

## Diskussion

Wir konnten keine Assoziation in unserer Studie zwischen dem Vorliegen des Taq I A1-Allels und einem früheren Beginn der Alkoholabhängigkeit finden, unabhängig davon, welche Kriterien für die Definition dieses Zeitpunkts benutzt wurden. Andere Faktoren, die mit dem Taq I A1-Allel assoziiert worden sind, sind die Nikotinabhängigkeit [Comings & Blum, 2000] und antisoziale Persönlichkeitsstörung mit hoher Impulsivität [Blum et al., 1995]. In unserer Studie konnten wir keine erhöhte Frequenz von Nikotinabhängigkeit und antisozialer Persönlichkeitsstörung in der A1-Gruppe finden, unabhängig davon, ob alle Teilnehmer zusammengekommen wurden oder in Patienten und Kontrollen aufgeteilt wurden.

Sehr wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Selektion der normalen Kontrollen (Lawford et al., 1997). Weil die Prävalenz von Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit in der allgemein-männlichen Bevölkerung relativ hoch ist [Caetano 1999], müssen Kontrollen sehr sorgfältig ausgewählt werden. Aus diesem Grund wurden die gesunden Kontrollen bei uns intensiv psychometrisch und laborchemisch untersucht, auch mittels Carbohydrate-deficient-Transferrin (CDT). Die Frequenz des A1-Allels bei unserer Kontrollgruppe von 19,4 % war vergleichbar mit anderen gesunden deutschen Kontrollen aus der Literatur: Sander et al. (1999) fanden keine Assoziation dieser Allele mit Alkoholabhängigkeit in zwei homogenen Gruppen alkoholabhängiger Patienten. Ferner fanden Gelernter & Kranzler keine Assoziation zwischen diesen Allelen und Alkoholabhängigkeit per se oder Schwere der Alkoholabhängigkeit, ohne das Erstmanifestationsalter explizit zu untersuchen. Eine Einschränkung unserer Studie könnte der sog. „bias of recall“ sein. Da sich unterschiedlich an das erste Vorkommen bestimmter Zeichen und Symptome der Alkoholabhängigkeit erinnert wird, entstehen Artefakte.

In der Assoziationsstudie, die den oben besprochenen Polymorphismus mit Scores des Michigan-Alkoholismus-Screening-Test (MAST) in Zusammenhang brachte, zeigten sich zusammenfassend höhere MAST-Scores bei den alkoholkranken Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen eines A1-Allels. A1-Allelträger wiesen somit mehr alkoholbezogene Probleme auf, was anhand des MAST erhoben wurde. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass das DRD2 Taq I A 1-Allele einen Risikofaktor für schwerere Subtypen der Alkoholabhängigkeit darstellen könnte, auch wenn kein Zusammenhang mit dem Erstmanifestationsalter gefunden werden konnte.

Um den Funktionszustand dopaminerger Rezeptoren in vivo am Gesamtorganismus zu untersuchen, wurden zusätzlich zu den genetischen Studien ein Apomorphin-Provokationstest

durchgeführt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in diesem Paradigma eine Alterierung des dopaminergen Systems bei detoxifizierten alkoholabhängigen Patienten vorzuliegen scheint, wobei die Qualität und Quantität, mit welcher sich dieses manifestiert, für die einzelnen Hormone unterschiedlich ist. Bei den postsynaptischen Dopaminrezeptoren auf den lactotrophen Zellen wurde eine erhöhte Sensitivität deutlich, die möglicherweise mit einer verminderten Dopaminsekretion in das Portalgefäßsystem im Zusammenhang steht. In dieser Untersuchung konnte sowohl mit intra- als auch interindividuellen Kontrollen zum ersten Mal die starke Beeinträchtigung der Dopaminrezeptoren des HPA-Systems durch Alkoholabhängigkeit in der fehlenden Cortisolantwort auf Apomorphin gezeigt werden.

Neben den Dopamin-Rezeptoren spielt der Dopamin-Transporter (DAT) eine entscheidende funktionelle Rolle für das dopaminerge System. Daher untersuchten wir Polymorphismen im DAT, die von putativer funktioneller Bedeutung sind.

Die Unterschiede zwischen den alkoholabhängigen Patienten und den gesunden Kontrollen, die hier nachgewiesen wurden, stehen dabei in guter Übereinstimmung zu früheren Publikationen [Thome et al., 1999]. Eine positive Assoziation zwischen A10 und Neugierverhalten bei alkoholabhängigen Patienten könnte erwartet werden, weil der DAT eine sehr wichtige Rolle in der Beendigung der dopaminergen Neurotransmission spielt und DAT-Knockout-Mäuse hypermotorisch sind, was als Analogon für Neugierverhalten bei Menschen gilt. In diesem Kontext scheint es überraschend, dass wir niedrigere Scores für Neugierverhalten bei nicht- psychiatrisch komorbiden Alkoholabhängigen fanden, die homozygot für A10 sind. Allerdings war eine Assoziation bereits in früheren Studien nicht gefunden worden [Sullivan et al., 1997]. Bezüglich der pathophysiologischen Verbindung zwischen der beschriebenen Homozygotie von A10 und niedrigeren Neugierverhaltens- und höheren Selbstbestimmungsscores wäre es sehr interessant, ob Patienten, die ADS als Diagnose haben und Nonresponder auf Methylphenidat sind, ähnliche TCI-Profile haben.

In der von uns untersuchten Population waren keine signifikanten Unterschiede in der DRD4-Allel-Verteilung zwischen Patienten und Probanden nachweisbar. Somit bestätigten unsere Resultate die in anderen Populationen durchgeführten Untersuchungen und zeigten ähnliche Verteilungen der DRD4-Genotypen für die europäische Bevölkerung. Die postulierten Zusammenhänge zwischen der Alkoholabhängigkeit und DRD4-Rezeptoren konnte nicht verifiziert werden. Die in einer kaukasischen Population herausgefundenen Zusammenhänge zwischen der Diagnose Alkoholabhängigkeit und dem DRD4-3-Repeat-Allel und DRD4-6-Repeat-Allel waren in der von uns untersuchten Stichprobe nicht nachweisbar. Die signifikanten Unterschiede der Mittelwerte in den Dimensionen „physische und soziale Anhedonie“ der

Chapman-Skalen zwischen Patienten und Probanden stützten die gängigen Postulate. Dabei liegen die Mittelwerte der Patienten in beiden Kategorien signifikant bis hoch signifikant höher als die der Probanden in diesen Dimensionen. Zu erwähnen ist, dass die Untersuchungen unmittelbar nach der Entgiftungsphase der Patienten durchgeführt wurden. Es wird postuliert, dass es im Entzug zu einer dopaminergen Minderfunktion durch fehlende externe Stimulation und dadurch zur Anhedonie kommen könnte. Ursächliche Zusammenhänge zwischen der Alkoholabhängigkeit und der Anhedonie sind nicht gänzlich geklärt. Das Bindeglied scheint aber das zentrale dopaminerge System zu sein. Ob es sich bei der Anhedonie jedoch nur um einen State- oder sogar einen Trait-Marker handelt, gilt es in Längsschnitt- und High-Risk-Gruppen-Untersuchungen abzuklären. In der Gruppe der DRD4 short versus DRD4 long lagen die Mittelwerte in den Kategorien „soziale und physische Anhedonie“ sowohl von Patienten als auch Probanden mit dem DRD4 long-Genotyp höher als in der Gruppe mit einem DRD4 short-Genotyp. In der Gruppe DRD4-Genotyp 4-4 versus 4-7 liegen die Mittelwerte in den Dimensionen soziale und physische Anhedonie von Patienten und Probanden mit dem Genotyp 4-7 ebenfalls höher als mit dem Genotyp 4-4. In der 3. Gruppe DRD4-7-Allel versus Non-7-Allel liegen die Mittelwerte der Dimension soziale und physische Anhedonie von Patienten und Probanden mit einem 7-Repeat-Allel höher als die Gruppe ohne. Die oben beschriebenen Unterschiede der Mittelwerte waren nicht signifikant. Anhand dieser Ergebnisse kann für die von uns untersuchte Population gesagt werden, dass es keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen DRD4-Subtypen und der Ausprägung der Anhedonie gab. Eine kategoriale Wertung dieser Ergebnisse stellte sich aufgrund des Konstruktes „Anhedonie“ als schwierig dar. Von Cloninger wurde postuliert, dass ein wahrscheinlich genetischer, primärer Defekt von postsynaptischen Dopaminrezeptoren den betroffenen Menschen für Reiz- und Suchtstoffe vulnerabler mache. Geht man von dieser These aus, kann als Resultat unserer Arbeit festgehalten werden, dass der Polymorphismus im 3. Exon des DRD4 nicht primär an der Vulnerabilität beteiligt ist. Es können andere Polymorphismen des DRD4 oder andere Dopaminrezeptoren dafür verantwortlich sein. Geht man weiterhin von der großen Bedeutung des Dopamins in der Entstehung der Abhängigkeit aus, so kann die Ursache dafür auch in dem möglichen prädispositionell funktionellen Mangel von Dopamin im mesolimbischen System liegen.

In der von uns untersuchten Population waren signifikant unterschiedliche Mittelwerte in der Hypomanie-Dimension bei den Patienten in allen 3 Gruppen (DRD4 short versus long, DRD4-Genotyp 4-4 versus 4-7 und DRD4 7-Allel versus Non-7-Allel) festzustellen. Entwickelt wurde die Hypomanie-Skala zur Erfassung des Risikos für bipolare Störungen [Eckblad &

Chapman, 1986]. Die Hypomanie gilt als ein nicht-spezifisches Merkmal für psychotische Störungen [Chapman et al., 1994]. Es wird postuliert, dass bei Personen mit hohen Werten auf der Hypomanie-Skala generell das psychosoziale Funktionsniveau beeinträchtigt sei. Die Hypomanie gilt als Risikofaktor für die Entstehung von Abhängigkeiten [Meyer & Hautzinger, 1999]. Die Assoziation der Hypomanie mit Persönlichkeitsstörungen und die Häufung von Persönlichkeitsstörungen bei Alkoholabhängigen unterstützen den Zusammenhang zwischen Alkoholabhängigkeit und der Hypomanie. Offen bleibt die Frage, warum gerade Alkoholabhängige mit dem DRD4-7-Allel bzw. DRD4 long-Genotyp signifikant höhere Hypomanie-Scores erzielen. Wäre nur das DRD4-7-Allel bzw. der DRD4 long-Genotyp für die Hypomanie verantwortlich, so müssten auch in der Probandengruppe und in der Gesamtstichprobe signifikante Zusammenhänge zu sehen sein. Nur die Kombination von DRD4-7-Allel bzw. DRD4 long und Alkoholkonsum steht möglicherweise mit der Hypomanie in signifikantem Zusammenhang.

Die Befunde im serotonergen und glutamatergen Systeme sind ebenfalls widersprüchlich, so dass im Gegensatz zu anderen psychiatrischen Erkrankungen wie affektive oder schizophrene Psychosen keine robusten Assoziationen mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit gefunden werden konnte. Schließlich führte eine große, prospektive, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Multizenter-Studie mit einer serotonergen Substanz (Nefazodon) zusammenfassend zu keiner signifikanten Reduktion der Rückfallwahrscheinlichkeit bei alkoholabhängigen Männern.

Diese Studie weist zweifellos verschiedene methodische Stärken auf, die von einer aussagekräftigen Interventionsstudie erwartet werden müssen [Chambless & Hollon]: (a) die Behandlungszuweisung erfolgte in randomisierter, doch blanchierter Weise; damit sollte gesichert werden, dass in allen Bedingungen ausreichend Subgruppen gebildet und analysiert werden konnten; (b) die Verwendung von objektiven Messinstrumenten und Diagnostik, mit guten bis sehr guten Reliabilitätswerten; (c) die psychotherapeutischen Interventionen folgten einem Behandlungsmanual, dessen Einhaltung durch Videoaufzeichnungen kontrolliert wurde; (d) alle Behandlungen waren intensiv, individualisiert, von hoher Güte, lange genug, um auch spät auf die Intervention ansprechende Patienten zu erreichen und umfassten alle als wirksam angesehenen und bewährten kognitiv-behavioralen Interventionen; (e) die Erfolgsbeurteilungen erfolgten zu allen Messpunkten durch nicht eingeweihte, gegenüber den Behandlungen verblindete Kliniker; (f) die Medikamentencompliance bzw. die Alkohol- und Drogenabstinenz wurde durch Blut- und Atemluftanalysen kontrolliert; (g) die Stichprobengröße war unter allen 4 Bedingungen ausreichend groß, um mögliche bedeutsame Unterschiede entdecken zu können; (h) die Studie erhält dadurch eine hohe klinische

Relevanz, als dass nur schwer alkoholabhängige Patienten (mindestens 5 Abhängigkeitskriterien mussten erfüllt sein) aufgenommen und behandelt wurden; (i) der Ausschluss von Patienten mit einer aktuellen Depression erlaubt die Abschätzung der Bedeutung des SSRI für die Rückfallverhinderung ohne Konfundierung durch einen möglichen antidepressiven Effekt.

Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass die 4 Behandlungsformen weder nach 3 noch nach 12 Monaten, unabhängig vom Erfolgsmaß, in bedeutsamer Weise von einander zu unterscheiden waren. Der einzige signifikante Effekt ergab sich bei der einjährigen Nachuntersuchung für die Gruppe, die mit SSRI plus unspezifischer, unterstützender Gruppenintervention behandelt wurde. Diese Patienten tranken im Untersuchungszeitraum mehr Alkohol, wenn es zu einem Rückfall kam. Das Ausbleiben eines klinisch relevanten Effekts von Nefazodon bei nichtdepressiven Alkoholikern entspricht Befunden anderer Forschergruppen. So haben Kranzler und Mitautoren [Kranzler et al., 2000] für Nefazodon im Vergleich mit Placebomedikation keine Vorteile bei der Verhinderung von Rückfällen berichtet. Aufgrund der Ergebnisse von Pettinati und Mitarbeitern darf man hinsichtlich der Wirksamkeit eines serotonergen Medikaments erwarten, dass bei den von Babor vorgeschlagenen Typen von Alkoholabhängigkeit es zu unterschiedlichen Effekten kommt. Dies wird durch die Untersuchung von Johnson et al. [Johnson et al., 2000] bestätigt, indem dort für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist Ondansetron bei Patienten mit frühen alkoholbezogenen Problemen im Gegensatz zu Patienten mit später im Leben auftretenden alkoholbezogenen Problemen klare differenzielle Effekte gezeigt werden konnten. Dennoch lässt sich festhalten, dass Nefazodon und möglicherweise SSRI insgesamt bezogen auf das Kriterium Rückfallverhinderung bei bestehender Alkoholabhängigkeit von geringem therapeutischem Nutzen ist.

Von besonderer klinischer Relevanz ist unser Ergebnis, dass eine komplexe, intensive kognitive Verhaltenstherapie mit Exposition der persönlich relevanten Reize (cue exposure) einer nichtdirektiven, unterstützenden, unspezifischen Gruppenintervention nicht überlegen ist. Zum Verständnis dieses Befunds gilt es zu bedenken, dass diese „Placebo-Gruppenintervention“<sup>66</sup> zeitlich gleich lang, intensiv und regelmäßig (wöchentlich) stattfand, auch psychoedukative, psychotherapeutische Elemente (Informationen, Erklärungen) sowie ein Entspannungstraining enthielt. Dieser Mangel an einem zusätzlichen Effekt der spezifischen Psychotherapie gegenüber weniger spezifischen bzw. kürzeren, weniger anspruchsvolleren und kostengünstigeren psychologischen Interventionen ist in Übereinstimmung mit aktuellen Übersichtsarbeiten und Metanalysen [z.B. Moyer et al., 2002].

Im Lichte der dargestellten Evidenzen erscheint uns die Schlussfolgerung berechtigt, dass Wissenschaftler sich verstärkt mit den Mechanismen der auch durch minimale und kurze Interventionen bei Alkoholabhängigkeit erzielbaren Erfolge befassen sollten. Ferner erscheint uns, insbesondere wegen der erheblichen Streuung der Erfolgsmaße, die Analyse von Subgruppen Alkoholkranker sowie die Berücksichtigung von differenziellen Eigenschaften der Patienten (Abhängigkeitsverlauf, Persönlichkeitsmerkmale usw.) hinsichtlich der Behandlungsindikationen ein wichtiger nächster Schritt. Es bleibt weiteren Studien überlassen, zu prüfen, für welche Patienten mit welchen Merkmalen und unter welchen weiteren Rahmenbedingungen die hier zur Anwendung gekommene komplexe psychologische Intervention angezeigt ist und für welche Patientengruppe es weniger indiziert ist, diese zeit- und mittelaufwendigen sowie belastenden Behandlungen mit wenig Aussicht auf (dauerhaften) Erfolg anzubieten.