

Vorwort

Suchtforschung war in Deutschland lange Zeit ein Stiefkind der Wissenschaften. Dies änderte sich, als zu Beginn der 90er Jahre die Erforschung von Abhängigkeitserkrankungen mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) systematisch und substantiell gefördert wurde. Aus Förderungsschwerpunkten entwickelten sich so Forschungsschwerpunkte, die, horizontal und vertikal vernetzt, der Suchtforschung in Deutschland Struktur und Richtung ins neue Millennium gaben.

Eineinhalb Jahrzehnte nachdem diese Entwicklung in Gang gesetzt worden war, trafen sich in Würzburg Suchtforscher zu einem wissenschaftlichen „Zwischenrésumé“. Den akademischen Rahmen gab hierzu das wissenschaftliche Abschiedssymposium, das anlässlich der Emeritierung von Prof. Dr. med. Jobst Böning in der Psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg abgehalten wurde. Es stand unter dem Titel „Suchtforschung: Gestern – Heute – Morgen“ und versammelte nationale und internationale Experten sowie Freunde, Schüler und akademische Weggefährten von Jobst Böning, der 25 Jahre lang als Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und 15 Jahre lang als Leiter der Klinischen Suchtmedizin in Würzburg gewirkt, gelehrt und geforscht hat.

Die Wissenschaftler referierten zu Themen, denen über Jahre das besondere Interesse der Würzburger Suchtforschung gegolten hatte, wie z. B. das Suchtgedächtnis, die medikamentöse Rückfallprophylaxe, der qualifizierte Entzug, die Persönlichkeit Alkoholabhängiger, die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder den Langzeitverlauf von Suchterkrankungen. Diese Symposiumsbeiträge bilden die Grundlage für das vorliegende Buch. Darüber hinaus wurde die Gelegenheit benutzt, um den mit Mitteln des BMBF geförderten Würzburger Suchtforschungsverbund (1996-2001) zum ersten Mal zusammenfassend in einer Publikation darzustellen. Schließlich wurden mehrere Beiträge, die aus dem BMBF-Suchtforschungsverbund hervorgegangen sind, ebenfalls hier aufgenommen. Damit genügt das vorliegende Buch zwei Zielsetzungen. Es schlägt die Brücke vom Gestern über das Heute zur Forschung von morgen und es gibt zugleich einen Überblick zu den wichtigsten Themenschwerpunkten der Würzburger Suchtforschung unter ihrem Leiter Jobst Böning.

Als Herausgeber danke ich allen Referenten dafür, dass sie ihre Beiträge zeitnah und in schriftlicher Form zur Verfügung stellten. Dem Verlag, Pabst Science Publishers, insbesondere Herrn Pabst persönlich, sei für die tatkräftige Unterstützung ebenfalls gedankt.

Basel, im August 2006

Gerhard A. Wiesbeck

Laudatio für Professor Dr. Jobst Böning

*zum Akademischen Abschiedssymposium am 8. April 2005
Bayerische Julius-Maximilians-Universität in Würzburg*

von Prof. Dr. Klaus Wanke

Sehr verehrte Frau Vizepräsidentin, Magnifizienz, Spectabilität,
verehrte Frau Böning, lieber Herr Böning, meine Damen und Herren,

von Dieter Ladewig stammt der Satz: „Die deutsche Psychiatrie hat etwas Mühe gehabt, mit der Sucht ins Reine zu kommen.“ Es war „unschicklich“, sich wissenschaftlich mit Suchtphänomenen zu befassen. Dabei gab es gerade in Deutschland in diesem Bereich frühzeitig unterschiedliche und fundierte Ansätze. Ein Beispiel ist die traditionelle Suchtforschung in Würzburg mit Persönlichkeiten wie Rieger, von Gebssattel, Zutt, Sattes und Schrappe.

Jobst Böning ist einer der letzten Wissenschaftler, die gleichermaßen in der Anthropologie, der Psychologie, der Psychopathologie und der neurobiologisch orientierten Grundlagenforschung der Sucht ausgewiesen sind.

Böning hat in Würzburg die klinische Infrastruktur für die Erforschung und Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen geschaffen, ein Konzept entwickelt und Tübinger Erkenntnisse, wie den qualifizierten Entzug, an die hiesige Klinik adaptiert. Auf den Beobachtungen von Schrappe aufbauend, hat er das holistische Modell eines Suchtgedächtnisses ausgearbeitet und es in Analogie zum „Schmerzgedächtnis“ oder zu anderen gedächtnismäßig im Gehirn gespeicherten Biografien gesehen, etwa zur posttraumatischen Belastungsstörung, zur Frühtraumatisierung, zur Konditionierung von Angst und Furcht. In einem interdisziplinären und integrativen Ansatz resümiert er dazu: „Von der molekularen Trägerebene, über die neuronale Musterebene bis zur psychologischen Bedeutungsebene ist dem im episodischen Gedächtnis programmierten und zum Bestandteil der Persönlichkeit gewordenen **Suchtgedächtnis** ... deshalb therapeutisch so schwer beizukommen.“

Heute spricht man bei diesen erworbenen Hirnphänomenen von Neurogenese und neuronaler Plastizität. Bei seinen früheren mehrbenenanalytischen Untersuchungen zur schizophrenen Aufmerksamkeitsstörung und zu pathologischen Essstörungen kam Böning im Grunde genommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen.

Von 1996 bis 2001 hat Böning den Würzburger BMBF-Forschungsverbund geleitet. Er hat diesem Verbund eine Atmosphäre gegeben. Zahlreiche Projekte und Publikationen sind entstanden. Referenten und Moderatoren des heutigen Tages werden diese Befunde im Verlaufe des Symposiums sicher noch aufgreifen. Wichtig erscheint, dass Böning Suchtforschung nie im engen klinischen Rahmen gesehen hat, sondern immer in ihren **gesellschaftlich**-politischen Zusammenhängen. Die Verwendung öffentlicher Mittel bedeutet für ihn eine Verpflichtung – auch für die Zukunft. Er hat einen Baum gepflanzt, der weiterwachsen möge. Es ist der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg zu wünschen, dass die langjährige Würzburger Tradition der Suchtforschung erhalten bleibt.

Bönings zusammen mit Schrappe publizierte Arbeiten zur Benzodiazepinabhängigkeit fanden seinerzeit große Resonanz. Persönlich haben sie ihm eher geschadet als genützt. Es gab Missbilligung von Pharmaindustrie und ärztlichen Protagonisten. Aber Bromazepam ist nun einmal kein Antidepressivum, Lorazepam bedarf damals wie heute der Abwägung von Indikation und Kontraindikation. So entstand auch Bönings Arbeit mit dem fragenden Titel „Pharmakogene Anxiolyse – therapeutischer Imperativ und anthropologischer Zwiespalt?“ Weitere Themen waren Begleitwirkungen bei Antidepressiva: Böning und Fuchs bzw. Fuchs und Böning beschrieben als erste die „amphetaminähnliche“ Wirkung des Nomifensins und den „Kohlehydrathunger“ bei Maprotilin. Einen wissenschaftlichen Kernaspekt bildeten für Böning die neurophysiologischen Untersuchungen zusammen mit Drechsler, der als erster in Deutschland seinerzeit mit evozierten Potentialen in einer psychiatrischen Klinik arbeitete.

Immer wieder geht es bei Böning um interdisziplinäre und integrative Ansätze: So sieht er bei **seinem mehrbenenanalytischen Forschungsschwerpunkt** zum entwicklungsbiologischen Maturationsdefizit bei bestimmten schizophrenen Phänomenen auf der Grundlage von Klaus Conrad **nahtlose Querverbindungen** zum Basisstörungskonzept von Gerd Huber und Lilo Süllwold, ebenso wie Kompatibilitäten mit Werner Janzarik. Besonders am Herzen – aber, wie er fröhlich hinzufügt „bis heute kaum verstanden“ – lag Böning seine aufgrund von 100 Katamnesen zusammenfassende Darstellung der Anorexia nervosa als „universalgenetisch“ psychosomatisches Modell einer integrativen Psychopathologie zu Anfang der 80er Jahre. Hier verweist er aufgrund autonom gewor-

dener hirneigener Entwicklungsprozesse unter neuroethologischen Gesichtspunkten auf Detlev Ploog und wiederum auf das strukturdynamische Konzept von Janzarik.

Wir kommen nun zum etwas weniger bekannten, zum „wissenschaftlich anderen Böning“ mit seiner – wie er sagt – „oft verwirrenden Themenvielfalt in teilweise versteckten Publikationen.“ In diesem Zusammenhang werden wir auch etwas über den privaten Böning erfahren.

Wenn Böning in seinem interdisziplinär – integrativen Bemühen die Grenzen der engeren Fachgebiete überschreitet, nennt er die entstandenen Arbeiten „Exoten“, zuweilen auch „anstrengende Kost“. Dabei geht es um faszinierende Darstellungen von hohem sprachlichen und inhaltlichen Niveau. Die breite medizinische Kompetenz und der philosophische Hintergrund des Autors werden deutlich, gleichgültig ob es um die Psychopathologie der Ohrgeräusche oder um oropathische Befindlichkeitsstörungen bei Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten geht, um Besessenheit oder um die Anorexie im Senium bei André Gide, dem Meister einer klassischen, reinen Sprache.

Böning ist Weinkenner. Das ist positiv zu sehen. Aber er hat auch Tennis gespielt und soll da ehrgeizig gewesen sein. Man spricht von Studien, in denen bei diesen Menschen Perfektionismus festgestellt wurde, d.h. so jemand kann trefflich streiten und sich manchmal „festbeißen“:

Mit Henning Saß hatte Böning im „Nervenarzt“ eine Diskussionsauseinandersetzung über die forensische Problematik von Glücksspielern: Glasklar hat er hier die Grenzen bestimmt.

Meinem verehrten, großen Lehrer Hans Bürger-Prinz, genealogisch auch Lehrer von Jobst Böning, hat Böning in einer Publikation widersprochen. Es geht um die Frage der Morphinsucht bei dem genialen Regisseur und Schauspieler Gustaf Gründgens. Böning schließt: „... es fragte sich, ob Gründgens die Schöpfung wirklich überlistet hat. War der von ihm so unnachahmlich, gerade zu ekstatisch verkörperte Mephisto tatsächlich der vor Gott freie und autarke **Antipode**, der auch die vom ‚kreativen Eros der Schauspielleidenschaft‘ gespeiste **Omnipotenzsehnsucht** jederzeit in die Schranken weisen konnte?“

Ich selbst bin aus eigener Kenntnis der Überzeugung, dass diese Frage mit nein beantwortet werden muss.

Böning ist ein Meister der Sprache, ihren Reichtum im schöpferischen Umgang nutzend und sie somit bewahrend. Seine Sprache ist überaus facettiert, von hohem Bedeutungsgehalt und nicht ohne lebenswürdige Ironie. Während er in pointierter Deskription und hochabstrakter Interpretation komplexe Sachverhalte erschließt, integriert er aufblitzende Einfälle in reizvolle Querverbindungen, die eine bessere Gesamtschau ermöglichen. Böning beherrscht die

Sprachspiele des Sprachphilosophen Ludwig Wittgenstein, für den das Sprechen der Sprache, aber auch das Ganze der Sprache Teil einer Lebensform ist, verankert in einer Sprach- und Kulturgemeinschaft und damit ebenso in einem Netz von Gepflogenheiten, Institutionen und Regeln.

Böning ist auch ein Meister der Sprache der **Bilder**, der Bilder in unseren Köpfen. Kein Wunder: Er ist ein direkter Nachkomme des großen Malers Philipp Otto Runge. In der Hamburger Kunsthalle hängt ein Bild Runges aus dem Anfang des 19. Jahrhunderts: Es zeigt die drei pausbäckigen Hülsenbeckschen Kinder mit dem Bollerwagen. Frühe Affinitäten werden deutlich: Böning benutzt gern die bildhafte metaphorische Sprache, kann sie aber ebenso schnell wieder entmetaphorisieren. So sagt er in der „Klinik und Psychopathologie von Ohrgeräuschen“ (verkürzter Zitatauszug): Der Otologe sitzt dem „Ohr der Psyche“ näher als der Psychiater selbst und muss diesem immer wieder Problempatienten überweisen. In der ersten Hälfte des Satzes sitzt der Otologe am Sprachbild „Ohr der Psyche“, in der zweiten Hälfte wird die Metapher sofort entmetaphorisiert, der Otologe sozusagen ins Sprechzimmer gesetzt, um dem Psychiater Patienten zu überweisen. Ein noch kürzeres Beispiel für dieses Stilmittel wäre der Satz: Man sollte den Buchstaben des Gesetzes ins Alphabet aufnehmen. Böning selbst nannte wortkarg seine Sprache „manchmal zu kompliziert“. Kleist sei sein tröstendes Vorbild gewesen. Die Ausdruckskraft der Sprache liege ihm sehr am Herzen. Sie degeneriere immer mehr zur reinen Informationsvermittlung, z.B. in wissenschaftlichen Vorträgen. Als nonverbale Kindheitserfahrung des zweiten bis dritten Lebensjahres erinnere er das „Urbild“ seines Zuhauses in Pommern, „vor der Dorfkirche stehend, den Blick über die grüne Wiese auf mein Geburtshaus“, ein Symbol der Verbundenheit mit seiner Heimat und der Zuneigung zu seiner Familie.

Beschäftigung mit der Analyse in mehreren Ebenen zeichnet sich bei Böning schon in der frühen Kindheit ab: Der Junge findet eine Eisenstange und prüft die Möglichkeiten der Anwendung, indem er das Kellerfenster der Nachbarn einschlägt. Kritisch belehrt, überlegt er das Geschehen von seiner Seite und fragt schließlich nachdenklich: „Warum legt **ihr** denn die Stange **dahin**?“

Eigentlich wollte Böning Psychologe werden. Die Entscheidung fiel dann für das Ektoderm, auf Wunsch der Ehefrau allerdings statt für die Dermatologie zugunsten der Psychiatrie.

Ein Wort am Rande: „Professor Böning hat die richtige Frau“. Dieses Zitat eines Freundes trifft ins Zentrum. Mehr dazu nicht, liebe, verehrte **Frau Böning**. Die Kinder registrierten den beruflichen Aufstieg des Vaters zu Hause sehr wohl – und ambivalent: Er sei schwierig. (Zitat:) „Er sagt, gib mir mal bitte das Salz, und meint den Pfeffer.“

Zur letzten Phase der Habilitation des Vaters: Krisensitzung der Kinder im Essigbaum, **weil es kein Mittagessen gab**. Schließlich tönte es aus dem Baum: „Wenn der Vati nicht bis Ostern fertig ist, dann ist er ganz schön blöd.“

Kinder werden erwachsen, und so wollte Tochter Stefanie ihre erste Liebe sofort heiraten. Ich **darf** das berichten. Es ist ein bezauberndes Kompliment an den Vater: Er habe sich alles angehört und dann den Mann mit **ihren** Worten behutsam, sorgfältig und liebevoll beschrieben, ihn in einer beziehungsrelevanten Schilderung akzeptiert. (Zitat:) „Aber danach wusste ich, dass er für **mich** nicht der richtige war.“

Wundert es, dass Böning von psychologischer Seite geschätzt wird? Positiv genannt wird dabei auch seine Verbindung der Verhaltensebene **und** der Ebene psychiatrischer Befunde mit biologischen Fragen.

Bemerkenswert ist die Wandlungsfähigkeit Bönings gegenüber unterschiedlichen Adressaten: bei Patienten zugewandt, einführend, zuhörend, aufnehmend.

Ein Kollege: Im klinischen Alltag ein Herr und Gentleman, gleichbleibend freundlich. Seine Sprache: wie ein geschliffener Diamant, Florett oder Säbel.

Ganz anders im privaten Bereich: **Er** machte die Atmosphäre. Ihm **lag** es, zu Weihnachten Assistenten mit Frauen und Kindern einzuladen. Man sprach offen in fröhlicher Geselligkeit.

Böning und die Frauen: Frauen gegenüber sei er sehr charmant, von erlesener Höflichkeit, fürsorglich. (Zitat:) „Er hat immer an alles gedacht.“ Das Wort „fürsorglich“ wird auch von einem jungen Dozenten benutzt, der Böning als Vorsitzenden eines Gremiums erlebt: „Wie eine Glucke“ achte er darauf, dass wichtige Dinge nicht verloren gehen.

Im gesundheitspolitischen Raum: oft sehr deutlich, aber stets beherrscht. Auf einem großen Kongress in suchtpolitisch schwieriger Zeit ging ein nicht fachgebundener Teilnehmer mich in der Diskussion an, ich hätte da ganz Unverständliches gesagt. Böning erklimmte nach mir das Rednerpult und sagte freundlich zu meinem Kontrahenten: „Wenn Sie **das** nicht verstanden haben, werden Sie von meinem **ganzen** Vortrag **überhaupt nichts** verstehen.“

Meine Damen und Herren,

Hochschullehrer werden bei uns reguliert, kontrolliert, evaluiert, dokumentiert. Vor kurzem hörte ich Steven Green zur **Auswahl** von Personen, die Milliarden bewegen. Steven Green ist Vorstandsvorsitzender der zweitgrößten Bank der Welt, der Hongkong Shanghai Banking Corporation HSBC. Er meinte, bei ihnen genüge es, wenn **einer** sage: „He is a very good man.“

Lieber Herr Böning, Sie haben mir geschrieben, ich möge Ihnen den akademisch letzten Dienst erweisen.

Ich habe dies getan und darf schließen mit den Worten:

He is a very good man.

Sucht im Forschungskontext internationaler Entwicklungen

Dieter Ladewig

Suchtforschung hat eine vergleichsweise kurze Geschichte. Ein Grund dafür lag in der Schwierigkeit, Sucht nicht nur als charakterlichen Defekt zu verstehen, sondern Verhaltensbereiche zu formulieren, die einer Erforschung zugänglich wurden. Ansätze dazu kamen aus der psychiatrischen Anthropologie und der tierexperimentellen Pharmakologie. Letztere führten weiter zur neurobiologischen Forschung und zu den Verhaltenswissenschaften, welche von verschiedenen Disziplinen verstanden werden. Suchtforschung ist also immer interdisziplinär zu betreiben. Von praktischer Bedeutung war die WHO-Terminologie der Abhängigkeiten, im Sinne einer pharmakologisch und verhaltensorientiert ausgerichteten Terminologie, die sowohl dem Kliniker wie auch dem kompetenten Laien Orientierungshilfe gab. Heute sind wichtige Hirnareale als suchtrelevant bekannt, so die Mittelhirnhaube und die Amygdala, der präfrontale Cortex und insbesondere der Nucleus Accumbens. Die involvierten Neurotransmittersysteme sind bekannt und damit haben sich für die klinisch/pharmakologische Forschung wichtige Ansätze ergeben, die auch therapeutische Konsequenzen ermöglichten.

Im Zeitalter der Deregulierung der Märkte hat Forschung generell – insbesondere soweit sie sich moderner technologischer Verfahren bedient – eine internationale Ausweitung erfahren. Insofern ist Suchtforschung heute internationale Forschung. Je mehr der betroffene substanzabhängige Mensch in seinen sozialen und gesellschaftlichen Funktionen betroffen ist, desto komplexer wird Forschung. Es stellt sich damit erneut das alte Problem der Polarisierung neurobiologischer und/oder gesellschaftlich orientierter Forschung.

Als ich 1968 als Research Fellow der WHO zu Studienzwecken in den USA war, beeindruckte mich die Institution Fort Worth in Lexington/Kentucky. Es

war eine pharmakologisch und verhaltensorientiert ausgerichtete Forschung (Wikler, 1969). Die Forschung war tierexperimentell ausgerichtet, die „Patienten“ waren Betäubungsmitteldelinquenten, die – auf freiwilliger Basis – Probanden waren, um das Abhängigkeitspotential unbekannter Analgetika zu testen. Das Interesse an Forschung war groß, das Interesse am Menschen war klein. Als ich Jahre später Gelegenheit hatte, in Moskau ein Referat über den Opiat-antagonisten Naltrexon zu halten, war – bezogen auf Rezeptor- und Neurotransmitterforschung – das Interesse bei den zahlreich anwesenden Pharmakologen und Biologen groß. Der Anwendungsbereich interessierte weniger oder wurde sogar pessimistisch beurteilt. In der Quintessenz ein vergleichbares Bild: Interesse an biologischen Fragestellungen, aber die Zuständigkeit für die betroffene Person in ihrem sozialen Umfeld wurde an die Justiz delegiert.

Dieser moralisch-justizielle Aspekt fand sich nicht nur bezogen auf das Drogenproblem, sondern betraf auch den Alkohol. Die Prohibition war ein Beispiel dafür. So fand sich im deutschsprachigen Bereich der Terminus „Bekämpfung des Alkoholismus“, mit dem zunächst Kommissionen oder Gesellschaften ihre politische Berechtigung aufzeigten. Der Zwiespalt zwischen einem objektivierenden gegenüber einem moralisierenden Verständnis süchtigen Verhaltens hat internationale Forschung lange verunmöglicht resp. erschwert.

Die Entwicklung der Suchtterminologie mit Einführung des Begriffes „Abhängigkeit“ hat international sicher grosse Klärung ermöglicht (WHO, 1965, 1969). In den Prolegomena einer medizinischen Anthropologie hatte von Gebattel 1954 resümiert: „stellt sich dem Ethiker die Sucht als Laster dar, und dem Theologen als Manifestation der „Erbsünde“, so wird der Anthropologe versuchen, ein solches Verhalten und dessen existentiellen Sinn daseinsanalytisch zu begründen“ und weiter „dass Sucht zu verstehen sei als das Ausweichen von einer inneren Verfassung unerträglicher Leere, so wäre doch gerade nach dem Sinn dieser Leere und der besonderen Reaktion auf sie zu fragen“. Diese anthropologischen Aspekte waren mit Sicherheit nicht in der pharmakologisch orientierten Abhängigkeitsterminologie integrierbar. Andererseits ermöglichte diese Nomenklatur seit den 1960er Jahren eine klinisch orientierte Forschung, die verschiedene psychoaktive Substanzen, das heißt sowohl Opioide und andere Drogen wie auch den Alkohol umfasste (ICD-10, DSM III und IV). Der Spagat zwischen Opioid- und Alkoholforschung gelingt bis heute nur wenigen Forschern.

In den vergangenen 20 Jahren hat sich eine internationale Suchtforschung entwickelt, die durchaus auch modernen therapeutischen Aspekten Rechnung trägt. Dies war einerseits möglich durch eine koordinierte epidemiologische Forschung, die international vergleichbare Angaben über Gebrauchsmuster

und Risikobereiche von gefährdeten Personen aufzeigt. Zum anderen ergab die biologisch orientierte Forschung Grundlagenkenntnisse bezüglich der Wirkung psychoaktiver Substanzen etwa in Bezug auf Rezeptoren sowie auf die Bedeutung von Neurotransmittern und nachweisbare Reinforcing-Prozesse.

Während für die meisten suchterzeugenden Substanzen der molekulare Wirkmechanismus und die durch sie unmittelbar hervorgerufenen zellulären Ereignisse weitgehend bekannt sind, sind die Vorgänge, die zur Abhängigkeit führen, neurobiologisch allerdings noch weniger gut definiert. Wahrscheinlich beeinflussen alle suchterzeugenden Substanzen direkt oder indirekt dopaminerge, serotonerge, GABA und glutamaterge Projektionen. Besonders betroffen ist dabei die Mittelhirnhaut und die Amygdala, das zentrale Pallidum, der präfrontale Cortex und insbesondere der Nucleus Accumbens. Dieser Nucleus Accumbens spielt eine zentrale Rolle im Belohnungssystem des Gehirns. Interessant ist, dass der Effekt von Alkohol auf die Dopaminfreisetzung im Nucleus Accumbens durch einen Opiatrezeptorantagonisten blockiert werden kann. Im Tierexperiment lässt sich auch das Verlangen nach Alkohol durch Blockade von Opioidrezeptoren vermindern. Ein reduzierter Endorphin-Turnover und eine kompensatorische Heraufregulation von μ -Opioidrezeptoren, die die alkoholinduzierte Endorphinfreisetzung verstärkt, scheinen ein prädisponierender Faktor für eine exzessive Alkoholaufnahme zu sein. Heinz und Mitarbeiter haben in einer Studie gezeigt, dass kürzlich entgiftete Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte μ -Opioidrezeptorverfügbarkeit im ventralen Striatum aufweisen und dass diese positiv mit dem Alkoholverlangen korreliert (Heinz u.a., 2005). Hiermit war es auch möglich, therapeutisch Substanzen einzusetzen, die die angesprochenen Prozesse modulieren oder unterbrechen. Das ausgezeichnete Buch von Spanagel/Mann: *Drugs for Relapse Prevention of Alcoholism* (2005) widerspiegelt repräsentativ den internationalen Wissensstand über gezielte Interventionen mit Substanzen, die eine Veränderung süchtigen Verhaltens ermöglichen.

Es ist erfreulich, dass in einer Vielzahl nationaler und internationaler Kongresse heute ein Austausch über Grundlagen- und Anwendungsforschung stattfindet. Dabei ist nicht zu übersehen, dass es einen Mangel an Koordination einerseits und an der Bereitschaft, Erforschtes umzusetzen, andererseits gibt.

Die durch das BMBF seit 1995 geförderte Suchtforschung in Deutschland hat als besonderes Merkmal die Schaffung von Forschungsverbünden induziert, die jetzt in 4 großen Forschungsverbünden weiterbestehen (Ladewig, 2002). Es geht hierbei darum, dass interdisziplinär und regional-orientiert Fragestellungen angegangen werden, die einerseits neue Grundlagenkenntnisse ermöglichen und andererseits unmittelbar für die Versorgung relevante Strategien und Resul-

tate vorsehen. Die Resultate dieser Verbundforschung haben international durchaus Beachtung gefunden. Die Idee und Praxis der regional begründeten Forschungsstruktur ist meines Erachtens ein Modell, das auch im europäischen Raum Forschungsgeschichte schreiben kann. Voraussetzung hierfür sind sicher international ausgerichtete Weiterbildungsseminare und Workshops, die Motivation und Kenntnisse wachsen lassen, um Suchtforschung auch in der Zukunft lebendig zu erhalten.

Was bis heute ungenügend umgesetzt wird, ist eine Transferforschung. Wie werden Erkenntnisse, die in einzelnen Zentren oder Labors gewonnen werden, so verfügbar gemacht, dass sie im klinischen Alltag genutzt werden können. Dazu gehört sicher auch, dass Forschungsergebnisse wiederholt bestätigt oder verworfen werden.

Ein Bereich, der wünschbar wäre, betrifft die experimentelle Suchtforschung am Menschen. Unsere Kenntnisse über Cannabis, Kokain oder Opioide sind limitiert, weil es sich dabei häufig um ad hoc-Erkenntnisse handelt. Die in der Schweiz und in Deutschland angelaufenen Behandlungsversuche mit Heroin stellten für uns eine Basis dar, neue Einsichten zu gewinnen (Hock u.a., 1999, Stohler u.a., 2005).

Suchtforschung hat bis heute eine kleine Lobby. Obwohl auch Depression oder Alzheimer chronische Störungen sind, begegnet man gegenüber Abhängigkeitssyndromen oft auf Unverständnis. „Warum hat jemand überhaupt begonnen, warum hat jemand den Substanzgebrauch nicht sistiert?“ sind übliche Fragen. Die Akzeptanz einer Störung, die nicht selten psychosozial induziert beginnt und biologisch moduliert – als „Suchtgedächtnis“ verstanden – weitergeht, bleibt auch heute häufig aus. Nur eine breit angelegte und weitergeführte Forschung kann hier à la longue Gegensteuer halten.

Literatur

Gebsattel VE von (1954) Prolegomena einer medizinischen Anthropologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer

Heinz A, Reimold M, Wrase J, Hermann D, Croissant B, Mundt G, Dohmen B M, Brau DH, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K (2005) Correlation of stable elevations in striatal (micro)-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with calcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. Arch Gen Psychiatry 62: 57-64

- Hock C, Störmer R, Dürsteler K, Müller-Spahn F, Ladewig D, Stohler R (1999) Heroin-Induced Deoxygenation of Cerebral Hemoglobin: Monitoring by Means of Near-Infrared Spectroscopy. *Annals of Neurology* 45 (1): 134-135
- Ladewig D (2002) Editorial: BMBF-Förderschwerpunkt „Suchtforschungsverbünde“ 2001 – 2006 aus der Sicht eines Gutachters. *SUCHT, Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis* 48 (3): 191-192
- Spanagel R, Mann K (2005) *Drugs for Relapse Prevention of Alcoholism*. Basel-Boston-Berlin: Birkhäuser Verlag
- Stohler R, Dürsteler K, Störmer R, Hug I, Seifritz E, Mager R, Bégre S, Ladewig D, Müller-Spahn F, Hock C (2005) Epilepsy and Other Central Nervous System Disorders of Patients with Heroin Assisted Treatment in Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH) Heroin-assisted Treatment Work in Progress. Bern – Göttingen – Toronto – Seattle, pp. 105-108
- WHO (1965) expert committee on dependence-producing drugs, Wld Hlth Org. techn. Rep. 312, Geneva
- WHO (1969) expert committee on dependence producing drugs. Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser. 343
- Wikler A (1965) Conditioning factors in opiate addiction and relaps. In: Willner DN, Kassebaum GG (Eds.) *Narcotics*. New York: Mc Graw-Hill Comp

Der Würzburger Suchtforschungsverbund (1996-2001)

Gerhard A. Wiesbeck, Jobst Böning

Der „Würzburger Suchtforschungsverbund“ war von 1996-2001 in zwei Förderphasen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als Förderschwerpunkt Sucht mit 4,8 Mill. DM unterstützt worden. Unter seinem Dach vernetzten sich fünf grundlagenorientierte und ein zentrales klinisches Teilprojekt zum gemeinsamen Themenschwerpunkt „Neuro- und verhaltensbiologische Grundlagen zu Alkoholabhängigkeit und Alkohol-/Drogenverlangen bei biologischen Risikogruppen und deren Bedeutung für rückfallprophylaktische Interventionsstrategien“. Der wissenschaftliche Erfolg des interdisziplinären organisierten Suchtforschungsverbunds spiegelte sich indirekt in bislang annähernd 100 Publikationen mit „peer-review“-Begutachtung in überwiegend englischsprachigen Fachzeitschriften wider. Darüber hinaus entstanden persönliche und teilweise durch gemeinsame Projekte ausgebaute und synergistisch genutzte Beziehungen zu nationalen und internationalen Kooperationspartnern in den USA, Japan sowie in Europa und natürlich auch in Deutschland.

Einleitung

Der von seinem Koordinator Jobst Böning initiierte, über zwei Förderphasen geleitete und von ihm maßgeblich gestaltete „Würzburger Suchtforschungsverbund“ war vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zwischen dem 01.01.1996 und dem 31.05.2001 als Förderschwerpunkt Sucht mit insgesamt 4,8 Millionen DM unterstützt worden. Unter seinem Dach vernetzten sich fünf grundlagenorientierte und ein zentrales klinisches Teilprojekt (TP) zum gemeinsamen Themenschwerpunkt „Neuro- und verhaltensbiologische Grundlagen zu Alkoholabhängigkeit und Alkohol-/Drogenverlangen bei biolo-

Tabelle 1: Teilprojekte (TP) des Würzburger BMBF-Suchtforschungsverbunds

TP Nr.	Thema	TP Leiter
1	Pathophysiologische Funktion der NO-Synthase bei Alkoholkranken und ihre mögliche Bedeutung für das Trinkverhalten	M. Gerlach
2	Wirkung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten auf die Äthanol-induzierte Überexpression von Untereinheiten des NMDA-Rezeptors	J. Kornhuber
3	Manifestation ethanolvermittelter molekularer Defekte	M. E. Götz
4	Neuroadaptive Mechanismen monoaminerger Systeme bei Alkoholabhängigkeit: Serotonin-Transporter und assoziierte monaminerge Gene	K. P. Lesch
7	Klinisch-neurobiologische Mehrebenenanalyse und neurophysiologische Äquivalente des "Craving" bei biologisch diskriminierten Untergruppen von Alkoholabhängigen im Längsschnitt	G. A. Wiesbeck
8	Evaluierung verlaufs- und zustandsabhängiger Veränderungen peripherer neurobiologischer Variablen im intra-individuellen Längsschnitt bei chronisch Alkoholkranken	N. Wodarz

gischen Risikogruppen und deren Bedeutung für rückfallprophylaktische Interventionsstrategien“ (Tabelle 1).

Die einzelnen Teilprojekte

Im **TP1** (M. Gerlach) war während der ersten Förderphase für die neuronale Isoform des atypischen Neurotransmitters Stickstoffmonoxid (Typ I-NOS, nNOS) erstmalig bei Alkoholabhängigen eine Erhöhung der nNOS-Konzentrationen in selektiven Gehirnregionen nachgewiesen worden. Die deutlichsten Erhöhungen fanden sich im Gyrus cinguli (294%), im entorhinalen Cortex (86%), im frontalen Cortex (85%) und im Nucleus accumbens (74%). Aller-

dings hatten die erhöhten Mengen an nNOS-Protein keine erhöhte NOS-Enzymaktivität zur Folge. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde in der zweiten Förderphase mit Hilfe immunhistochemischer Methoden die zelluläre und subzelluläre Lokalisation der nNOS bei Nicht-Alkohol- und Alkoholkranken vergleichend untersucht sowie die Bedeutung der nNOS für die Alkoholabhängigkeit anhand enzymatischer Verlaufsuntersuchungen in Blutgeweben ermittelt. Diese Charakterisierung der nNOS im Gehirn könnte zur Aufklärung der pathophysiologischen Funktion dieses Enzyms bei Alkoholkranken beitragen und zukünftig in den therapeutischen Einsatz von NOS-Hemmstoffen zur Suchtprävention einmünden.

Das **TP2** (J Kornhuber) basierte auf der Hypothese einer gestörten zentralen glutamatergen Neurotransmission bei chronischem Alkoholismus und darauf, dass speziell dem glutamatergen NMDA-Rezeptor eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Trinkens zukomme. Hierzu wurden die prä- und postsynaptischen Komponenten der glutamatergen Neurotransmission im post mortem Hirngewebe chronisch Alkoholabhängiger mit Rezeptorbindungstechniken im Vergleich zu Kontrollen untersucht. Darüber hinaus wurde zum besseren Verständnis der Wirkungsweise niederaffiner nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonisten vom Typ des Memantine oder Amantadin erforscht. Am Ende der ersten Förderphase hatte sich herausgestellt, dass die geringe bis fehlende psychotomimetische Wirkung niederaffiner NMDA-Rezeptorantagonisten auf die niedrige Affinität zur PCP-Bindungsstelle und die damit verbundene schnelle Bindungskinetik und Spannungsabhängigkeit zurückzuführen ist. Der niederaffine NMDA-Rezeptorantagonist Amantadin hatte im Gegensatz zu PCP keine neurotoxischen Effekte zur Folge. Basierend auf diesen Ergebnissen zur quantitativen Struktur-Aktivitätsbeziehung für nichtkompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten könnten neue, klinisch verträgliche Glutamaterezeptorantagonisten entwickelt werden.

In der zweiten Förderphase wurde der Einfluss von Ethanol auf die differentielle Expression einzelner Untereinheiten des NMDA-Rezeptors auf RNA- und Proteinebene sowohl in vivo als auch in vitro in der primären neuronalen Zellkultur untersucht. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Memantin auf adaptive Veränderungen am NMDA-Rezeptor erforscht. Die in vitro Ethanolexposition in Hippocampuskulturen induzierte signifikant die Expression der NR1-, NR2A- und NR2B-Untereinheiten des NMDA-Rezeptorkomplexes. Dagegen führte Memantin oder die gleichzeitige Gabe von Memantin plus Ethanol zu keiner Induktion dieser Untereinheiten. In vivo induzierte Ethanol im Hippocampus von Ratten eine signifikante Erhöhung der NR2B-Expression und eine

signifikante Erhöhung der NR1-Expression im frontalen Cortex. Die NR2B-Expression im frontalen Cortex wurde durch Memantin signifikant reduziert. Diese Daten rechtfertigen die Annahme, dass niederaffine, nichtkompetitive NMDA-Rezeptorantagonisten vom „Memantin-Typ“ neuroprotektiv gegen den ethanolinduzierten, glutamaterg vermittelten neuronalen Zelluntergang wirken. Darüber hinaus wird die während eines Alkoholentzugs auftretende und durch NMDA-Rezeptoren vermittelte Übererregbarkeit durch NMDA-Antagonisten vermindert. Die Kombination einer Entgiftungs- und Rückfallbehandlung mit einem Medikament zeichnet sich möglicherweise ab.

Im **TP3** (ME Götz) wurde die Manifestation ethanolvermittelter molekularer Defekte auf der funktionellen zerebralen Signalübertragungsebene erforscht. Hierzu sollten ethanolvermittelte Veränderungen der G-Protein-vermittelten Signaltransduktion identifiziert und zelluläre Detoxifizierungsmechanismen (Enzyme, Antioxidantien) in den post-mortem Gehirnen Alkoholkranker, aber auch in Blutzellen ex vivo aufgedeckt werden. Definierte Fragestellungen dieses TP waren: Sind Veränderungen des G-Protein-Adenylatcyclase-CREB-Systems in Gehirn und Blutzellen indikativ oder gar prädiktiv für zelluläre Adaptation auf chronischen Alkoholkonsum? Welche Bedeutung hat oxidativer Stress als pathogener Faktor der Alkoholkrankheit (Mutationen und Oxidationsprodukte des mitochondrialen Genoms, Radikal entgiftende Enzyme, Antioxidantien)? Es konnte nachgewiesen werden, dass chronischer Alkoholkonsum zu einer Modulation von G-Protein-Adenylatcyclase-Signalwegen im Gehirn führt. Die Expression selektiver Komponenten des G-Protein-AC Signalweges (CA2+-Calmodulin sensitive ACI und ACVIII) wird durch Ethanol beeinflusst und eine kompensatorische Adaptationsfähigkeit bleibt auch in die Abstinenz hinein bestehen. Die gefundenen Veränderungen der Expression könnten auf zelluläre Adaptationsphänomene zurückzuführen sein.

In den Gehirnen chronisch Alkoholkranker konnte selektiv im Corpus mamillare und im Cerebellum eine Verringerung der Konzentration von GSH um ca. 60% und eine Konzentrationserhöhung der GSSG um das Dreifache nachgewiesen werden. Dies spricht für einen alkoholinduzierten veränderten Redoxzustand in diesen Arealen.

In Erythrozyten fanden sich im Gegensatz zum Gehirn keine Veränderung des GSH-Redoxsystems. Ebenso wenig waren MsSOD und CuZnSOD in ihrer Aktivität bei Alkoholikern verändert. Einzig eine Verringerung der Katalase-Aktivität zeigte eine Schwächung des Radikalentgiftungsapparates in Erythrozyten auch nach 40-tägiger Abstinenz an.

Die Untersuchung der mitochondrialen und der nukleären DNS von Gehirn und Thrombozyten ergab signifikante Veränderungen des 8-Hydroxy-2'-Deoxy-

guanosin/2-Deoxyguanosin-Verhältnisses in Thrombozyten, nicht aber im Gehirn am ersten Tag der Entgiftung. Dieses Verhältnis lässt Aussagen über die Belastung der DNS durch raktive Sauerstoffspezies zu. Hiermit ist zu vermuten, dass oxidativer Stress die mitochondriale, nicht aber die nukleäre DNS erreicht. Mitochondriale DNS scheint somit vulnerabler zu sein als nukleäre. Die Aktivität der Radikal-entgiftenden Enzyme (Katalase, Superoxid-Dismutase) waren weder in Granulozyten noch im Gehirn verändert. Es kann aus diesen Ergebnissen gefolgert werden, dass zerebrales Glutathion post mortem die stärksten zellulären Veränderungen durch chronischen Alkoholkonsum erfährt.

Im **TP 4** (KP Lesch) wurden neuroadaptive Mechanismen monoaminerger Systeme bei Alkoholabhängigkeit unter Einschluss funktionell relevanter, genetischer „knock-out“-Tiermodelle und unter besonderer Berücksichtigung des Serotonin-Transporters und assoziierter monaminerger Gene untersucht. Dabei gelang die erstmalige Beschreibung eines häufigen Insertions-/Deletions-Polymorphismus in der Region, der die Transkription des Gens kontrolliert. Im Vergleich der langen oder kurzen allelischen Varianten zeigte sich eine 3-fach höhere Aktivität des langen Serotonin-Transporter-Promotors. Insgesamt konnten die Ergebnisse bestätigen, dass die lange und kurze Variante dieses Promotorgens die Serotonin-Gentranskription differentiell moduliert, dass die Serotonin-Genexpression die allelische Variation in der Promotor-Aktivität reflektiert und dass das kurze Allel mit niedriger Serotoninaufnahme assoziiert ist.

In der klinischen Psychogenetik belegte die Analyse des auf dem Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit („Big Five“) beruhenden Inventars (NEO-PI-R) signifikante Assoziationen zwischen den Genotypen des Serotonin-Transporter-Promotors und verschiedenen Dimensionen der Persönlichkeit (Ängstlichkeit, Feindseligkeit, Depressivität, Impulsivität). Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass eine genetisch determinierte niedrige Serotonin-Aufnahmefunktion mit charakteristischen Personenmerkmalen assoziiert ist und zumindest für eine klinische Teilgruppe die Suszeptibilität für schwere Alkoholabhängigkeit erhöht ist.

In die gleiche Richtung deuteten die Ergebnisse einer weiteren Assoziationsstudie mittels Genotypisierung der Monoaminoxidase-Genvarianten hin. Die Genotypisierung VNTR-Variation (MAOALPR) in der 5' regulatorischen Region des MAO-A Gens ergab eine signifikante Assoziation des niederaktiven 3-repeat Allels mit jener Subgruppe von Alkoholabhängigen, die zusätzlich unter einer antisozialen Persönlichkeit leiden.

Das **TP 7** (G. A. Wiesbeck) hatte mehrere Aufgabenstellungen. Zum einen rekrutierte und charakterisierte es Alkoholabhängige für andere TPs (1, 3, 4 und 8) des Würzburger Forschungsverbundes und garantierte damit die Vorausset-

zung für eine Vernetzung zwischen grundlagenorientierter und klinischer Forschung. Darüber hinaus verfolgte das TP7 eigene Fragenstellungen:

- Es legte einen besonderen Schwerpunkt auf die Untersuchung alkoholabhängiger Frauen und fragte nach geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Alkoholismuspatienten.
- Es erhob Verlaufsdaten in Form katamnestischer Nachuntersuchungen und ermöglichte damit Fragenstellungen hinsichtlich der prognostischen Relevanz sowohl klinischer als auch grundlagenwissenschaftlicher Befunde.
- Es untersuchte die Bedeutung biopsychologischer Persönlichkeitsmerkmale für die Alkoholabhängigkeit.
- Es erforschte den Zusammenhang zwischen dem subjektiven Erleben Alkoholabhängiger und Stimulation zentraler dopominerger Rezeptoren im sog. „drug challenge“-Paradigma.
- Es untersuchte in Anlehnung an konventionelle P 300-Paradigmen ereigniskorrelierte zentralnervöse Potentiale (ERPs) Alkoholabhängiger auf suchtspezifische Hinweisreize („cues“).

Alle Patienten dieses Projekts rekrutierten sich aus stationären Aufnahmen in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Würzburg, welche über eine Suchtstation mit 16 Betten verfügt. Hier wurden pro Jahr etwa 100 – 120 Patienten „qualifiziert entzogen“. Das 6 – 8-wöchige Behandlungsprogramm umfasste die Entgiftung, eine Motivationsbehandlung mit gruppen- und verhaltenstherapeutischen Elementen, eine Nachsorge und die indikationsgeleitete Vermittlung in stationäre oder regional ambulante Rehabilitationsmaßnahmen.

Es wurden männliche und weibliche Patienten, die routinemäßig zum qualifizierten Entzug in der klinischen Suchtmedizin stationär aufgenommen wurden und die den definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 2) genügten, nach schriftlicher Einverständniserklärung in die Untersuchung aufgenommen. Am Tag 10 erfolgte die erste Blutabnahme, am Tag 40 die zweite. Zusätzlich wurden am Tag 40 Liquorproben unter standardisierten Bedingungen lumbal entnommen. Neben dieser neurobiologischen Charakterisierung wurden alle Patienten auch klinisch und psychologisch charakterisiert, beides ab der 6. Behandlungswoche und damit im organisatorisch maximal möglichen Abstand zum akuten Intoxikations- bzw. Entzugsstadium. Die klinische Charakterisierung erfolgte mittels diagnostischem Interview (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism; SSAGA, deutsche Version), die psychologische Charakterisierung durch Standardverfahren zur Erfassung verschiedener Leistungs- und Persönlichkeitsmerkmale. Die ereigniskorrelierten Potentiale auf

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter 20 - 55 Jahre Schwere Alkoholabhängigkeit (ICD 10 und DSM III-R) Mindestdauer der Abhängigkeit 5 Jahre Stationär Entgiftet und medikamentenfrei Negatives Drogenscreening	Schwere organische Störungen Antisoziale Persönlichkeitsstörung Sekundäre Alkoholabhängigkeit Andere Abhängigkeiten (ausser Nikotin) Schwangerschaft

suchtspezifische Hinweisreize „cues“ erfolgten am Tag 30, die Untersuchungen im drug challenge-Paradigma mit Ampomorphin zwischen dem Tag 42 und Tag 50.

Insgesamt wurden 191 alkoholabhängige Patienten und 77 als Kontrollgruppe per Zeitungsinserat angeworbene Personen für die Projekte des Würzburger Suchtforschungsverbundes charakterisiert. Bei den Patienten wurde eine prospektive Katamneseuntersuchung mit „face to face“ Interviews durchgeführt. Hauptzielvariable war dabei das Abstinenz-/Rückfallverhalten innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung des qualifizierten Entzugs. Zur Optimierung der Datenqualität wurden die Patienten nicht nur persönlich befragt, sondern ihre Angaben durch ein Interview mit einem nahen Angehörigen verifiziert. Die Ergebnisse aus dem TP 7 sind in Form mehrerer Veröffentlichungen publiziert worden (siehe Anhang „Vorhabensrelevante Veröffentlichungen aus dem Würzburger Suchtforschungsverbund“).

Das **TP 8** (N Wodarz) evaluierte anhand geeigneter in-vitro Modelle die verlaufs- und zustandsabhängigen Veränderungen peripherer neurobiologischer Variablen im intra-individuellen Längsschnitt bei chronisch Alkoholkranken. Aufgrund der methodischen Konzeption als intra-individuelle Verlaufsuntersuchung ließen sich mit diesem TP bedeutsame Schwachpunkte bisheriger Studien überwinden. Hier sind vor allem die Probleme des Untersuchungszeitpunkts und der aufwendigen Parallelisierung mit gesunden Kontrollprobanden zu erwähnen.

Darüber hinaus wurden putative endogene Alkoholkondensationsprodukte untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant erhöhte Ausscheidung der Be-

ta-Carboline Harman und Norharman im 24h-Urin primär Alkoholkranker im Vergleich zu gematchten Vergleichsprobanden. Mittels einer multiplen Regressionsanalyse ließ sich der hochsignifikante Einfluss des Tabakkonsums auf die Norharmanspiegel zeigen. So konnte allein der Raucherstatus zwischen 13% (Tag 1) und 21% (Tag 10) zur Varianz der Norharmanausscheidung im 24h-Urin beitragen. Analoges galt für die Plasmaspiegel. Im Gegensatz dazu ließ sich für Harman kein signifikanter Einfluss des Tabakkonsums nachweisen. Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Einfluss des intraindividuellen Zeitverlaufes im Rahmen der Entgiftung.

Darüber hinaus wurde die Aktivität der Monoaminoxidase B (MAO-B) in peripheren Thrombozyten zu verschiedenen Zeitpunkten der Entgiftungsperiode (Tag 1, Tag 40) gemessen. Frühere Ergebnisse konnten nun bestätigt werden wonach die MAO-B-Aktivität geringer ist bei...

- Alkoholabhängigen im Vergleich zu Kontrollpersonen (signifikant an Tag 1)
- Typ-2- im Vergleich zu Typ-1-Alkoholabhängigen nach Cloninger
- Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (signifikant an Tag 1 und Tag 40 bei Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen)
- Männern im Vergleich zu Frauen (signifikant an Tag 40 bei Alkoholabhängigen und Kontrollpersonen)

Eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholung ergab einen hochsignifikanten Effekt des Messzeitpunkts. Dies belegt die Bedeutung eines genau definierten Untersuchungszeitpunktes für eine richtige Bewertung der MAO-B-Aktivität. Etliche widersprüchlich diskutierte Befunde der früheren Literatur mögen damit erklärt werden können.

Die über den Zeitverlauf beobachtete Abnahme des Beitrags „Alkoholismusdiagnose“ zur Varianz der MAO-B-Aktivität widerspricht der postulierten Bedeutung als Traitmarker. Viel eher ließe sich dieser Befund zustandsabhängig, also im Sinne eines Statemarkers interpretieren.

Ein weiteres peripheres Untersuchungsmodell, das im Rahmen dieses TP bei chronisch Alkoholabhängigen angewendet wurde, war das Bindungsverhalten des Omega-3-Rezeptors in peripheren Granulozyten. Auch hier wurde der intraindividuelle Längsschnitt zu verschiedenen Zeitpunkten der Entgiftungsperiode (Tag 1, Tag 40) gemessen. Mittels ANOVA zeigte sich bei Alkoholabhängigen zum Tag 1 eine signifikant niedrigere Bindungsdichte ($B_{\max}$), gleichzeitig aber auch eine signifikant niedrigere Aktivität (K_d) im Vergleich zu gesunden gematchten Vergleichspersonen. Besonders deutlich wurde dieser Effekt bei der Untergruppe der Alkoholabhängigen mit positiver Familienanamnese.