

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

Evaluation innovativer pharmako- und psychotherapeutischer Interventionen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Psychiatrie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Dr. med. Christian Müller

Eingereicht: Dezember 2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Georg Juckel, Bochum

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Bleich, Hannover

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung.....	4
1.1. Alkoholabhängigkeit – Definition und Epidemiologie	4
1.2. Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms.....	4
1.3. Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit.....	6
1.4. Psychotherapeutische Interventionen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit	7
2. Eigene Arbeiten	9
2.1. Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam bei der ambulanten Alkoholentzugs- behandlung.....	9
2.2. Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin zur stationären Behandlung des Alkoholentzugssyndroms: eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie.....	16
2.3. Hoch-dosiertes Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit: eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie.....	24
2.4. Serumkonzentrationen des Proteins Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) bei alkoholabhängigen Patienten unter Gabe von hoch dosiertem Baclofen.....	36
2.5. Effekte einer repetitiven Imagination von Alkoholkonsum auf das Trinkverlangen alkoholabhängiger Patienten	41
3. Diskussion	49
3.1. Levetiracetam zur ambulanten Alkoholentzugsbehandlung.....	49
3.2. Pregabalin zur stationären Alkoholentzugsbehandlung	50
3.3. Hoch-Dosis Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit	51
3.4. BDNF-Serumkonzentrationen unter Baclofen-Therapie bei Alkoholabhängigkeit	52
3.5. Repetitive Imagination zur Craving-Reduktion bei Alkoholabhängigkeit	53
3.6. Fazit.....	54
4. Zusammenfassung.....	56
5. Literatur.....	58
6. Danksagung.....	66
7. Eidesstattliche Erklärung.....	67

Abkürzungen

AWSS	Alcohol Withdrawal Syndrome Scale
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
Pharmako-fMRT	Pharmakologische funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
GABA	Gamma amino butyric acid
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	Number needed to treat
RM MANCOVA	Repeated measures multivariate analysis of covariance

1. Einleitung

1.1. Alkoholabhängigkeit – Definition und Epidemiologie

Weltweit wird nach Schätzungen der WHO jeder 20. Todesfall durch den Konsum von Alkohol verursacht (WHO, 2014). In Deutschland waren im Jahr 2015 „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“ nach ICD-10 (WHO, 1994) die zweithäufigsten Hauptdiagnosen aller vollstationär behandelten Patienten, in der Gruppe der männlichen Patienten stellte diese Diagnosegruppe (F10.x) die häufigste Hauptdiagnose dar (Statistisches Bundesamt, 2016). Alkoholbezogene Störungen werden nach ICD-10 u.a. in den „schädlichen Gebrauch“ und das „Abhängigkeitssyndrom“ unterteilt. Dabei definiert sich der schädliche Gebrauch über den Nachweis alkoholassoziierter psychischer oder physischer Folgeschäden. Für das Abhängigkeitssyndrom wurden sechs Kriterien definiert (Craving, Kontrollminderung, Toleranzentwicklung, Entzugssymptomatik, Einengung auf den Substanzgebrauch, Konsum trotz negativer Folgen), von denen mindestens drei innerhalb eines 12-Monatszeitraumes gleichzeitig vorgelegen haben müssen. Im Gegensatz zu dieser kategorialen diagnostischen Unterteilung alkoholbezogener Störungen wurde in der 5. Ausgabe des Amerikanischen Klassifikationssystems DSM (APA, 2013) erstmals eine dimensionale Einteilung mit insgesamt 11 Kriterien vorgenommen, anhand derer sich je nach Anzahl der erfüllten Kriterien nun drei Schweregrade (leicht, moderat, schwer) einer sog. Alkoholgebrauchsstörung („Alcohol Use Disorder“) unterteilen lassen.

Die Prävalenz der Alkoholabhängigkeit wurde für Deutschland mit 3,4% angegeben (Pabst et al., 2013). Trotz der hohen Relevanz alkoholbezogener Störungen besteht in diesem Bereich eine erhebliche Versorgungslücke: nur 11-22% der Betroffenen nehmen Schätzungen zufolge professionelle Hilfe zur Behandlung dieser Erkrankungen einschliesslich Entzugs- und Entwöhnungsbehandlung in Anspruch (Gomes de Matos et al., 2013).

Entsprechend den S3-Leitlinien zur Behandlung alkoholbezogener Störungen werden die unterschiedlichen Behandlungsphasen in die Akutbehandlung einerseits (u.a. Behandlung der akuten Intoxikation, Alkoholentzugsbehandlung) und die Postakutbehandlung (Entwöhnungsphase, Rezidivprophylaxe) andererseits unterteilt (AWMF, 2014).

1.2. Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms

Im Rahmen eines Abhängigkeitssyndroms kann bei den Betroffenen mit Beendigung bzw. Reduktion des Alkoholkonsums eine psychovegetative Entzugssymptomatik auftreten. Klinisch entwickelt sich dieses Entzugssyndrom meist innerhalb weniger Stunden nach Beginn der Abstinenz bzw. Reduktion der Trinkmenge mit Symptomen wie Unruhe, Hyperhidrosis, Tremor, Nausea, Tachykardie, Hypertension u.a. (McKeon et al., 2008). Das

Maximum der Symptomatik wird zumeist innerhalb der ersten 72 Stunden erreicht, schwerwiegende Komplikation stellen Delirien und epileptische Anfälle dar (Kosten & O'Connor, 2003). Die zu beobachtende Symptomatik wird auf die infolge des chronischen Alkoholkonsums eingetretene Neuroadaptation v.a. innerhalb des GABAergen und glutamatergen Systems zurückgeführt; chronischer Konsum führt dabei u.a. zu einer Herabregulation von GABA-A-Rezeptoren sowie zu einer Hochregulation glutamaterger NMDA-Rezeptoren (Krystal et al., 2006; Miyakawa et al., 1997). Aktuelle pharmakologische Behandlungsempfehlungen zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms sowie zur Prophylaxe schwerwiegender Komplikationen beinhalten GABAerge Substanzen (Benzodiazepine, Clomethiazol) und Antikonvulsiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (AWMF, 2014). Als Mittel der ersten Wahl werden insbesondere Benzodiazepine empfohlen, die ihre Wirkung über eine Verstärkung der GABAergen Transmission am GABA-A-Rezeptor entfalten (Costa et al., 2002). Meta-Analysen zufolge zeigen Benzodiazepine eine hohe Effektivität bei der Verhütung von Entzugskrampfanfällen (Amato et al., 2011) und -delirien sowie bei der Behandlung von Entzugssymptomen insgesamt (Mayo-Smith, 1997). Allerdings wurden auch relevante Nebenwirkungen wie z.B. Lebertoxizität, Sedierung, mnestiche Störungen und Atemdepression u.a. bei Patienten mit vorbestehender Leberschädigung beobachtet (Leggio et al., 2008). Darüber hinaus ist das Missbrauchspotential und das Risiko der Entwicklung einer Benzodiazepinabhängigkeit zu berücksichtigen (Williams & McBride, 1998).

Clomethiazol gehört, als in dieser Indikation zugelassene Substanz, ebenfalls zu den pharmakologischen Behandlungsoptionen der 1. Wahl (AWMF, 2014), der zugrundeliegende Wirkmechanismus stellt auch hier die Verstärkung der GABAergen Transmission an GABA-A-Rezeptoren dar (Wilby & Hutchinson, 2004). Meta-Analysen zur Wirksamkeit der Substanz liegen bislang nicht vor, einzelne Studien legen jedoch eine den Benzodiazepinen vergleichbare Effektivität nahe (Bonnet et al., 2009). Die Substanz besitzt ein erhebliches Abhängigkeitspotential und zeigt v.a. Sedierung sowie eine bronchiale Hypersekretion als häufige Nebenwirkungen (Spies et al., 1995; Wilby & Hutchinson, 2004).

Entsprechend den aktuellen S3-Leitlinien können auch Antikonvulsiva wie Carbamazepin (in dieser Indikation zugelassen), Oxcarbazepin, Valproat und Gabapentin bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt werden (AWMF, 2014). Einer Cochrane-Analyse zufolge bestehen jedoch keine klaren Wirksamkeitsnachweise dieser Substanzgruppe in dieser Indikation (Minozzi et al., 2010). Zu den relevanten Nebenwirkungen der meisten Präparate dieser Gruppe gehört insbesondere Lebertoxizität (Malcolm et al., 2001).

1.3. Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

Bei der Mehrheit der alkoholabhängigen Patienten (75-85%) kommt es im Rahmen des klinischen Verlaufs der Erkrankung auch nach erfolgter Entzugsbehandlung rezidivierend zu Rückfällen (Bottlender et al., 2007; Helzer et al., 1985). Daher sollten während der möglichst nahtlos an die Akutbehandlung anschließenden Postakutbehandlung weiterführende Maßnahmen zur Sicherung des erreichten Therapieergebnisses angewendet werden (AWMF, 2014). Hierbei können neben der Teilnahme an Selbsthilfegruppen, psycho- und soziotherapeutischen Interventionen innerhalb eines multidisziplinären Gesamtbehandlungsplans auch pharmakotherapeutische Ansätze zur Aufrechterhaltung der Abstinenz oder zur Schadensminimierung im Sinne eines reduzierten Konsums eingesetzt werden (AWMF, 2014). In Deutschland sind derzeit Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen zur Abstinenzhaltung bzw. Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigkeit zugelassen. Diese Substanzen haben sich in Meta-Analysen als wirksam erwiesen, allerdings sind ihre Effekte insgesamt als moderat einzuschätzen (Jonas et al., 2014; Rösner et al., 2010a; Rösner et al., 2010b).

Acamprosat (Calcium-Bis-Acetyl-Homotaurinat) wurde in den 1990er Jahren als sog. Anti-Craving-Substanz zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Deutschland zugelassen. Als zugrundeliegender Wirkmechanismus wurde v.a. ein antagonistischer Effekt an metabotropen Glutamat-Rezeptoren vom Subtyp 5 angenommen (De Witte et al., 2005). Neuere Befunde legen jedoch nahe, dass die Substanz selbst keine psychotropen Effekte besitzt; die abstinenzhaltende Wirkung wird möglicherweise durch das im verwendeten Salz enthaltene Calcium-Ion hervorgerufen (Schuster et al., 2016; Spanagel et al., 2014).

Die Wirksamkeit ist u.a. durch eine Cochrane-Meta-Analyse von 24 klinischen Studien mit insgesamt fast 7000 Patienten gut belegt (Rösner et al., 2010a). Acamprosat reduziert das Risiko jeglichen Alkoholkonsums auf 86% des Risikos unter Placebo-Behandlung und verlängert die kumulative Abstinenzdauer um 11% gegenüber Placebo. Die Number needed to treat (NNT) betrug in dieser Untersuchung 9. Weitere Meta-Analysen bestätigen diese Befunde weitestgehend, eine Reduktion der Trinkmenge unter Behandlung fand sich nicht (Donoghue et al., 2015; Jonas et al., 2014; Maisel et al., 2013).

Weiterhin steht zur Abstinenzhaltung bei Alkoholabhängigkeit die Substanz Naltrexon zur Verfügung, die ihre Wirkung über einen Antagonismus an μ -Opioidrezeptoren entfaltet. Einer Cochrane-Meta-Analyse zufolge fand sich für Naltrexon eine signifikante Reduktion des Risikos für einen Rückfall zu „schwerem Trinken“ (definiert in den meisten inkludierten Primärstudien als ≥ 4 Standarddrinks/Tag für Frauen bzw. ≥ 5 Standarddrinks/Tag für Männer) auf 83% des Risikos unter Placebo-Behandlung (Rösner et al., 2010b). Weiterhin fand sich eine Reduktion der Trinktage um 4%, eine signifikante Reduktion der schweren

Trinktage um 3% sowie eine Reduktion der Menge des konsumierten Alkohols um 11 Gramm bei einer NNT von 9. Allerdings liess sich keine Überlegenheit gegenüber einer Placebo-Behandlung hinsichtlich des Endpunktes „jeglicher Alkoholkonsum“ zeigen. Hinsichtlich der Verträglichkeit wurden gastrointestinale Störungen und Sedierung häufiger in der Naltrexon-Gruppe als in der Placebo-Gruppe beobachtet. Diese Befunde konnten auch in weiteren Meta-Analysen weitestgehend repliziert werden (Donoghue et al., 2015; Jonas et al., 2014; Maisel et al., 2013).

Zuletzt ist noch Nalmefen mit antagonistischer Wirkung an μ - und δ -Opioid-Rezeptoren und partial-agonistischer Wirkung an κ -Opioid-Rezeptoren zur Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigkeit verfügbar, wobei der Stellenwert dieser Substanz in der Therapie der Alkoholabhängigkeit derzeit umstritten ist. In den zulassungsrelevanten Studien konnte zwar ein moderater Effekt der Substanz bei der Trinkmengenreduktion gezeigt werden: im Vergleich zur Placebo-Gruppe liessen sich unter einer Nalmefen-Behandlung signifikant stärkere Reduktionen der Anzahl schwerer Trinktage (-2,3 bzw. -1,7 Tage) und in einer Studie auch des gesamten Alkoholkonsums (-11 Gramm/Tag) beobachten (Gual et al., 2013; Mann et al., 2013). Allerdings erbrachte eine Meta-Analyse inkonsistente Befunde hinsichtlich verschiedener Endpunkte wie täglicher Alkoholkonsum, Lebensqualität und Mortalität, sodass anhand der vorliegenden Daten der therapeutische Nutzen von Nalmefen nicht klar nachgewiesen werden konnte (Palpacuer et al., 2015). Unter einer Nalmefen-Behandlung traten Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schlaflosigkeit und Nausea häufiger als unter einer Placebo-Behandlung auf (Mann et al., 2013).

1.4. Psychotherapeutische Interventionen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Im Rahmen einer individualisierten, multidisziplinären Postakutbehandlung sollten insbesondere auch psychotherapeutische Interventionen zur Abstinenzhaltung (primäres Therapieziel) bzw. Trinkmengenreduktion (sekundäres Therapieziel) zum Einsatz kommen (AWMF, 2014). Diese Interventionen basieren überwiegend auf der kognitiv-behavioralen Therapie (Walter et al., 2015), wenngleich auch für die psychodynamischen Therapien einzelne Wirksamkeitshinweise bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit vorliegen (Gibbons et al., 2008). Anhand der bislang publizierten Studien ergibt sich die höchste Evidenz für die im Folgenden genannten, kognitiv-behavioral orientierten Verfahren (AWMF, 2014; Magill & Ray, 2009; Walter et al., 2015). Motivationale Interventionen beinhalten v.a. Kommunikationsstrategien, die bei den betroffenen Patienten eine Veränderungsbereitschaft generieren sollen (Miller, 1996). Diese Therapieansätze wurden in mehreren Studien und nachfolgenden Meta-Analysen hinsichtlich konsumbezogener Endpunkte positiv evaluiert (Hester et al., 2005; Martin & Rehm, 2012; Rosenblum et al., 2005). Weiterhin befindet sich

der sog. Community Reinforcement Approach in Anwendung (CRA; gemeindenahes Verstärkermodell), ein v.a. auf positiver Verstärkung durch das soziale Umfeld beruhendes Verfahren (Hunt & Azrin, 1973), für das u.a. eine Reduktion der Trinktage gegenüber einer Standardbehandlung gezeigt werden konnte (Roozen et al., 2004). Darüber hinaus können entsprechend den S3-Leitlinien auch kognitive Verhaltenstherapie, Kontingenzmanagement, Angehörigenarbeit, Paartherapie und angeleitete Patientengruppen angewendet werden (AWMF, 2014).

Zusammenfassend muss hinsichtlich der genannten psychotherapeutischen Interventionen allerdings angemerkt werden, dass die Effekte bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit, ähnlich wie bei den zuvor beschriebenen pharmakotherapeutischen Interventionen, zwar überwiegend gut belegt sind, in ihrem Umfang jedoch nur gering bis moderat ausfallen (Martin & Rehm, 2012; Walter et al., 2015).

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten hatten zum Ziel:

- i) neue pharmakotherapeutische Interventionen zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit zu überprüfen (s. 2.1. und 2.2.),
- ii) neue pharmakotherapeutische Ansätze zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit sowie ihrer Wirkweise zu untersuchen (s. 2.3. und 2.4.),
- iii) neue psychotherapeutische Ansätze zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu evaluieren (s. 2.5.).

2. Eigene Arbeiten

2.1. Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam bei der ambulanten Alkoholentzugsbehandlung

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Während bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms im stationären Rahmen auf evidenzbasierte pharmakologische Interventionen zurückgegriffen werden kann, stehen bislang weder zugelassene Substanzen noch klare Empfehlungen zur medikamentösen ambulanten Alkoholentzugsbehandlung zur Verfügung (AWMF, 2014). Ziel der vorliegenden offenen, observationalen Studie war die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit des Antikonvulsivums Levetiracetam, welches zuvor in einer offenen Studie bei der stationären Entzugsbehandlung untersucht worden war (Krebs et al., 2006). Ferner sollten die Therapieergebnisse einer ambulanten qualifizierten Alkoholentzugsbehandlung nach 6 Monaten erfasst werden. Insgesamt wurden 131 alkoholabhängige Patienten in dieser Untersuchung berücksichtigt. Während der Entzugsbehandlung erfolgte die Gabe von Levetiracetam sowie ggf. Diazepam als Notfallmedikation über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen, in denen die Patienten an 5 konsekutiven Tagen im Rahmen klinischer Visiten untersucht wurden. Dabei wurde die Schwere der Entzugssymptomatik mithilfe der Alcohol Withdrawal Syndrome Scale (AWSS) erfasst. Unter der medikamentösen Behandlung zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Alkoholentzugssymptomatik über 5 Tage. Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Abnahme des AWSS Scores zwischen der Gruppe unter Levetiracetam-Monotherapie und der Gruppe unter einer Kombinationsbehandlung mit Levetiracetam und Diazepam. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigten sich insgesamt milde Nebenwirkungen in Form von leichter Sedierung, Schwindel sowie Juckreiz. Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder schwerwiegende Komplikationen waren nicht zu beobachten. In der Nachuntersuchung 6 Monate nach abgeschlossener Alkoholentzugsbehandlung waren noch 57 Patienten (43,5%) abstinent (Abstinenz definiert als: kein subjektiver Bericht oder objektive Anzeichen für einen erneuten Alkoholkonsum nach Beginn der Behandlung). In der zur Identifikation möglicher Rückfallprädiktoren durchgeführten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich für Patienten mit vorherigen Entzugsbehandlungen ein signifikant erhöhtes Rückfallrisiko im Vergleich zu Patienten ohne vorherige Behandlungen.

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jul;43(5):184-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

2.2. Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin zur stationären Behandlung des Alkoholentzugssyndroms: eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen von Benzodiazepinen (Leggio et al., 2008; Williams & McBride, 1998) wurden in den vergangenen Jahren insbesondere verschiedene Antikonvulsiva hinsichtlich ihrer Eignung zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms untersucht. Pregabalin ist strukturell mit GABA verwandt, scheint jedoch keine direkte agonistische Aktivität an GABA-A- und GABA-B-Rezeptoren zu entfalten (Ben-Menachem, 2004). Erste positive präklinische Befunde zur Wirksamkeit der Substanz bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms (Becker et al., 2006) wurden durch Ergebnisse aus ersten klinischen Studien unterstützt (Di Nicola et al., 2010; Martinotti et al., 2010a), allerdings lagen keine randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien vor. In dieser Studie sollte daher die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin mithilfe eines randomisierten, kontrollierten Designs untersucht werden. Dabei wurden insgesamt 42 alkoholabhängige Patienten mit Pregabalin/Placebo unter Anwendung eines vordefinierten Dosierungsschemas für die Dauer von 6 Tagen behandelt. Abhängig von der Schwere des Entzugssyndroms, welche mittels der Alcohol Withdrawal Syndrome Scale (AWSS) erfasst wurde, erfolgte die zusätzliche Gabe von Diazepam als Notfallmedikation. Der primäre Endpunkt war die Diazepam-Gesamtdosis, die an den Tagen 2 bis 6 in jeder Gruppe verabreicht wurde. Sekundäre Endpunkte waren Unterschiede in der Ausprägung der Entzugssymptomatik an den Tagen 2 bis 6 sowie die Sicherheit und Verträglichkeit, Drop-out-Raten und Veränderungen in psychologischen Tests. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Reduktion der Diazepam-Dosis von Tag 2 bis Tag 6, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch der Vergleich der insgesamt zwischen Tag 2 und Tag 6 verabreichten Diazepamdosis zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede. Hinsichtlich der Entzugssymptomatik fand sich in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme, weiterhin liess sich eine Reduktion der Ängstlichkeits-, Depressivitäts- und Craving-Scores feststellen. Allerdings zeigten sich auch hier zu keinem der Untersuchungszeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die während der Studie beobachteten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelgradig, es fanden sich, ebenso wie hinsichtlich der Drop-out-Raten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Nach Absetzen der Studienmedikation wurden keine Absetzsymptome beobachtet.

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

Förg A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr153>

2.3. Hoch-dosiertes Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit: eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Hinsichtlich einer medikamentösen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit wiesen Befunde aus ersten präklinischen und klinischen Untersuchungen auf die Wirksamkeit des selektiven GABA-B-Rezeptor Agonisten Baclofen hin (Addolorato et al., 2000; Colombo et al., 2000). Klinische Studien mit niedrig dosiertem Baclofen erbrachten allerdings divergierende Ergebnisse (Addolorato et al., 2007; Garbutt et al., 2010). Ausgehend von präklinischen Befunden und mehreren positiven Fallberichten zu einer Hoch-Dosis-Behandlung sollte erstmalig die Wirksamkeit und Sicherheit einer individuell titrierten Hoch-Dosis-Therapie mit Baclofen im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht werden. Hierfür wurden 56 Patienten nach erfolgter Alkoholentzugsbehandlung in eine max. 20-wöchige Behandlung eingeschlossen. Der multiple primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus (1) totaler Abstinenz und (2) kumulativer Abstinenzdauer während einer 12-wöchigen Hochdosis-Phase. Im Vergleich zu Placebo blieben während dieser Phase mehr Patienten der Baclofen-Gruppe abstinent, weiterhin war die kumulative Abstinenzdauer in der Baclofen-Gruppe signifikant höher. Während der gesamten Medikationsdauer blieben ebenfalls mehr Patienten der Baclofen-Gruppe abstinent als in der Placebo-Gruppe. Auch die kumulative Abstinenzdauer war in der Baclofen-Gruppe höher, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Anzahl der Drop-outs unterschied sich in beiden Phasen der Studie nicht zwischen den Gruppen. Eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse zeigte für beide Phasen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit der Abstinenzhaltung für Patienten der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Variablen Behandlungsgruppe, Alter und Anzahl vorheriger Entzugsbehandlungen zeigte ein reduziertes Risiko für einen Rückfall oder Drop-out während der beiden Medikationsphasen für Patienten der Verum-Gruppe. Der Vergleich der individuellen Dosierungen in der Baclofen-Gruppe konnte keinen direkten Effekt der Dosis auf die Abstinenzhaltung zeigen. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit waren keine schwerwiegenden medikamentenassoziierten Nebenwirkungen zu beobachten. Auch im Falle eines Trinkrezidivs waren keine relevanten Interaktionen mit Baclofen festzustellen. Insgesamt waren die aufgetretenen Nebenwirkungen als mild zu beurteilen.

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Aug;25(8):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

2.4. Serumkonzentrationen des Proteins Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) bei alkoholabhängigen Patienten unter Gabe von hoch dosiertem Baclofen

Geisel O, Hellweg R, Müller CA. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in alcohol-dependent patients receiving high-dose baclofen. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30;240:177-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.007>

Das Protein Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stellt einen wichtigen Modulator der Neurotransmitterfreisetzung und der synaptischen Plastizität dar (Chao, 2003). Präklinische Studien schreiben BDNF zudem eine Rolle bei der Entstehung der Alkoholabhängigkeit und anderen Suchterkrankungen zu (Russo et al., 2009). Erniedrigte BDNF-Konzentrationen führten bei Nagetieren zu einer Verstärkung alkoholbezogener Verhaltensweisen, während erhöhte BDNF-Konzentrationen diese Verhaltensweisen abschwächten (McGough et al., 2004). Der Wirkmechanismus von Baclofen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist gegenwärtig unklar. Neben der Möglichkeit einer direkten Modulation des dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystems (Fadda et al., 2003) oder einer partiellen Substitution (Rolland et al., 2013) wären auch Effekte auf die BDNF-Expression denkbar, da eine entsprechende Modulation durch Baclofen bereits beschrieben wurde (Ghorbel et al., 2005). In der vorliegenden Studie sollten daher die Effekte einer Hoch-Dosis-Behandlung mit Baclofen auf die Serumkonzentrationen von BDNF bei gegenwärtig abstinenten alkoholabhängigen Patienten im Therapieverlauf untersucht werden. Die Stichprobe dieser Substudie wurde aus der oben bereits beschriebenen randomisierten, kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit gewonnen, in deren Rahmen 56 Patienten individuell titriertes Baclofen/Placebo über einen Zeitraum von bis zu 20 Wochen erhielten. Die Serumkonzentrationen von BDNF wurden im Studienverlauf zu den Zeitpunkten t0 (Baseline), t1 (2 Wochen nach Erreichen der individuellen Höchstdosis), und t2 (nach Beendigung der Studienmedikation) im Vergleich zu 10 gesunden, gematchten Kontrollprobanden bestimmt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BDNF-Serumkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen. Eine Varianzanalyse erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 zwischen den einzelnen Gruppen, weiterhin fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten der Baclofen- oder der Placebo-Gruppe. Interessanterweise korrelierten die BDNF-Serum-Konzentrationen negativ mit den Baclofen-Serumspiegeln einer Subgruppe abstinenter Patienten, die Fallzahl dieser Gruppe war allerdings zu gering, um aus diesem Befund auf Baclofen-Effekte auf die BDNF-Expression zu schliessen.

Geisel O, Hellweg R, Müller CA. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in alcohol-dependent patients receiving high-dose baclofen. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30;240:177-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.007>

Geisel O, Hellweg R, Müller CA. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in alcohol-dependent patients receiving high-dose baclofen. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30;240:177-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.007>

Geisel O, Hellweg R, Müller CA. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in alcohol-dependent patients receiving high-dose baclofen. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30;240:177-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.007>

Geisel O, Hellweg R, Müller CA. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in alcohol-dependent patients receiving high-dose baclofen. *Psychiatry Res.* 2016 Jun 30;240:177-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.007>

2.5. Effekte einer repetitiven Imagination von Alkoholkonsum auf das Trinkverlangen alkoholabhängiger Patienten

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Zur Abstinenzhaltung stehen für alkoholabhängige Patienten wirksame, grösstenteils auf kognitiv-behavioralen Strategien basierende, psychotherapeutische Verfahren zur Verfügung (Walter et al., 2015). Da Craving, d.h. ein starkes Verlangen nach erneutem Substanzkonsum, bei einigen Patienten einem Trinkrezidiv vorausgeht (Carter & Tiffany, 1999; Niaura et al., 1988), zielen einige dieser Therapieansätze auf die Reduktion des Cravings ab (Back et al., 2007; Naqvi et al., 2015). So erfolgt bei der sog. Expositionstherapie eine Konfrontation mit substanzassoziierten Reizen oder der Substanz selbst (Cues), um eine Habituation und nachfolgend eine Craving-Reduktion bei dem jeweiligen Patienten zu erreichen (Rohsenow et al., 1990). Hinsichtlich der Wirksamkeit dieses Verfahrens bei der Alkoholabhängigkeit liegen insgesamt uneinheitliche Ergebnisse vor (Conklin & Tiffany, 2002; Rohsenow et al., 2001). Ausgehend von Befunden bei gesunden Probanden, nach denen der repetitiv imaginierte Konsum von Nahrungsmitteln zu einem nachfolgend signifikant niedrigerem realen Konsum dieser Nahrungsmittel führte (Morewedge et al., 2010), sollte in dieser Studie untersucht werden, inwieweit die repetitive Imagination von Alkoholkonsum zu einer Craving-Reduktion bei alkoholabhängigen Patienten führt. Hierzu wurden 64 Patienten 6 Studienarmen randomisiert zugewiesen und wie folgt instruiert: a) den Konsum des präferierten alkoholischen Getränks zu imaginieren (niedrige vs. hohe Anzahl von Repetitionen), b) den Konsum von Wasser zu imaginieren (niedrige vs. hohe Anzahl von Repetitionen), oder c) einen motorisch ähnlichen Vorgang zu imaginieren. Eine weitere Gruppe absolvierte eine reguläre Visite ohne Imagination. Zudem wurden 10 gesunde Kontrollprobanden instruiert, den Konsum des präferierten alkoholischen Getränks zu imaginieren (hohe Anzahl von Repetitionen). Veränderungen des Cravings wurden mithilfe des Alcohol Urge Questionnaires (AUQ) und einer visuellen Analogskala erhoben (Visual Analogue Scale for Craving, VASC). Entgegen der Hypothese ergab die durchgeführte RM MANCOVA keine signifikante Craving-Reduktion in den einzelnen Gruppen. Allerdings zeigte ein paarweiser Vergleich der Gruppe mit häufiger Imagination des präferierten alkoholischen Getränks und der Imagination eines motorisch ähnlichen Vorgangs eine signifikante Reduktion in der letztgenannten Gruppe. Bei gesunden Probanden zeigte sich hingegen eine nahezu signifikante Reduktion des Konsumverlangens nach häufiger Imagination des präferierten alkoholischen Getränks.

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

Geisel O, Behnke J, Schneider M, Wernecke KD, Müller CA. Effects of repetitive imagination of alcohol consumption on craving in alcohol-dependent patients: A pilot study. *Addictive Behaviors Rep.* 2016 Dec;4:51-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abrep.2016.08.001>

3. Diskussion

Die in dieser Habilitationsschrift dargestellten Studien hatten zum Ziel, sowohl innovative pharmakologische Strategien zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms und zur Abstinenz-erhaltung als auch psychotherapeutische Interventionen zur Reduktion des Trinkverlangens bei alkoholabhängigen Patienten zu evaluieren. Im Folgenden sollen die dabei ermittelten Ergebnisse kritisch gewürdigt werden.

3.1. Levetiracetam zur ambulanten Alkoholentzugsbehandlung

In der ersten Studie ergaben sich in Übereinstimmung mit Befunden einer Pilotstudie (Krebs et al., 2006) Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Antikonvulsivums Levetiracetam bei der ambulanten Alkoholentzugsbehandlung. Auch die Retentionsrate war mit 93,1% vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Studien (Soyka et al., 2006; Webb & Unwin, 1988). Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte in sich dieser Untersuchung eine Remission der Entzugssymptomatik im Therapieverlauf unter Monotherapie mit Levetiracetam sowie unter Kombinationsbehandlung mit Levetiracetam und Diazepam, signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich jedoch nicht. Auch die hierbei angewendete Diazepamdosis war im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig (Lucht et al., 2003), was wiederum auf die Wirksamkeit dieses Antikonvulsivums hinweist. Levetiracetam könnte somit möglicherweise zur Reduktion der Diazepam-Gabe oder sogar als Ersatz in dieser Indikation eingesetzt werden. Zur Reduktion des Missbrauchsrisikos im Rahmen einer ambulanten Entzugsbehandlung könnte auch eine Kombination von Levetiracetam und Tiaprid erwogen werden (Müller et al., 2011), entsprechend einer Kombinationsbehandlung von Carbamazepin und Tiaprid, welche in früheren Studien bereits positiv evaluiert worden ist (Soyka et al., 2002; Soyka et al., 2006). Im Rahmen einer späteren Studie zur stationären Alkoholentzugsbehandlung liess sich für Levetiracetam allerdings keine Überlegenheit gegenüber einer Placebo-Behandlung zeigen (Richter et al., 2010).

Darüber hinaus zeigte sich bei lediglich milden Nebenwirkungen eine relativ gute Verträglichkeit der Substanz, die zuvor bereits in klinischen Studien in der Indikation Epilepsie beobachtet worden war (LaRoche & Helmers, 2004). In einzelnen Studien wurden allerdings auch depressive Syndrome und suizidale Ideationen unter Therapie mit Levetiracetam bei Epilepsiepatienten beschrieben (Cramer et al., 2003), in der hier untersuchten Stichprobe liessen sich entsprechende Symptome jedoch nicht beobachten. Hinsichtlich des mittelfristigen Therapieergebnisses nach abgeschlossener ambulanter Alkoholentzugsbehandlung ergab sich eine Abstinenzrate von 43,5% unter der konservativen Annahme, dass alle nicht nachverfolgbaren Patienten einen Rückfall erlitten hatten. Diese

Ergebnisse sind aufgrund divergierender Methoden anderer Studien nur bedingt vergleichbar, stehen dennoch weitestgehend in Einklang mit Untersuchungen, die Abstinenzraten von 34-64% berichteten (Bottlender & Soyka, 2005a; Burtscheidt et al., 2001; Mundle et al., 2001), auch wenn die Patienten dieser Studien unmittelbar nach erfolgter Alkoholentzugsbehandlung an Rehabilitationsprogrammen teilnahmen.

Schliesslich kommt der Identifikation von Rückfallprädiktoren eine zentrale Rolle bei der Optimierung der Behandlung alkoholabhängiger Patienten zu. In der vorliegenden Untersuchung liess sich lediglich die Anzahl der zuvor erfolgten Entzugsbehandlungen als signifikanter Prädiktor identifizieren. Dieser Befund deckt sich teilweise mit den Ergebnissen früherer Studien, die darüber hinaus noch weibliches Geschlecht, frühere Behandlung aufgrund psychiatrischer Erkrankungen und frühere Suizidversuche als Prädiktoren eines negativen Therapieergebnisses identifizieren konnten (Bottlender & Soyka, 2005b; Soyka & Schmidt, 2009).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung müssen vor dem Hintergrund der folgenden Limitationen bewertet werden. Es handelte sich hierbei um eine offene, observationale Studie. Dementsprechend wurde kein Vergleich der Levetiracetam-Therapie mit einer alternativen Medikation bzw. einer Placebo-Behandlung durchgeführt. Weiterhin erfolgte die Gabe nicht nach einem standardisierten Schema, sondern individuell nach klinischer Einschätzung entsprechend der bestehenden Entzugssymptomatik. Zuletzt wies die Studienpopulation im Vergleich mit anderen Untersuchungen Besonderheiten im Sinne eines verhältnismässig hohen Anteils von Erstentzügen sowie Patienten in einem bestehenden Beschäftigungsverhältnis auf.

3.2. Pregabalin zur stationären Alkoholentzugsbehandlung

In dieser Studie konnte für Pregabalin, entgegen der formulierten Hypothese, keine Reduktion der als Notfallmedikation eingesetzten Diazepam-Dosis im Laufe der stationären Entzugsbehandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung gezeigt werden. Diese Befunde kontrastieren Ergebnisse einer früheren, einfach-verblindeten Studie, in der die Substanzen Pregabalin, Tiaprid und Lorazepam als wirksam und sicher bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms beurteilt wurden (Martinotti et al., 2010a). Sowohl der relativ geringe Schweregrad der Entzugssymptomatik, der zu einer erhöhten Placebo-Response geführt haben könnte, als auch die unterschiedlichen Dosierungsschemata mit insgesamt niedrigerer Dosierung der Studienmedikation in der vorliegenden Untersuchung, könnten diese inkonsistenten Befunde erklären. Darüber hinaus wurde in anderen Indikationen eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung beschrieben, die auf die höchste Wirksamkeit von

Pregabalin unter Anwendung der Maximaldosis von 600 mg pro Tag schliessen lässt (French et al., 2003; Lydiard et al., 2010). Weiterhin ist zu diskutieren, ob Pregabalin möglicherweise keine spezifische Wirksamkeit hinsichtlich einzelner Entzugssymptome zeigt oder bei der Behandlung leichter bis moderater Entzugssymptome keinen Nutzen bringt.

Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, auch die Drop-out-Raten beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Damit bestätigt die vorliegende Untersuchung frühere Studien, in denen für Pregabalin ein günstiges Nebenwirkungsprofil berichtet wurde (Martinotti et al., 2010a; Martinotti et al., 2010b). Mehrfach wurde ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Pregabalin beschrieben (Filipetto et al., 2010; Grosshans et al., 2010), in dieser Stichprobe liessen sich diesbezüglich jedoch keine Hinweise, beispielsweise im Sinne eines Entzugssyndroms nach Absetzen der Studienmedikation, beobachten.

Insgesamt ist dieser Negativbefund aufgrund der folgenden Einschränkungen nur bedingt aussagekräftig. Die Fallzahl der vorliegenden Untersuchung (n=42) war zu gering, um weitreichende Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit von Pregabalin zu ziehen. Darüber hinaus wären die Effekte von Pregabalin ohne die aus Sicherheitsgründen eingesetzte Notfallmedikation möglicherweise besser zu beurteilen gewesen.

3.3. Hoch-Dosis Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine individuell titrierte Hoch-Dosis-Behandlung mit Baclofen bei der Abstinenzhaltung alkoholabhängiger Patienten einer Placebo-Behandlung überlegen ist. Diese Befunde stehen in Einklang mit früheren Studien, die Baclofen in dieser Indikation bereits positiv evaluiert haben (Addolorato et al., 2002; Addolorato et al., 2007). Die mittlere Baclofen-Dosis war in der hier durchgeführten Studie relativ hoch; aus dieser Tatsache heraus lässt sich möglicherweise die Überlegenheit von Baclofen erklären, die in anderen Studien unter Anwendung niedrigerer Dosen nicht beobachtet werden konnte (Garbutt et al., 2010). Allerdings konnte die initiale Annahme einer klaren Dosis-Wirkungsbeziehung (Addolorato et al., 2011) nicht bestätigt werden: die Baclofen-Dosierungen unterschieden sich nicht signifikant zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten. Weiterhin konnten im Gegensatz zu früheren Studien keine Effekte von Baclofen auf das Craving oder bestehende Angstsymptome beobachtet werden (Addolorato et al., 2002; Addolorato et al., 2007). Dieser Befund könnte auf einen hiervon abweichenden Wirkmechanismus von Baclofen hindeuten, der bislang jedoch nur unzureichend geklärt ist. Gegenwärtig werden eine partielle Substitution (Rolland et al., 2013) sowie eine Modulation der dopaminergen Transmission im mesolimbischen

Belohnungssystem diskutiert (Fadda et al., 2003). Hinsichtlich der Substitutionshypothese wäre jedoch zu erwarten gewesen, dass eine Hoch-Dosis-Behandlung mit alkoholähnlichen psychischen Effekten und Entzugssymptomen während der Ausschleichphase oder nach dem Absetzen assoziiert ist. Solche Effekte liessen sich weder in früheren Untersuchungen (Addolorato et al., 2002; Garbutt et al., 2010), noch in der vorliegenden Studie beobachten. Präklinische Befunde deuten auf eine direkte Inhibition dopaminerger Neurone im mesolimbischen Belohnungssystem durch GABA-B-Rezeptoragonisten wie Baclofen hin (Fadda et al., 2003). Somit könnte eine durch Alkohol- oder alkoholassoziierte Reize verursachte Zunahme der dopaminergen Transmission in diesem System (Di Chiara & Bassareo, 2007) durch Baclofen abgeschwächt werden. Da Baclofen nur in geringem Umfang die Blut-Hirn-Schranke passiert (Taira, 2009), müssen evtl. hohe Dosierungen angewendet werden, um die gewünschten zentralnervösen Effekte auszuüben. Die Verträglichkeit von Baclofen war, in Übereinstimmung mit Ergebnissen früheren Studien (Addolorato et al., 2007; Garbutt et al., 2010), insgesamt relativ hoch. Schwerwiegende medikamentenassoziierte Nebenwirkungen oder Interaktionen im Falle eines Trinkrezidivs waren nicht zu beobachten.

Bei der Interpretation dieser Befunde müssen die im Folgenden genannten Einschränkungen berücksichtigt werden. Die Fallzahl in dieser Untersuchung war zu gering, um eine abschliessende Beurteilung der Wirksamkeit von Baclofen vornehmen zu können. In einer kürzlich publizierten Studie zeigte sich für Baclofen, allerdings unter Verwendung deutlich niedrigerer Dosierungen, keine Überlegenheit bei der Abstinenzhaltung im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung (Beraha et al., 2016). Weiterhin handelte es sich hierbei um eine monozentrische Studie; Verzerrungen aufgrund spezifischer Patienten- oder Behandlungscharakteristika sind daher nicht auszuschliessen. Darüber hinaus sind die Methoden zur Detektion zurückliegenden Alkoholkonsums begrenzt, sodass einzelne Trinkrezidive unbemerkt geblieben sein könnten. Zuletzt wurden in dieser Studie nur Effekte auf die Abstinenzhaltung untersucht. Inwieweit Baclofen auch trinkmengenreduzierende Eigenschaften besitzt, muss im Rahmen zukünftiger Studien geklärt werden.

3.4. BDNF-Serumkonzentrationen unter Baclofen-Therapie bei Alkoholabhängigkeit

In dieser Studie konnten bei alkoholabhängigen Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BDNF-Serumkonzentrationen in der Baclofen- gegenüber der Placebo-Gruppe oder zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten beider Gruppen beobachtet werden. Die bislang vorliegenden Befunde zu BDNF bei alkoholabhängigen Patienten sind insgesamt inkonsistent. So wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den BDNF-Serumkonzentrationen alkoholabhängiger Patienten an Tag 1 einer Entzugsbehandlung und

gesunden Kontrollprobanden gefunden, während sich für die Patientengruppe an Tag 7 der Entzugsbehandlung signifikant erhöhte BDNF-Serumkonzentrationen zeigten (Huang et al., 2008). Im Gegensatz hierzu wurden erhöhte BDNF-Plasmakonzentrationen bei alkoholabhängigen Patienten am ersten Tag einer Entzugsbehandlung berichtet (Lee et al., 2009), wohingegen eine weitere Studie keine signifikanten Unterschiede der BDNF-Serumkonzentrationen im Rahmen einer zweiwöchigen Alkoholentzugsbehandlung fand (Heberlein et al., 2010). Die genannten Studien sind mit der vorliegenden Untersuchung allerdings nur bedingt vergleichbar, da die BDNF-Konzentrationen dabei jeweils zu Beginn bzw. während einer Alkoholentzugsbehandlung untersucht wurden. In dieser Studie waren die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung bereits für eine Dauer von bis zu 3 Wochen abstinent. Möglicherweise kam es in dieser Phase zu einer Normalisierung initial veränderter BDNF-Serumkonzentrationen, wie dies bei affektiven Störungen bereits beschrieben wurde (Polyakova et al., 2015). Weiterhin fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den Baclofen-Spiegeln und den BDNF-Serumkonzentrationen in einer Subgruppe abstinenter Patienten. Allerdings war die Fallzahl in dieser Subgruppe zu klein, um auf einen in präklinischen Studien beschriebenen Effekt von Baclofen auf die BDNF-Expression zu schliessen (Faroni et al., 2013; Ghorbel et al., 2005; Varani et al., 2014). Die vorliegenden Ergebnisse müssen jedoch insbesondere aufgrund der geringen Fallzahl insgesamt vorsichtig interpretiert werden.

3.5. Repetitive Imagination zur Craving-Reduktion bei Alkoholabhängigkeit

In dieser Untersuchung konnte die Hypothese, nach der die repetitive Imagination des präferierten alkoholischen Getränks zu einer nachfolgenden Craving-Reduktion bei alkoholabhängigen Patienten führt, nicht bestätigt werden. Dieser Befund weicht von Studien bei Gesunden ab, nach denen der wiederholt imaginierte Konsum von Schokolade nachfolgend zu einem signifikant niedrigeren realen Konsum von Schokolade im Vergleich zu einer Kontrollgruppe führte (Morewedge et al., 2010). Als zugrundeliegender Mechanismus wurde dabei eine Habituation angenommen, die im Zusammenhang mit der Nahrungsmittelaufnahme in verschiedenen Studien untersucht wurde (Epstein et al., 2009; Morewedge et al., 2010; Wisniewski et al., 1992). Während bei alkoholabhängigen Patienten kein Effekt auf das Craving unter häufig wiederholter Imagination des präferierten alkoholischen Getränks zu beobachten war, liess sich bei gesunden Probanden, in Einklang mit früheren Studien (Morewedge et al., 2010), nach Anwendung des gleichen Protokolls eine nahezu signifikante Reduktion des Trinkverlangens beobachten. Interessanterweise zeigten sich bei alkoholabhängigen Patienten weder bei niedriger noch bei hoher Anzahl von Wiederholungen (3 vs. 30) Effekte auf das Craving. Möglicherweise muss eine höhere

Anzahl von Wiederholungen angewendet werden, um eine entsprechende Habituation zu induzieren. Allerdings könnte bei alkoholabhängigen Patienten auch eine veränderte Fähigkeit zur Habituation hinsichtlich alkoholassoziierter Reize vorliegen und damit zur Aufrechterhaltung der Erkrankung beitragen. Studien zur Untersuchung der Reiz-Reaktivität legen eine veränderte Verarbeitung alkoholassoziierter Reize bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nahe (Myrick et al., 2004; Wrase et al., 2002). Zudem decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung teilweise mit Befunden einer Studie bei moderaten bis starken Rauchern, in der eine wiederholte in vivo Reizexposition zu keiner Craving-Reduktion führte (Miranda et al., 2008). Hinsichtlich der Habituation könnte eingewendet werden, dass diese nur im Zusammenhang mit aversiven und nicht bei appetitiven Stimuli zum Tragen käme. Allerdings weisen Untersuchungen zur Nahrungsmittelaufnahme darauf hin, dass eine Habituation auch nach repetitiver Präsentation appetitiver Reize eintreten kann (Coelho et al., 2014; Morewedge et al., 2010). Einschränkend ist zu den hier erhobenen Befunden anzumerken, dass, neben der geringen Fallzahl, die Stichprobe aus gegenwärtig abstinenten alkoholabhängigen Patienten bestand und daher unklar bleibt, ob Effekte im Sinne einer Trinkmengenreduktion durch diese Intervention zu erreichen sind.

3.6. Fazit

Ausgehend von den Befunden der oben beschriebenen observationalen Studie (s. 2.1.) zur ambulanten Alkoholentzugsbehandlung stellt Levetiracetam eine mögliche Behandlungsoption in diesem Setting dar. Allerdings bedarf es zunächst einer Replikation dieser Befunde durch zukünftige randomisierte, kontrollierte Studien, um die Eignung dieser Substanz in dieser Indikation abschliessend beurteilen zu können. Für Pregabalin konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie (s. 2.2.) trotz vielversprechender präklinischer und klinischer Daten keine Überlegenheit gegenüber einer Placebo-Behandlung bei der stationären Alkoholentzugsbehandlung gezeigt werden. Allerdings sind die geringe Fallzahl und die ggf. zu niedrig gewählte Dosierung bei der Interpretation der Befunde zu berücksichtigen. Weitere Studien sind daher notwendig, um die Wirksamkeit dieser Substanz bei der Therapie des Alkoholentzugssyndroms abschliessend einschätzen zu können. Hinsichtlich der Rückfallprophylaxe mit Baclofen bei der Alkoholabhängigkeit wies die oben beschriebene Studie (s. 2.3.) auf die Wirksamkeit und Sicherheit einer individuell titrierten Hoch-Dosis-Behandlung hin. Allerdings müssen auch diese Befunde nun im Rahmen weiterer randomisierter, kontrollierter Studien repliziert werden, um den zukünftigen Stellenwert dieser Substanz bei der Pharmakotherapie alkoholabhängiger Patienten abschliessend beurteilen zu können. Darüber hinaus müssen Fragen bezüglich des primär

respondierenden Patienten-Subtyps, der Dosierung mit dem günstigsten Nutzen-Risiko-Profil und der optimalen Therapiedauer geklärt werden. Im Hinblick auf den zugrundeliegenden Mechanismus von Baclofen bei der Abstinenzhaltung konnten in einer weiteren Studie (s. 2.4.) keine Hinweise auf eine Modulation der BDNF-Expression gefunden werden, wenngleich die Aussagekraft dieser Pilotstudie aufgrund der geringen Stichprobengrösse stark eingeschränkt ist. Möglicherweise lassen sich über die Anwendung anderer Methoden wie beispielsweise des pharmako-fMRTs Einblicke in den Wirkmechanismus der Substanz gewinnen. Abschliessend konnte für ein repetitives, imaginatives Expositionsverfahren kein signifikanter Effekt auf das Trinkverlangen alkoholabhängiger Patienten gezeigt werden (s. 2.5.). Zukünftige Untersuchungen dieses Behandlungsansatzes in grösseren Stichproben alkoholabhängiger Patienten sind notwendig, um die Wirksamkeit dieses Verfahrens bei der Abstinenzhaltung oder der Trinkmengenreduktion beurteilen zu können.

4. Zusammenfassung

Zur Behandlung alkoholbezogener Störungen stehen verschiedene pharmako- und psychotherapeutische Interventionen zur Verfügung, deren Wirksamkeit grösstenteils durch methodisch hochwertige Studien und Meta-Analysen belegt ist, deren Effekte im Einzelnen jedoch nur gering bis moderat sind. Somit kommt der Evaluation innovativer Therapiestrategien eine erhebliche Bedeutung bei der Optimierung der Therapie alkoholabhängiger Patienten zu. Die in dieser Habilitationsschrift beschriebenen Studien sollten in diesem Kontext einen entsprechenden Beitrag leisten. Da zur Pharmakotherapie bei der ambulanten Alkoholentzugsbehandlung weder zugelassene Substanzen noch klare Therapierichtlinien vorliegen, wurde in einer offenen, observationalen Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des Antikonvulsivums Levetiracetam untersucht. Die Befunde weisen auf eine Wirksamkeit dieser Substanz bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil in dieser Indikation hin, allerdings werden Studien mit randomisiertem, kontrolliertem Design in vergleichbaren Settings benötigt, um eine abschliessende Beurteilung dieser pharmakologischen Intervention vornehmen zu können. Für die stationäre Behandlung des Alkoholentzugssyndroms sind mehrere pharmakologische Therapieoptionen verfügbar, allerdings limitieren unerwünschte Wirkungen wie beispielsweise Lebertoxizität deren Einsatz. Basierend auf positiven Befunden aus präklinischen und ersten klinischen Studien erfolgte daher die Evaluation von Pregabalin mithilfe eines randomisierten und Placebo-kontrollierten Designs. Entgegen der Hypothese fanden sich keine Hinweise auf eine Überlegenheit der Substanz gegenüber Placebo bei der Therapie des Alkoholentzugssyndroms. Das Nebenwirkungsprofil stellte sich dabei in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen als günstig heraus. Insbesondere aufgrund der niedrigen Fallzahl und der relativ niedrig gewählten Dosis müssen diese Befunde jedoch als vorläufig angesehen werden; weitere Untersuchungen dieser Substanz in dieser Indikation erscheinen gerechtfertigt. Der selektive GABA-B Agonist Baclofen wurde hinsichtlich seiner Wirksamkeit, Verträglichkeit und des zugrundeliegenden Wirkmechanismus bei der pharmakologischen Unterstützung der Abstinenz untersucht. Im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung zeigte sich ein signifikanter Effekt einer individuell titrierten Hoch-Dosis-Therapie auf die Abstinenz alkoholabhängiger Patienten. Hinweise für eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung fanden sich in dieser Studie nicht. Die Verträglichkeit der Substanz ist, in Einklang mit Befunden früherer Studien, als günstig einzuschätzen, Hinweise für Absetzsymptome oder eine Abhängigkeitsentwicklung ergaben sich nicht. Die beschriebenen Ergebnisse müssen nun in grösseren klinischen Studien repliziert werden. Basierend auf präklinischen Befunden, die eine Modulation der Expression des Proteins BDNF durch Baclofen beschreiben, erfolgten zudem Bestimmungen der BDNF-Serumkonzentrationen im Verlauf einer individuell titrierten Hoch-Dosis-Behandlung mit Baclofen. Hierbei ergaben sich jedoch keinerlei Hinweise auf einen Effekt der pharmakologischen

Intervention auf die BDNF-Serumkonzentrationen. Die Aussagekraft dieser Befunde ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl dieser Pilotstudie sehr begrenzt, sodass mögliche Effekte von Baclofen auf neurotrophe Faktoren, deren Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit diskutiert wird, im Rahmen zukünftiger Studien mit grösseren Fallzahlen untersucht werden müssten. Um den zugrundeliegenden Wirkmechanismus von Baclofen bei der Alkoholabhängigkeit besser ergründen zu können, könnten weiterhin andere Methoden wie etwa die pharmako-fMRT eingesetzt werden. Im Hinblick auf neue psychotherapeutische Behandlungsstrategien erfolgte die Evaluation einer auf Expositionsverfahren basierenden Intervention. Ausgehend von Befunden bei gesunden Probanden, nach denen die repetitive Imagination des Konsums von Nahrungsmitteln zu einem nachfolgend gegenüber einer Kontrollgruppe reduzierten tatsächlichen Konsum dieser Nahrungsmittel führte, sollte überprüft werden, inwieweit die repetitive Imagination von Alkoholkonsum zu einer Reduktion von Craving führt. Dabei fand sich jedoch kein signifikanter Effekt dieser Intervention auf das Trinkverlangen alkoholabhängiger Patienten. Möglicherweise verhinderte eine zu geringe Anzahl von repetitiven Imaginationen bzw. eine zu geringe Therapiedauer die Induktion einer Habituation bei den Betroffenen. Andererseits könnte gerade eine eingeschränkte Fähigkeit zur Habituation bezüglich alkoholassoziierter Reize ein Schlüsselement der zugrundeliegenden Pathologie bei alkoholabhängigen Patienten darstellen. Weitere Studien mit grösseren Fallzahlen wären notwendig, um die Wirksamkeit einer imaginativen Expositionsbehandlung bei der Alkoholabhängigkeit abschliessend beurteilen zu können.

5. Literatur

- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL & Gasbarrini G (2000) Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 24, 67-71.
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL & Gasbarrini G (2002) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 37, 504-508.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G & Landolfi R (2011) Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 46, 312-317.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS & Gasbarrini G (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 370, 1915-1922.
- Amato L, Minozzi S & Davoli M (2011) Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008537.
- American Psychiatric Association (APA) (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V). <http://www.dsm5.org>. (24.11.2016).
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Alkoholbezogene Störungen: Screening, Diagnose und Behandlung. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>. (24.11.2016).
- Back SE, Gentilin S & Brady KT (2007) Cognitive-behavioral stress management for individuals with substance use disorders: a pilot study. *The Journal of nervous and mental disease* 195, 662-668.
- Becker HC, Myrick H & Veatch LM (2006) Pregabalin is effective against behavioral and electrographic seizures during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 41, 399-406.
- Ben-Menachem E (2004) Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 45 Suppl 6, 13-18.
- Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, Zwart JW, Geest DV, Bodewits P, Schiphof T, Defourny H, van Tricht M, van den Brink W & Wiers RW (2016) Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 26, 1950-1959.

- Bonnet U, Schafer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N & Lieb B (2009) [Anticonvulsants in the treatment of alcoholism]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77, 192-202.
- Bottlender M & Soyka M (2005a) Efficacy of an intensive outpatient rehabilitation program in alcoholism: predictors of outcome 6 months after treatment. *Eur Addict Res* 11, 132-137.
- Bottlender M & Soyka M (2005b) Outpatient alcoholism treatment: predictors of outcome after 3 years. *Drug Alcohol Depend* 80, 83-89.
- Bottlender M, Spanagel R & Soyka M (2007) [One drink, one drunk--controlled drinking by alcoholics? 3-year-outcome after intensive outpatient treatment]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 57, 32-38.
- Burtscheidt W, Schwarz R, Wolwer W & Gaebel W (2001) [Outpatient behavioural treatment in alcoholism: alcohol consumption and sociodemographic factors]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69, 526-531.
- Carter BL & Tiffany ST (1999) Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction* 94, 327-340.
- Chao MV (2003) Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 4, 299-309.
- Coelho JS, Nederkoorn C & Jansen A (2014) Acute versus repeated chocolate exposure: effects on intake and cravings in restrained and unrestrained eaters. *Journal of health psychology* 19, 482-490.
- Colombo G, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, Addolorato G & Gessa GL (2000) Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 24, 58-66.
- Conklin CA & Tiffany ST (2002) Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction* 97, 155-167.
- Costa E, Auta J, Grayson DR, Matsumoto K, Pappas GD, Zhang X & Guidotti A (2002) GABAA receptors and benzodiazepines: a role for dendritic resident subunit mRNAs. *Neuropharmacology* 43, 925-937.
- Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P & Trimble MR (2003) A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 4, 124-132.
- De Witte P, Littleton J, Parot P & Koob G (2005) Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS drugs* 19, 517-537.
- Di Chiara G & Bassareo V (2007) Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Current opinion in pharmacology* 7, 69-76.

- Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, Frustaci A, Mazza M, Sarchiapone M, Pozzi G, Bria P & Janiri L (2010) Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *Human psychopharmacology* 25, 268-275.
- Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S & Drummond C (2015) The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction* 110, 920-930.
- Epstein LH, Temple JL, Roemmich JN & Bouton ME (2009) Habituation as a determinant of human food intake. *Psychological review* 116, 384-407.
- Fadda P, Scherma M, Fresu A, Collu M & Fratta W (2003) Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Synapse* 50, 1-6.
- Faroni A, Calabrese F, Riva MA, Terenghi G & Magnaghi V (2013) Baclofen modulates the expression and release of neurotrophins in schwann-like adipose stem cells. *Journal of molecular neuroscience : MN* 49, 233-243.
- Filipetto FA, Zipp CP & Coren JS (2010) Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *The Journal of the American Osteopathic Association* 110, 605-607.
- French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE & Garofalo EA (2003) Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 60, 1631-1637.
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L & Flannery BA (2010) Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 34, 1849-1857.
- Ghorbel MT, Becker KG & Henley JM (2005) Profile of changes in gene expression in cultured hippocampal neurones evoked by the GABAB receptor agonist baclofen. *Physiol Genomics* 22, 93-98.
- Gibbons MB, Crits-Christoph P & Hearon B (2008) The empirical status of psychodynamic therapies. *Annual review of clinical psychology* 4, 93-108.
- Gomes de Matos E, Kraus L, Pabst A & Piontek D (2013) Problembewusstsein und Inanspruchnahme von Hilfe bei substanzbezogenen Problemen. *Sucht* 69, 355-366.
- Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F & Mann K (2010) Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 167, 869.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W & Mann K (2013) A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 23, 1432-1442.

- Heberlein A, Muschler M, Wilhelm J, Frieling H, Lenz B, Groschl M, Kornhuber J, Bleich S & Hillemecher T (2010) BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34, 1060-1064.
- Helzer JE, Robins LN, Taylor JR, Carey K, Miller RH, Combs-Orme T & Farmer A (1985) The extent of long-term moderate drinking among alcoholics discharged from medical and psychiatric treatment facilities. *N Engl J Med* 312, 1678-1682.
- Hester RK, Squires DD & Delaney HD (2005) The Drinker's Check-up: 12-month outcomes of a controlled clinical trial of a stand-alone software program for problem drinkers. *Journal of substance abuse treatment* 28, 159-169.
- Huang MC, Chen CH, Liu SC, Ho CJ, Shen WW & Leu SJ (2008) Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 43, 241-245.
- Hunt GM & Azrin NH (1973) A community-reinforcement approach to alcoholism. *Behaviour research and therapy* 11, 91-104.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ & Garbutt JC (2014) Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 311, 1889-1900.
- Kosten TR & O'Connor PG (2003) Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 348, 1786-1795.
- Krebs M, Leopold K, Richter C, Kienast T, Hinzpeter A, Heinz A & Schaefer M (2006) Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: an open-label pilot trial. *J Clin Psychopharmacol* 26, 347-349.
- Krystal JH, Staley J, Mason G, Petrakis IL, Kaufman J, Harris RA, Gelernter J & Lappalainen J (2006) Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 63, 957-968.
- LaRoche SM & Helmers SL (2004) The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama* 291, 605-614.
- Lee BC, Choi IG, Kim YK, Ham BJ, Yang BH, Roh S, Choi J, Lee JS, Oh DY & Chai YG (2009) Relation between plasma brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the male patients with alcohol dependence. *Alcohol* 43, 265-269.
- Leggio L, Kenna GA & Swift RM (2008) New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1106-1117.
- Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S, Tretzel H & Freyberger HJ (2003) Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated

- patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol Alcohol* 38, 168-175.
- Lydiard RB, Rickels K, Herman B & Feltner DE (2010) Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 13, 229-241.
- Magill M & Ray LA (2009) Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of studies on alcohol and drugs* 70, 516-527.
- Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K & Finney JW (2013) Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 108, 275-293.
- Malcolm R, Myrick H, Brady KT & Ballenger JC (2001) Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 10 Suppl, 16-23.
- Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A & van den Brink W (2013) Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 73, 706-713.
- Martin GW & Rehm J (2012) The effectiveness of psychosocial modalities in the treatment of alcohol problems in adults: a review of the evidence. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 57, 350-358.
- Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, Guerriero L, Bruschi A, De Filippis R, Pozzi G, Di Giannantonio M, Bria P & Janiri L (2010a) Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 105, 288-299.
- Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Andreoli S, Reina D, Pomponi M, Mazza M, Romanelli R, Moroni N, De Filippis R, Di Giannantonio M, Pozzi G, Bria P & Janiri L (2010b) Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. *J Psychopharmacol* 24, 1367-1374.
- Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *Jama* 278, 144-151.
- McGough NN, He DY, Logrip ML, Jeanblanc J, Phamluong K, Luong K, Kharazia V, Janak PH & Ron D (2004) RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 24, 10542-10552.
- McKeon A, Frye MA & Delanty N (2008) The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 854-862.

- Miller WR (1996) Motivational interviewing: research, practice, and puzzles. *Addictive behaviors* 21, 835-842.
- Minozzi S, Amato L, Vecchi S & Davoli M (2010) Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005064.
- Miranda R, Jr., Rohsenow DJ, Monti PM, Tidey J & Ray L (2008) Effects of repeated days of smoking cue exposure on urge to smoke and physiological reactivity. *Addictive behaviors* 33, 347-353.
- Miyakawa T, Yagi T, Kitazawa H, Yasuda M, Kawai N, Tsuboi K & Niki H (1997) Fyn-kinase as a determinant of ethanol sensitivity: relation to NMDA-receptor function. *Science* 278, 698-701.
- Morewedge CK, Huh YE & Vosgerau J (2010) Thought for food: imagined consumption reduces actual consumption. *Science* 330, 1530-1533.
- Müller CA, Schafer M, Banas R, Heimann HM, Volkmar K, Forg A, Heinz A & Hein J (2011) A combination of levetiracetam and tiapride for outpatient alcohol detoxification: a case series. *Journal of addiction medicine* 5, 153-156.
- Mundle G, Brugel R, Urbaniak H, Langle G, Buchkremer G & Mann K (2001) [Short- and medium-term outcome of outpatient treatment of alcohol dependent patients. A 6-, 18- and 36-month follow-up]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69, 374-378.
- Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K & George MS (2004) Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 29, 393-402.
- Naqvi NH, Ochsner KN, Kober H, Kuerbis A, Feng T, Wall M & Morgenstern J (2015) Cognitive regulation of craving in alcohol-dependent and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 39, 343-349.
- Niaura RS, Rohsenow DJ, Binkoff JA, Monti PM, Pedraza M & Abrams DB (1988) Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *Journal of abnormal psychology* 97, 133-152.
- Pabst A, Kraus L, Gomes de Matos E & Piontek D (2013) Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT* 59, 321 - 331.
- Palpacuer C, Laviolle B, Bousageon R, Reymann JM, Bellissant E & Naudet F (2015) Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials. *PLoS medicine* 12, e1001924.
- Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P & Schroeter ML (2015) BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of affective disorders* 174, 432-440.

- Richter C, Hinzpeter A, Schmidt F, Kienast T, Preuss UW, Plenge T, Heinz A & Schaefer M (2010) Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 30, 720-725.
- Rohsenow DJ, Monti PM, Rubonis AV, Gulliver SB, Colby SM, Binkoff JA & Abrams DB (2001) Cue exposure with coping skills training and communication skills training for alcohol dependence: 6- and 12-month outcomes. *Addiction* 96, 1161-1174.
- Rohsenow DJ, Niaura RS, Childress AR, Abrams DB & Monti PM (1990) Cue reactivity in addictive behaviors: theoretical and treatment implications. *The International journal of the addictions* 25, 957-993.
- Rolland B, Bordet R, Deheul S & Cottencin O (2013) Baclofen for alcohol-dependence: anticraving or partial substitution? *J Clin Psychopharmacol* 33, 280-281.
- Rozen HG, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den Brink W, De Jong CA & Kerkhof AJ (2004) A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. *Drug Alcohol Depend* 74, 1-13.
- Rosenblum A, Magura S, Kayman DJ & Fong C (2005) Motivationally enhanced group counseling for substance users in a soup kitchen: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 80, 91-103.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S & Soyka M (2010a) Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004332.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M & Soyka M (2010b) Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001867.
- Russo SJ, Mazei-Robison MS, Ables JL & Nestler EJ (2009) Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1, 73-82.
- Schuster R, Koopmann A, Grosshans M, Reinhard I, Spanagel R & Kiefer F (2016) Association of plasma calcium concentrations with alcohol craving: New data on potential pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.007.
- Soyka M, Morhart-Klute V & Horak M (2002) A combination of carbamazepine/tiapride in outpatient alcohol detoxification. Results from an open clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252, 197-200.
- Soyka M, Schmidt F & Schmidt P (2006) Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of tiapride/carbamazepine: additional evidence. *Pharmacopsychiatry* 39, 30-34.
- Soyka M & Schmidt P (2009) Outpatient alcoholism treatment--24-month outcome and predictors of outcome. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 4, 15.

- Spanagel R, Vengeliene V, Jandeleit B, Fischer WN, Grindstaff K, Zhang X, Gallop MA, Krstew EV, Lawrence AJ & Kiefer F (2014) Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacology* 39, 783-791.
- Spies CD, Dubisz N, Funk W, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Hannemann L, Striebel HW & et al. (1995) Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *British journal of anaesthesia* 75, 734-739.
- Statistisches Bundesamt (2016) Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html>. (12.12.2016).
- Taira T (2009) Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. *Progress in brain research* 177, 317-328.
- Varani AP, Moutinho Machado L & Balerio GN (2014) Baclofen prevented the changes in c-Fos and brain-derived neurotrophic factor expressions during mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal in mice. *Synapse* 68, 508-517.
- Walter M, Dursteler KM, Petitjean SA, Wiesbeck GA, Euler S, Sollberger D, Lang UE & Vogel M (2015) [Psychosocial Treatment of Addictive Disorders--An Overview of Psychotherapeutic Options and their Efficacy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 83, 201-210.
- Webb M & Unwin A (1988) The outcome of outpatient withdrawal from alcohol. *Br J Addict* 83, 929-934.
- World Health Organization (WHO) (1994) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Forschungskriterien.*: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Warkwort E., eds. Huber, Bern.
- World Health Organization (WHO) (2014) Global status report on alcohol and health 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1. (17.10.2016).
- Wilby MJ & Hutchinson PJ (2004) The pharmacology of chlormethiazole: a potential neuroprotective agent? *CNS drug reviews* 10, 281-294.
- Williams D & McBride AJ (1998) The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 33, 103-115.
- Wisniewski L, Epstein LH & Caggiula AR (1992) Effect of food change on consumption, hedonics, and salivation. *Physiology & behavior* 52, 21-26.
- Wrase J, Grusser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF & Heinz A (2002) Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *Eur Psychiatry* 17, 287-291.

6. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz herzlich für seine Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rainer Hellweg für seine Unterstützung.

Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der AG Suchtmedizin für die jahrelange gute Zusammenarbeit.

Auch möchte ich allen Patientinnen und Patienten, die an den oben beschriebenen Studien teilgenommen haben, meinen Dank aussprechen.

Abschließend möchte ich meiner Familie für die fortwährende Unterstützung danken.

7. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift