrenocorticotropes Hormon

ADH Antidiuretisches Hormon / Adiuretin / Vasopressin

BDI Beck Depression Inventory

CBG Coricosteroid-Binding-Globulin

CRF Corticotropin-Releasing-Factor

CTQ Childhood Trauma Questionaire

DSM Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen

European Addiction Severity Index

FSH Follikelstimulierendes Hormon

GR Glucocorticoidrezeptor

HHL Hypophysenhinterlappen / Neurohypophyse

HPA-Achse Hypothalmische pituitäre adrenokortikale Achse

(Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)

HVL Hypophysenvorderlappen / Adenohypophyse

ICD International Statistical Classification of Diseases

LH Luteinisierendes Hormon

LS Limbisches System

MDD Major Depressive Disorder

MR Mineralocorticoidrezeptor

MSH Melanotropin

n.A. Nach Aufnahme

NNM Nebennierenmark

NNR Nebennierenrinde

PDS Posttraumatic Diagnostic Scale

POMC Proopiomelanocortin

PS Persönlichkeitsstörung

PTSD Post-Traumatic-Stress-Disorder

(Posttraumatische Belastungsstörung)

PVN Paraventrikulärer Nukleus

RIA Radioimmunoassay

SCID Strukturiertes klinisches Interview (für DSM IV)

β-MSH β-Melanozyten stimulierendes Hormon

βE Beta-Endorphin

SCID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV

STAI State-Trait-Angstinventar

STH Somatotropin

THC Tetrahydrocannabinol

TSH Thyroidea stimulierendes Hormon

ZNS Zentrales Nervensystem

Danksagung

Zunächst einmal möchte ich allen Probanden und Probandinnen der Studie herzlich danken. Ohne ihre Zeit und Mitarbeit wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ich danke zudem meinem Doktorvater Prof. Dr. K. Wiedemann für das Überlassen des interessanten Promotionsthemas sowie Prof. Dr. Naber dafür, dass ich die Studie in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie des UKE durchführen durfte.

Für die Betreuung während der Studie und des Schreibens sowie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn PD Dr. Ingo Schäfer, der mir mit Zeit, Geduld und Ratschlägen immer wieder helfend zur Seite stand.

Weiter möchte ich mich bei dem neurobiologischen Labor der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. K. Wiedemann bedanken, und hier insbesondere bei Frau I. Remmlinger-Marten: für die gewissenhafte Analyse der Blutproben, ihre Geduld, Erklärungen und die vielen anregenden und motivierenden Gespräche.

Ich danke auch meinen Kolleginnen Lisa Teske und Juliane Schulze-Thüsing für die Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bei der Durchführung der Studie und darüber hinaus. Aus der Zusammenarbeit ist eine tiefe Freundschaft entstanden, die ich nicht missen möchte und die mich häufig sehr ermutigt hat: Liebe Lisa, ohne diese Studie hätte ich dich nie kennen gelernt. Wir haben nicht nur viele Stunden miteinander verbracht sondern auch einen Lebensabschnitt geteilt, der privat wie beruflich für uns beide sehr prägend war. Trotz all der Anstrengungen und Zweifel während der Durchführung der Studie und auch des Schreibens möchte ich diese Zeit nicht missen und bin sehr froh darüber, allzeit in so guter Gesellschaft gewesen zu sein. Vielen Dank für die guten und vielen Gespräche, die lustigen und auch ernsten Abende, deine Ehrlichkeit und Offenheit. Ohne dich hätte ich mehr als einmal aufgegeben! Danke!

Danke auch an das Team der PS5, ohne dessen Unterstützung und Hilfe wir die Studie nicht hätten durchführen können. Seine Mitglieder haben uns viel beigebracht – medizinisch wie auch menschlich - uns mit offenem Ohr und klugem Rat in schwierigen Situationen zur Seite gestanden und immer ein aufmunterndes Wort parat gehabt.

Des Weiteren danke ich Herrn Jan-Eike Hornauer für das Lektorat – selten hat mich Kritik so motiviert.

Herrn Alexander Anders danke ich für die grafische Überarbeitung der Abbildungen und des Textes, seinen Zuspruch und die Geduld, die er immer wieder für mich aufgebracht hat.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie und Freunde, die nie aufgehört haben an mich zu glauben. Ihr habt mich in schwierigen Momenten unterstützt, mir mit aufbauenden Worten, Rat, Hilfe, Geduld und "Fehlerlesen" zur Seite gestanden und so maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Ohne euch wäre diese Arbeit nie fertig geworden.

Vielen Dank!

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Eigene Veröffentlichungen

Lüdecke D, Menger H, Homann K, Schulze-Thüsing J, Teske L, Reimer J, Hissbach J, Wiedemann K, Schäfer I (2009) Zusammenhänge zwischen erhöhtem b-Endorphinspiegel im Entzug, frühen Traumatisierungen und PTSD bei alkoholabhängigen Patienten. In: Schneider F, Grözinger M (Hrsg.) Psychische Erkrankungen in der Lebensspanne – Abstractband zum DGPPN Kongress 2009, 25.-28. November 2009 in Berlin. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. 61.

Schäfer I, Homann K, Schulze-Thüsing J, Teske L, Hissbach J, Haasen C, Wiedemann K (2008) Associations between childhood trauma and Hypothalamic-Piutuitary-Adrenocoricol (HPA) activity in alcohol-dependent patients. Eur Psychiatry, 23 (Suppl. 2): 89.

Schäfer I, Schulze-Thüsing J, Teske L, Hissbach J, Haasen C, Wiedemann K (2008) Einfluss früher Traumatisierungen auf die HPA-Achsen-Aktivität bei alkoholabhängigen Patienten. Nervenarzt 79 (Suppl. 4): 412.

Schäfer I, Teske L, Schulze-Thüsing J, Homann K, Reimer J, Haasen C, Hissbach J, Widemann K (2010) Impact of Childhood Trauma on Hyptothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Alcohol-Dependent Patients. Eur Addict Res. 16: 108-14.

Schulze-Thüsing J, Teske L, Homann K, Haasen C, Reimer J, Karow A, Hissbach J, Schäfer I (2009) Verlaufsklassifikationen bei alkoholabhängigen Patienten – Zusammenhänge zwischen TypA/Typ B und frühen Traumatisierungen. In: Schneider F, Grözinger M (Hrsg.) Psychische Erkrankungen in der Lebensspanne – Abstractband zum DGPPN Kongress 2009, 25.-28. November 2009 in Berlin. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. 61.

Schulze-Thüsing J, Teske L, Homann K, Hissbach J, Reimer J, Haasen C, Wiedemann K, Schäfer I (2009) Zusammenhänge zwischen frühen interpersonalen Traumatisierungen und HPA-Achsen-Aktivität bei Alkoholabhängigkeit. Suchttherapie 10 (Suppl. 1): 53.

Wiedemann K, Schulze-Thüsing J, Teske L, Homann K, Haasen C, Reimer J, Karow A, Schäfer I (2009) Frühe negative Entwicklungsbedingungen, Krankheitsverlauf und aktuelle Symptomatik bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. In: Schneider F, Grözinger M (Hrsg.) Psychische Erkrankungen in der Lebensspanne – Abstractband zum DGPPN Kongress 2009, 25.-28. November 2009 in Berlin. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. 61.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Katrin Homann