

Molekulargenetische und behaviorale Grundlagen der Opioidabhängigkeit

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn**

vorgelegt von

Christian Seeliger

aus
Hachenburg

Bonn, 2025

**Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Gizem Hülür

(Vorsitzende)

Prof. Dr. Martin Reuter

(Betreuer und Gutachter)

Prof. Dr. Henning Gibbons

(Gutachter)

Prof. Dr. Michael Wagner

(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 08.01.2025

Danksagung

Martin Seligman beschreibt in seinem therapeutischen Ansatz der *Positiven Psychologie*, wie förderlich und wirkungsvoll Dankbarkeit ist, v. a., wenn diese konkret zum jeweiligen Gegenüber formuliert wird. Daher bin ich auch dankbar, die folgenden Worte formulieren zu dürfen.

Die Dissertation hat zwar viel Freude gemacht, da ich als neugieriger Mensch gerne Hypothesen aufstelle, überprüfe und mir gerne Wissen aneigne; als nebenberufliche Dissertation galt es dabei jedoch, besondere Anforderungen zu bewältigen. Neben den beruflichen und familiären Verpflichtungen absolvierte ich parallel meine Ausbildung zum *Psychologischen Psychotherapeuten*, deren Theorieveranstaltungen oft freitagsabends und samstags bewältigt werden mussten. Dazu kamen Abend – und Wochenenddienste in den Kliniken Wied, was dazu führte, dass Frau und Kinder durch die Arbeit, v. a. am Opus – Magnum, oft auf mich verzichten mussten. Beim Versuch der Quadratur des Kreises hat sich zumindest bis heute niemand beschwert, aber gerade deswegen ist es mir ein großes Anliegen meinen Kindern Laura und Robin zu danken, die immer verständnisvoll waren, wenn Papa seinem „Hobby“ gefrönt hat. Meiner Frau möchte ich, neben dem zeitlichen Aspekt, für ihre regelmäßige Aufmunterung und Unterstützung danken.

Wieso entscheidet sich ein Mensch, eine Doktorarbeit zu verfassen und die dazu nötige Forschung zu betreiben? Hier möchte ich zunächst meinem, leider viel zu früh verstorbenen Naturwissenschaftslehrer, Hans-Joachim Gärtner, danken, der mein Interesse für Psychologie nachhaltig förderte und mir erste Literatur zur Verhaltensforschung borgte. Sie bleiben unvergessen und Ihr Wirken lebt in Ihren Schülern fort. Memento Mori. Herzlichen Dank! An dieser Stelle gilt zudem Johannes Schuck mein herzlicher Dank, der mich in den Wahlpflichtfächern Mathematik-Naturwissenschaften und Kybernetik für das wissenschaftliche Arbeiten begeisterte. Auch die Förderung durch die Lehrer Werner Schneider und Eva Ehrlich haben mit Sicherheit dazu beigetragen, das nötige Selbstvertrauen aufzubauen, um dieses gewaltige Unterfangen zu wagen. Ihr habt mir gezeigt, dass man trotz konträrer Meinungen und Weltanschauungen wertschätzend im Diskurs bleiben kann und dass es sich immer lohnt, Fragen zu stellen. Herzlichen Dank an meine früheren Lehrer!

Ein Unterfangen wie in der hier vorgelegten Arbeit ist in seiner Planung und Durchführung so komplex, dass dies nur in Teamwork funktionieren kann. Herzlichen Dank an alle Mitarbeiter der Abteilung Differentielle Psychologie der Universität Bonn, für Rat und Tat, v. a. den Labormitarbeitern. Aber auch in den Kliniken war eine komplexe Logistik notwendig, hinter der

viele Menschen stehen. Z. B. die Pfleger und Schwestern, die Blutproben planten und abnahmen, sowie die Damen des Labors der Kliniken Wied; herzlichen Dank! Für die logistische und direktive Unterstützung möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Funke und dem Oberarzt Ingo Schmitz aus den Kliniken Wied herzlich bedanken. In der Fachklinik Eschenburg ist es Dr. Thomas Klein, dem ich meinen besonderen Dank ausdrücken möchte.

Schließlich danke ich auch den zahlreichen Patienten, die mir ihre Zeit schenkten, um an meinem Versuch teilzunehmen, ihr Blut zur Verfügung stellten und aufwendige Persönlichkeitsfragebögen ausfüllten. Herzlichen Dank!

Mein verbindlichster Dank gilt außerdem meinem Betreuer, Prof. Dr. Martin Reuter. Allein schon, mich als würdigen Doktoranten aufzunehmen, ist mir eine große Ehre. Da ich in den Jahren außerhalb des Universitätslebens immer wieder Feedback, Anregungen, Motivation und Aufmunterungen brauchte, wäre dieses Projekt ohne ein wohlwollendes Mentoring unmöglich gewesen.

Last but not least möchte ich den Gutachtern dieses Opus Magnum danken, für die Zeit, die Sie sich nehmen. Ich hoffe Sie genießen die Lektüre und dass ich mich würdig erweise für meinen nächsten akademischen Schritt.

Fehl-Ritzhausen im Mai 2024

„Es ist keine Schande, nichts zu wissen, wohl aber, nichts lernen zu wollen.“ Sokrates

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	9
2. Theoretische Herleitung	12
2.1 Der Präfrontale Cortex (PFC) und der Ventromediale Präfrontale Cortex (vmPFC)	12
2.1.2 Entscheidende Einflüsse des vmPFC auf das Suchtverhalten	15
2.2 Stress	16
2.2.1 Evolutionäre Herleitung und geschichtliche Entwicklung des Stresskonzeptes	16
2.2.2 Das Corticotropin-Releasing-Hormon, Stress, die HPA–Achse und ihre negativen Rückkopplungsschleifen	18
2.2.3 Geschlechtsunterschiede in der HPA – Reagibilität	21
2.2.4 Stress und Sucht	22
2.2.5 Genetische Einflüsse auf das Stresssystem	31
2.2.6 Die Auswirkungen von Stress auf das Entscheidungsverhalten	33
2.2.7 Genetische Polymorphismen des Stresssystems im Zusammenhang mit Sucht	34
2.3 Das dopaminerge System	36
2.3.1 Der Neurotransmitter Dopamin	37
2.3.2 Die dopaminergen Bahnen	38
2.3.3 Die Dopaminrezeptoren	40
2.3.4 Dopamin und Lernen	41
2.3.5 Dopaminsystem und Suchtverhalten	43
2.4 Opioide	46
2.4.1 Opioide Definition:	46
2.4.2 Geschichte und historische Bedeutung	46
2.4.3 Endogene Opioide und Rezeptoren	48
2.4.4 Opioide und das dopaminerge Belohnungssystem	51
2.4.5 Opioide und das serotonerge System	53
2.4.6 Opioidabhängigkeit	54

2.4.7 Opiode Einflüsse auf die HPA - Achse.....	58
2.4.8 Der Einfluss von Opioiden im Präfrontalen Cortex (PFC).....	59
2.4.9 Weitere zentralnervöse Prozesse an denen das Opioidsystem beteiligt ist	64
2.5 Alkohol	65
2.5.1 Alkohol - eine evolutionär alte Geschichte	65
2.5.2 Alkoholwirkung auf die Neurotransmittersysteme	67
2.5.3 Alkoholismus	68
2.5.4 Alkoholiker Klassifizierungen	70
2.6 Sucht und Persönlichkeitsmaße	70
2.6.1 Cloninger und sein Temperament and Character Inventory (TCI)	70
2.6.2 Grays Reinforcement Sensitivity Theorie (RST)	74
2.6.3 Sucht und Impulsivität.....	84
2.7 Die Iowa Gambling Task (IGT)	87
2.7.1 Klinische Implikationen des Iowa Gambling.....	88
2.7.2 Iowa Gambling bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen	89
2.7.3 Dopamin, Cortisol und ihr Einfluss auf die IGT.....	92
2.7.4 Auswirkungen von Impulsivität Persönlichkeitseigenschaften auf den IGT- Spielverlauf.....	94
2.7.5 Anatomische Zusammenhänge zur IGT	95
2.8 Gene und Verhalten	95
2.8.1 Technische Auswertungshilfsmittel: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) & Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI) - Time-of-Flight (TOF)-Verfahren	99
2.9 Hypothesen.....	100
2.9.1 Hypothesenkomplex 1: Unterschiede in der IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Versuchsgruppe	100
2.9.2 Hypothesenkomplex 2: Genetische Effekte auf die IGT-Lernkurve	102
2.9.3 Hypothesenkomplex 3: Hypothesen zu Unterschieden in den Persönlichkeitsausprägungen in Abhängigkeit von der Gruppe	103

2.9.4 Hypothesenkomplex 4: Wird die IGT-Gesamtergebnis durch Novelty Seeking beeinflusst?	105
3. Material und Methoden	106
3.1 Versuchspersonen	106
3.1.1 Studie I: Opioidabhängige Versuchspersonen	106
3.1.2 Studie II: Alkoholabhängige Versuchspersonen	106
3.1.3 Versuchspersonen in Abhängigkeit von der Fragestellung	107
3.2 Versuchsablauf	107
3.3 Genotypisierung	110
3.4 Haplotypanalysen	110
3.5 Datenauswertung und statistische Analyse	110
4. Ergebnisse	112
4.1 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 1: Unterschiede in der IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Versuchsgruppe	112
4.2. Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 2: Auswirkungen von SNPs des CRH auf die IGT – Leistung	115
4.2.1 Studie I (Opioidabhängige)	115
4.2.2 Studie II: MANOVA mit Messwiederholung bei Opioidabhängigen und Alkoholikern	120
4.3 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 3	123
4.3.1: Unterschiede in den Persönlichkeitsausprägungen zwischen Opioidabhängigen, Alkoholikern und gesunden Kontrollen, gemessen mit dem Temperament and Character Inventory (TCI)	123
4.3.2 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 3: Unterschiede in den Persönlichkeitsausprägungen zwischen Opioidabhängigen, Alkoholikern und gesunden Kontrollen, nach RST und rRST	132
4.3.3 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 3: Zusammenfassende und tabellarische Darstellung der überprüften Hypothesen	135
4.4 Ergebnisse zu Hypothesenkomplex 4: Einfluss der Persönlichkeit auf die Bearbeitung der IGT	136
5. Diskussion	139
5.1 Zum Hypothesenkomplex1: Unterschiede in der IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Versuchsgruppe	139
5.2 Hypothesenkomplex 2: Genetische Einflüsse	141

5.3 Hypothesenkomplex 3: Diskussion zu Persönlichkeit, Substanzabhängigkeit und Entscheidungsverhalten	147
5.4 Hypothese 4: Diskussion zur Interaktion von Probandengruppe und Novelty Seeking	151
5.5 Betrachtungen zu allgemein limitierenden Faktoren unserer Datenerhebung und -Auswertung.....	153
5.6 Forschungsausblicke.....	154
6. Literaturverzeichnis	156
7. Anhang.....	175
Anhang A: Einverständniserklärungen.....	175
Anhang B: IGT-Instruktion.....	179

1. Einführung

Während meiner psychotherapeutischen Arbeit in der stationären Langzeitbehandlung von Abhängigkeitserkrankungen wurde ich immer wieder mit der Frage konfrontiert, weshalb substanzabhängige Menschen ein Verhalten zeigen, welches langfristig sehr schädigend für sie ist. Ich meine hiermit nicht die volkswirtschaftlichen Schäden, sondern individuelle negative Folgen wie Beziehungsprobleme, Arbeitsplatzverlust und Körperschädigung oder Folgeerkrankungen bis hin zu letalen Konsequenzen. Gelegentlich riefen mich dazu sogar Angehörige von verstorbenen Alkoholikern oder Heroinabhängigen an und fragten ganz konkret: „Können Sie mir sagen, weshalb meine Partnerin/Partner/mein Kind sich für einen Rückfall entschieden hat?“ Natürlich lässt sich diese Frage nicht so leicht beantworten, aber die Erzählungen dieser Angehörigen und die Rückfallexplorationen, die ich mit anderen Patienten unternahm, führten oft zur Identifikation von Stressoren als Auslöser.

Das Entscheidungsverhalten des Menschen im Rahmen substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen besser zu verstehen sowie die Zusammenhänge mit Stress zu eruieren, scheint daher nicht nur eine Forschungslücke zu füllen, sondern ist zweifelsohne auch von hoher praktischer Relevanz. Dies zeigt eindrucksvoll das Ergebnis einer Umfrage an Patienten, durchgeführt in zwei Reha-Kliniken zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen, die 2019 erhoben wurde und die die Gründe zur Aufnahme einer Therapie ermittelte. Hier wurde das Ziel „Ich hoffe, einen Umgang mit Stress erlernen zu können, bei dem ich nicht zum Suchtmittel greife“ als fünfthäufigste Nennung, unter immerhin 18 Auswahlmöglichkeiten, und knapp hinter dem Wunsch einer „zufriedenen Abstinenz“ und Gesundheitsfaktoren benannt (Ordonez Vinusea, 2019), erst weit abgeschlagen wurden andere Themenkomplexe von den Patienten genannt.

Während es zahlreiche Studien zu biografischen Stressoren als prädisponierenden Faktor in der Entstehung von Substanzabhängigkeiten gibt (z. B. Schäfer, Barnow & Pawils, 2016), sind konkrete Genassoziationsstudien zum humanen Stresssystem in der Suchtforschung rar. In der Konzeptualisierung dieser Arbeit konzentrierten wir uns daher in der Rekrutierung der klinischen Stichproben auf Suchtmittel mit hohem Schadenspotential; zunächst, in einer ersten Studie auf die Opiode, später wendeten wir uns in einer zweiten Studie dem Alkohol zu. Ziel war es, initial an einer Stichprobe von opioidabhängigen Patienten gefundene genetische Assoziationen auf eine Stichprobe von Alkoholikern zu extrapolieren, um erste Anhaltspunkte für eine Generealisierbarkeit unserer Befunde auf andere Substanzabhängigkeiten zu erhalten. Dass dies theoretisch denkbar ist, lässt sich daraus ableiten, dass Alkohol u. a. auch auf das opioide Neurotransmittersystem wirkt (Koob et al., 1998). In Deutschland geht man neben den ca. 160.000 Opioidkonsumenten von ca. 1,5 Mio. Menschen aus, die einen schädlichen oder

abhängigen Konsum von Alkohol aufweisen (Pabst, Kraus, Matos & Piontek, 2013). Der volkswirtschaftliche Schaden wurde für das Jahr 2016 bei Alkohol auf 39 Milliarden Euro geschätzt (Schaller, Kahnert & Mons, 2017). Wie eingangs erwähnt, ist es in der Praxis mit den Patienten oft dramatisch mitzuerleben, wie Opioidabhängige und Alkoholiker für einen kurzfristigen Rausch langfristig schädliche Folgen in Kauf nehmen; also einen Annäherungs-/Vermeidungs- und Zielkonflikt zugunsten der kurzfristigen Belohnung bevorzugen. Eine wissenschaftlich sehr fundierte Theorie, welche sich mit solchen Phänomenen befasst, ist *Grays Reinforcement Sensitivity Theorie (RST)* (Corr, 2004; Gray, 1970, 1978; McNaughton & Gray, 2002). Daher ist es nach den ersten einleitenden Gedanken nicht abwegig anzunehmen, dass sowohl die Opioidabhängigkeit als auch der Alkoholismus eine psychopathologische Störung darstellen, die mit einer extremen Ausprägung auf dem Verhaltensaktivierungssystem (BAS) bzw. Verhaltenshemmsystem (BIS) einhergeht. Es handelt sich dabei um neuronale Strukturen, die von Gray ermittelt wurden und in späteren Kapiteln dieser Arbeit dargestellt werden. Als Konsequenz seiner Forschung unternahm Gray schließlich eine Rotation der Eysenckschen Achsen Neurotizismus (N) und Extraversion (E) und postulierte bereits in seinen frühen Werken (1970, 1978) im Falle von BAS eine belohnungssensitive, impulsive Achse und im Falle von BIS eine bestrafungssensitive Achse. Mit Hilfe einer weiteren biologischen Persönlichkeitstheorie, deren Dimensionen durch das *Temperament Character Inventory (TCI)* gemessen werden, differenzierte Cloninger (1987) sogar Subtypen des Alkoholismus, die Typ I und II Alkoholiker. Typ I manifestiert sich Cloninger zufolge nach dem 25. Lebensjahr; Typ II soll vor dem 25. Lebensjahr in Erscheinung treten und stärker genetisch bedingt sein. Typ 2 Alkoholiker zeichnen sich unter anderem durch hohe Ausprägungen auf der Persönlichkeitsdimension des *Novelty Seeking* aus.

Es handelt sich bei beiden Persönlichkeitstheorien um stark biologisch fundierte Theorien. Die biologischen Grundlagen der Persönlichkeit auf Neurotransmitterebene sind dabei die gleichen wie bei gesunden Menschen, scheinen aber bei Abhängigkeitserkrankten aus dem Ruder zu laufen, mit den oben genannten massiven schädlichen Folgen. Beobachtungen lassen zudem darauf schließen, dass diese Systeme, und deren gemeinsame neurobiologische Grundlage, auch für die Annäherung an andere Suchtmittel involviert sind. Ein Indiz dafür stellt z. B. die Komorbidität mit anderen Suchterkrankungen dar. So sind ca. 90 % aller Alkoholiker auch Raucher. Zudem weisen Abhängigkeitserkrankungen eine hohe Heritabilität auf (Agrawal et al., 2012). Es ist aber darüber hinaus anzunehmen, dass, neben der genetischen Komponente des dopaminergen Systems, auch das Stresssystem eine große Rolle spielt. Ziel war es daher, genetische Assoziationen zum humanen Stresssystem zu finden.

Neben Fragen zur Persönlichkeitsstruktur, die mittels entsprechender Fragebögen erhoben wurden, bat man die Probanden, zur Messung des „Lernens unter Bestrafungs- und

Belohnungsaspekten“, die Iowa-Gambling-Task (IGT) (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994) zu spielen, was darüber hinaus über dessen „Lernkurven“ und Summenscores die Rückfälligkeit in dysfunktionales Verhalten messen kann (im IGT Kartenspiel z. B. die Rückkehr zu den unvorteilhaften Kartenstapeln). Das Team um Bechara, welches die IGT einführte, nutzte die IGT zunächst, um die Insensitivität gegenüber zukünftigen negativen Konsequenzen bei Menschen mit Schädigungen des *Präfrontalen Cortex* zu untersuchen. Bechara et al. (1994) fanden in ihrer Studie heraus, dass die von ihnen untersuchten Probanden, deren Versuchsgruppe Patienten waren, die unter Läsionen im Bereich des *Ventromedialen Präfrontalen Cortex* (vmPFC) litten, schlechtere IGT Leistungen erzielten und impulsivere Verhaltensweisen zeigten, als die gesunde Kontrollgruppe. Die Autoren schlossen daraus, dass die Patienten mit vmPFC-Läsionen sich ihrer zukünftigen Konsequenzen nicht bewusst und von unmittelbaren Belohnungen gelenkt waren (Bechara et al., 1994). In einer Übersichtsarbeit von Bechara, Dolan und Hindes (2002) berichteten die Autoren bei Substanzabhängigkeiten von zahlreichen Studien, die deutliche Parallelen in den IGT-„Lernkurven“ der Abhängigen zu „Lernkurven“ von Patienten mit vmPFC-Läsionen zeigten.

Die Ähnlichkeiten im Suchtverhalten von Opioidabhängigen und Alkoholikern sind frappierend! Ziel der Arbeit war es daher, das Entscheidungsverhalten von Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen besser zu verstehen und außerdem zu ermitteln, inwieweit Stress Auswirkungen auf dieses Entscheidungsverhalten hat. Da, neben Auslösern aus der Umwelt, die Verarbeitung von Stress darüber hinaus auch immer genetischen Faktoren unterliegt, unternahm eine in diesem Opus Magnum inkludierte Studie auch die Untersuchung entsprechender hereditärer Faktoren aus dem Bereich des *Corticotropin-Releasing-Hormons* (CRH). CRH ist dabei von hoher Relevanz, da es im Hypothalamus den hormonellen Startpunkt der menschlichen HPA-Achse darstellt (HPA – Achse aus dem engl. *Hypothalamic–Pituitary–Adrenal-Axis*).

Weil Menschen, die an einer Abhängigkeitserkrankung leiden, insbesondere mit den dabei häufig vorkommenden Rückfällen im Konsumverhalten, ganz offensichtlich dysfunktionale Entscheidungen treffen, beginnen wir in der theoretischen Herleitung mit einem Gehirnnareal, welches an Entscheidungsfindungen im Besonderen beteiligt ist, dem *Ventromedialen Präfrontalen Cortex* (vmPFC).

2. Theoretische Herleitung

2.1 Der Präfrontale Cortex (PFC) und der Ventromediale Präfrontale Cortex (vmPFC)

Durch den Unfall des Phineas Gage (1823-1860), eines amerikanischen Gleisararbeiters, dessen Schädel bei einer Explosion von einer Eisenstange durchdrungen wurde, was Teile seines *Orbitofrontalcortex* (OFC), insbesondere aber auch des vmPFC zerstörte, haben die Neurowissenschaften grundlegende Erkenntnisse über die Funktionalität dieser Hirnstrukturen gewonnen. So waren u. a. seine Fähigkeiten zur Entscheidungsfindung und seine soziale Interaktion gestört (distanzloses Verhalten); zusätzlich zeigte der Patient ein hohes Maß an Impulsivität. Seine kognitiven Fähigkeiten waren jedoch nicht beeinträchtigt (McCormick, Ciarraelli, Luca & Maguire, 2018).



Abbildung 1: Zeitgenössische Fotografie von Phineas Gage, nach dessen Unfall. (McCormick et al., 2018, S. 297)



Abbildung 2: Auf Basis der damals erhobenen Daten per Computer rekonstruiertes Verletzungsprofil. Hier sind deutlich die OFC und vmPFC Läsionen erkennbar. (McCormick et al., 2018, S. 297)

Die Verbindung mit der in der Einführung aufgeworfenen Frage, ob es Zusammenhänge zwischen genetischen Variationen des CRH und Abhängigkeitserkrankungen in Bezug auf die Leistungen in der IGT gibt, ergibt sich wie folgt: Eine neuronale Aktivierung des OFC konnte während Drogenintoxikation und Craving mittels bildgebender Verfahren genauso gezeigt werden, wie eine Deaktivierung des OFC während des Entzuges (Goldstein & Volkow, 2002). Andere Autoren gehen bei Abhängigkeitserkrankungen von einer generellen OFC Pathologie aus z. B. (Moselhy, Georgiou G. & Kahn, 2001) oder (Koob & Volkow, 2010). Die PFC-Leistung in der *Frontal Assessment Battery (FAB)* konnte bei den alkoholabhängigen Probanden mit Hilfe bildgebender Verfahren sogar durch das Volumen an grauer Masse in diesem Bereich vorhergesagt werden (Nakamura-Palacios et al., 2014). Der OFC und der benachbarte vmPFC spielen daher bei Abhängigkeitserkrankungen eine wichtige Rolle. Aber auch bei Patienten, die von Codeinsirup abhängig waren, konnte, speziell im Bereich des vmPFC, ein reduziertes Volumen beobachtet werden, dies ging mit erhöhten Impulsivitätswerten in der *Barratt Impulsiveness Scale 11 (bis 11)* einher (Qiu et al., 2014). Dabei handelt es sich bei Impulsivität um einen Trait, der eng mit Substanzmissbrauch verknüpft ist, wie u. a. Jentsch und Taylor (1999) in ihrem Review aus tierexperimentellen Studien festhielten und auch im Review von Dawe, Gullo und Loxton (2004) eindrucksvoll belegt wurde. Dawe et al. (2004) unterteilten die Impulsivität zusätzlich in eine „Reward Impulsiveness“ und einer „Rash Impulsiveness“. Dabei leiteten Dawe et al., 2004 den Begriff „Rash – Impulsiveness“ von Rashness ab, auf Deutsch am besten mit den Begriffen

Unbesonnenheit oder Leichtsinn zu übersetzen; „Rash – Impulsiveness“ wiederum definieren die Autoren als ein Verhalten ohne Weitsicht, Planung und sorgfältige Reflexion.

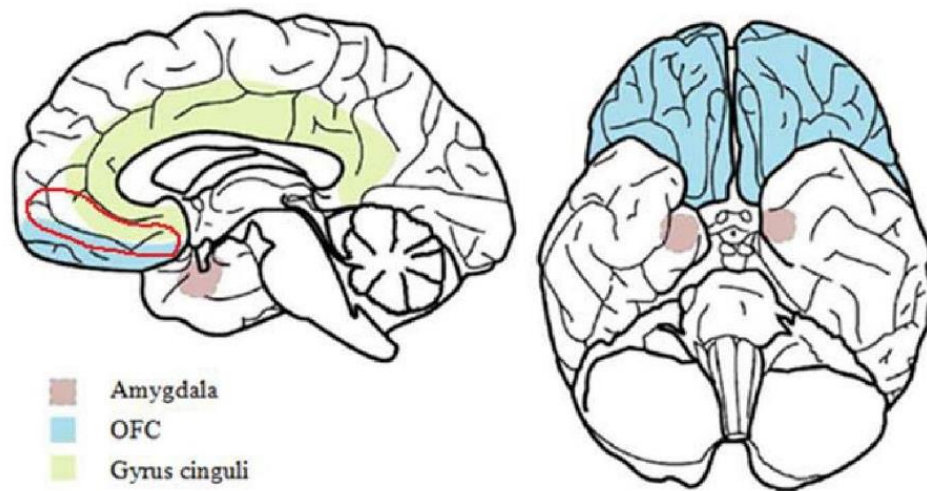


Abbildung 3: Lage des vmPFC, rot umrandet, nach Kringsbach und Rolls (2004) und erweitert von Kaps, 2011 (S. 13)

In der gegenwärtigen neurowissenschaftlichen Auffassung scheint der vmPFC dafür zuständig zu sein, mentale Szenen aus neokortikalen Gebieten aufzubereiten, die dann in den Hippocampus geschleust werden, so dass selbst komplexe Erinnerungsszenen zusammenhängend im Langzeitgedächtnis abgelegt werden können. Aber Schäden im vmPFC führen nicht nur zu Einschränkungen in der Bildung kohärenter Szenen, sondern u. a. auch zu vermehrtem Glücksspielen, einem limitierten Zeithorizont, einem distanzlosen sozialen Verhalten, einer eingeschränkten Emotionsregulation und zu einer begrenzten „Selfawareness“/Theory of Mind (McCormick et al., 2018).

Bereits 1994 fanden Bechara et al. heraus, dass Probanden mit Strukturschäden im Bereich des vmPFC in der, von den Autoren entwickelten IOWA-Gambling-Task (IGT), schlechter abschnitten als gesunde Kontrollen. Die Befunde der IGT (Details zur IGT siehe in Kapitel 2.7) zeigten Bechara et al., dass die vmPFC-Patienten sich der Konsequenzen ihres Verhaltens in der IGT nicht bewusst waren und ihr Verhalten durch zeitnahe Gewinne geleitet war (Bechara et al., 1994). Dies ist ein Verhalten, das in ähnlicher Form von Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen gezeigt wird. Der vmPFC scheint also, wenn er funktioniert, eine wichtige Rolle zu spielen, nämlich belohnenden Reizen nicht blind nachzugehen (in der IGT hoch belohnenden Karten). Eine Metanalyse berichtete, dass bei gesunden Probanden keine Aktivierung des vmPFC erfolgte, wenn eine Belohnungserwartung vorlag (Kaps, 2011). Der vmPFC scheint also nicht mit direkter Belohnungsannäherung verknüpft zu sein, sondern u.

a. auch mit der bottom-up-Modulation von Annäherungs-/Vermeidungs-Evaluationen (Bzdok et al., 2013), was im Folgenden durch Belege aus der Literatur differenzierter dargestellt wird. Zum Teil scheint es sogar so zu sein, dass für die Präferenz in der IGT, unmittelbare Belohnungen bekommen zu wollen, eine Hyperaktivität in Rückkoppelungsschleifen vorliegen muss, bei denen die angstmodulierende Amygdala involviert ist, insbesondere aber eine Hypoaktivität im PFC vorliegen muss, welcher u. a. für die Vorhersage von Langzeitkonsequenzen notwendig ist (Verdejo-García & Bechara, 2009).

2.1.2 Entscheidende Einflüsse des vmPFC auf das Suchtverhalten

Der vmPFC hat u. a. neuronale Verbindungen zum Hippocampus, limbischen Gehirnregionen, die für Belohnungsverhalten zuständig sind, und hier insbesondere zum *Nucleus Accumbens* (NAc) (Bzdok et al., 2013). Wobei im NAc die Schale (NAc-S) vom vmPFC gehemmt werden kann (Ghazizadeh, Ambroggi, Odean & Fields, 2012; Peters, Kalivas & Quirk, 2009). Wir können daraus mitunter eine direkte Verbindung zum dopaminergen Belohnungssystem ableiten. Dieser grade erwähnte neuronale Regelkreislauf scheint eine wichtige Rolle bei unangemessenen oder irrelevanten Verhaltensweisen zu haben, wie dessen Inaktivierung im Versuch an Nagetieren zeigte (Ghazizadeh et al., 2012). Glutamaterge Projektionen des vmPFC auf die NAc-S hemmten dabei das konditionierte Suchen nach Drogen (Peters et al., 2009); sowohl die Inaktivierung der NAc-S (Fuchs, Ramirez & Bell, 2008) als auch des *Infralimbischen Cortex* bei Ratten, führten dabei zu einer Suche nach Kokain (Peters, LaLumiere & Kalivas, 2008). Der *Infralimbische Cortex* ist dabei als Pendant zum humanen vmPFC zu sehen.

Beim Menschen konnte bildgebend mittels *Funktionaler Magnetresonanztomografie* (fMRT) gezeigt werden, dass die Aktivität des vmPFC bei der Erwartung, in Zukunft eine Belohnung zu bekommen, stärker war und bei impulsiven/zeitnahen Belohnungen das Gegenteil der Fall war (Economides, Guitart-Masip, Kurth-Nelson & Dolan, 2015). *Funktionale Magnetresonanztomografien* (fMRT) zeigten zudem bei alkoholkranken Patienten eine veränderte vmPFC/ACC (*Anteriorer Cingulärer Cortex*)–Aktivität und zwar in der Form, dass hier eine Hypoaktivität unter der Präsentation sowohl von Alkoholhinweisreizen als auch bei Stresscues vorlag; darüber hinaus konnte sogar bzgl. der Variable Stress die Schwere von Alkoholrückfällen innerhalb von 90 Tagen Follow-ups vorhergesagt werden (Seo et al., 2013). Eine Hypofunktion des vmPFC steht im Zusammenhang mit pathologischem Spielen (George & Koob, 2013). Aber auch bei Heroinabhängigkeit (Tierversuch) deuten Ergebnisse darauf hin, dass der vmPFC das Wiederauftreten von zuvor gelöschtchem Heroinsuchen moduliert. Es wurde gezeigt, dass eine gehemmte vmPFC Aktivität bei Ratten zu einem wiederauftretenden

Heroinkonsum führte, quasi einen Suchtmittelrückfall begünstigte (Ovari & Leri, 2008). Dies passt zu Ergebnissen aus dem Humanbereich. So wurde in einer Metaanalyse berichtet, dass umgekehrt die non-invasive *Transkranielle Magnetstimulation* (TMS) des dlPFC das Cravinglevel bei Substanzabhängigen senkte (Jansen et al., 2013). Nakamura-Palacios et al., 2016, fanden bei ihren Stichproben aus Alkoholikern und Crackabhängigen, bei denen sie ebenfalls das dlPFC stimulierten, zudem eine Reduktion von Rückfällen und Craving; sie sahen darüber hinaus aber auch eine gesteigerte Aktivität des vmPFC, und dies trotz der Administration von Drogenhinweisreizen (z. B. Bildern von Bierflaschen oder Crack); dies gibt im Umkehrschluss einen weiteren Hinweis darauf, dass eine geringere Aktivität des vmPFC Craving und Rückfälle begünstigt. Nach der Meinung von Nakamura-Palacios et al. (2016) spielt der vmPFC damit eine große Rolle bei der Kontrolle des Konsums von Suchtmitteln. Zusätzlich zeigte in dieser Studie das bildgebende Verfahren *Diffusion Tensor Imaging (DTI)*, bei den Crackabhängigen, welche die dlPFC-Stimulation bekamen, erhöhte Konnektivität im Gebiet zwischen vmPFC und NAc-C, was gleichzeitig signifikant mit dem gesenkten Craving korrelierte (Nakamura-Palacios et al., 2016).

Da wir in diesem Abschnitt gesehen haben, dass der vmPFC nicht nur mit Abhängigkeitserkrankungen im Zusammenhang steht, sondern der vmPFC auch in seiner „Funktionsfähigkeit“ durch Stress beeinflusst wird, setzen wir uns im Folgenden mit dem Thema Stress näher auseinander. Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen, welche inzwischen abstinent leben, haben das Thema Stress übrigens schon seit Jahrzehnten durch ihre Erfahrungswerte fest auf ihrer Agenda in ihren Selbsthilfegruppen.

2.2 Stress

2.2.1 Evolutionäre Herleitung und geschichtliche Entwicklung des Stresskonzeptes

Alle lebenden Organismen waren evolutionsgeschichtlich schon von Beginn an bedrohlichen oder potentiell bedrohlichen Reizen oder Herausforderungen ausgesetzt, die nicht nur ihre körperliche Unversehrtheit, sondern vielleicht sogar ihr Leben bedroht haben. Allen Stressoren aber ist gemein, dass sie das individuelle Gleichgewicht, die so genannte Homöostase des Organismus ins Wanken bringen. Der Körper muss reagieren, Energiereserven bereitstellen, „raufen oder laufen“, oder, wie wir in der praktisch-klinischen Suchtarbeit den Patienten oft sagten: „Das *raufen oder saufen!* war ein dysfunktionaler Umgang mit Stress, den wir bearbeiten müssen und funktionalere Verhaltensweisen trainieren sollten“.

Evolutionär betrachtet scheint das uns interessierende, auch beim Menschen bestehende, körpereigene Stresssystem mehr als 200 Millionen Jahre alt zu sein, wobei die archaischen Glucocorticoidrezeptoren und ihre Nachkömmlinge eigentlich ursprünglich sehr wahrscheinlich das Mineralocorticoid Aldosteron binden sollten. Die Verteilung des *Corticotropin Releasing Hormones* (CRH) z. B. im Froschgehirn hat sich evolutionär auch in Säugetieren erhalten. Erste Formen eines durch *Corticosteron* modulierten Stresssystems sind sogar bei primitiven Schleimaalen zu finden (Schulkin, 2011). Hierbei sei über das vertiefende Review von Schulkin (2011) hinaus erwähnt, dass Funde von Versteinerungen, die i. d. R. etwa 545 Millionen Jahre alt sind, morphologische Ähnlichkeiten zum heutigen Schleimaal aufweisen! Im Prinzip haben alle lebenden Formen ein ähnliches Stresssystem, um ihr Überleben zu sichern (Ketchesin, Stinnett & Seasholtz, 2017). Die große evolutionär-genetische und speziesübergreifende Homologie des Stresssystems legt eine Generalisierbarkeit von tierexperimentellen Befunden auf den Humanbereich nahe. Dies sei an zwei Beispielen gezeigt:

So wurde die schädigende Wirkung auf den Hippocampus durch hohe Corticosteronwerte nicht nur bei Versuchstieren (Harte, Powell, Swerdlow, Geyer & Reynolds, 2007; Magariños, McEwen, Flügge & Fuchs, 1996; Sapolsky, 1993) sondern gleichfalls bei Menschen (hier Cortisol) beobachtet (Xiufeng Li et al., 2011). Zudem führt der Stressor der sozialen Isolation/Trennung sowohl im Animal- (Daniels, Pietersen, Carstens & Stein, 2004; Lapis et al., 2003; Pinheiro et al., 2011; Plotsky & Meaney M.J., 1993; Plotsky et al., 2005), als auch im Humanbereich (Bloch, Peleg, Koren, Aner & Klein, 2007) zu chronischen Veränderungen in den Stresssystemen. Es ist daher zulässig, bei den Stressoren und auch der unten genannten Erläuterung der HPA–Achse die tierexperimentellen Erkenntnisse zu nutzen.

Der Begriff Stress, den wir heute inflationär gebrauchen, ist nicht ganz so alt, aber Stresskonzepte sind durchaus älter als Hans Selyes bahnbrechende Beschreibung des *General Adaption Syndromes* (Selye, 1936) und der späteren Prägung des Begriffes *Stress*, den er aus den Ingenieurwissenschaften entlehnt hat. Nicolaides, Kyratzi, Lamprokostopoulou, Chrousos & Charmandari, (2015) beschreiben in ihrem Review die Entwicklung von Stresskonzepten, beginnend mit Pythagoras` (580-489 v. Chr.) „Harmonie des Kosmos“ über die „Harmonie der Elemente“ des Hippocrates (460-375 v. Chr.) bis hin in die *Frühe Neuzeit*, in der Thomas Seydenham (1624-1689) erläuterte, wie adaptive Reaktionen auf Herausforderungen systemische Disharmonien und pathologische Veränderungen in Menschen hervorrufen können. Walter Cannon (1871–1945) formulierte schließlich Konzepte von *Fight/Flight/Freeze* und körperlichen Reaktionen auf Gefühle (Nicolaides et al., 2015). Stress löst dabei zwei Reaktionssysteme im autonomen Nervensystem und im Gehirn aus: zum einen den schnell reagierenden neuralen Pfad, auch bekannt als *Sympathoadrenomedulläres System* (SAM-System) (Cannon, 1914; zitiert nach

Starcke & Brand, 2012), und zum anderen die langsamere *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse* (HHN-Achse), im Folgenden in der Abkürzung des englischen Fachterminus benannt, *Hypothalamic–Pituitary–Adrenal-Axis* (HPA-Axis) (Selye, 1956, zitiert nach Starcke & Brand, 2012), welche im nächsten Kapitel näher beschreiben wird.

2.2.2 Das Corticotropin-Releasing-Hormon, Stress, die HPA–Achse und ihre negativen Rückkopplungsschleifen

Das *Corticotropin-Releasing-Hormon*, im Folgenden CRH, ist ein 41-Aminosäuren umfassendes Peptid. Es wurde zuerst aus den Hypothalami von Schafen isoliert und von Vale und Kollegen (1981) kategorisiert (zitiert nach Ketchesin et al., 2017). Dem CRH strukturell verwandte Peptide wurden später auch bei Fischen und Fröschen isoliert (Ketchesin et al., 2017). In Säugetieren wurden in den 1990er Jahren zwei Rezeptoren gefunden und geklont (CRH-R1 und CRH-R2). Diese beiden G-Protein gekoppelten, metabotropen Rezeptoren werden zwar auf zwei verschiedenen Genen enkodiert, haben aber eine 70 %-Homogenität bezüglich ihrer Aminosäureanteile (Ketchesin et al., 2017). Beide Rezeptoren unterscheiden sich in ihren Verteilungshäufigkeiten. So findet man in Säugetieren den CRH-R1 v. a. im Gehirn und der *vorderen Hypophyse*, während der CRH-R2 in der Peripherie weiterverbreitet ist. Folglich spielt der CRH-R1 bei der Freisetzung des *Adrenocorticotropen Hormons* (ACTH) in der Hypophyse eine Schlüsselrolle (Ketchesin et al., 2017). Die, die Homöostase bedrohenden Faktoren (Stressoren) können z. B. Hunger, Gewalt, Unfälle, Naturkatastrophen, extreme Umweltbedingungen wie Hitze oder Lärm und vieles mehr sein; es können aber auch selbst gewählte Stressoren, wie der erste Fallschirmsprung oder Ähnliches, sein. Selye selbst soll schon in seinen frühen Werken auf subjektive Bewertungsprozesse des Menschen aufmerksam gemacht haben (in etwa Kontrollierbarkeit des Stressors). Interessanterweise scheint auch der soziale Rang eines Individuums das Stresssystem zu beeinflussen. So zeigten sich in zahlreichen Studien erhöhte basale Glucocorticoidkonzentrationen in Vögeln, Mäusen, aber auch Wölfen, anderen Säugetieren und Primaten (Sapolsky, 1995.), welche sozial subordinant sind. Decker (2000) konnte ähnliche Befunde im Humanbereich ermitteln. Stressoren aktivieren die HPA-Achse.

Beim humanen Stresssystem sind im Groben zentrale und periphere Komponenten zu beachten. Zu den zentralen Komponenten zählen u. a. parvozelluläre Neurone, im *Paraventriculären Nucleus* (PVN), die das CRH ausscheiden, die *neuroendokrine HPA–Achse* sowie Efferenzen zum *Sympathikus* und *Parasympathikus*. Bei den zentralen Komponenten ist es wichtig zu verstehen, dass u. a. durch die Aktivierung von CRH-Neuronen auch das noradrenerge System des *Locus Coeruleus* angeregt wird und umgekehrt. Für die vorliegende Arbeit bedeutend ist der Umstand, dass das Stresssystem auch das *mesocorticale*- und das

mesolimbische Dopaminsystem, also das Belohnungssystem, moduliert; gleichzeitig scheint das *mesolimbische System* hemmend auf das Stresssystem zu wirken (Nicolaidis et al., 2015), was einer negativen Rückkopplungsschleife entspricht. Dies ist von besonderem Interesse, da, vereinfacht gesagt, die gemeinsame Endstrecke aller Suchtmittel das Dopaminsystem ist, worauf in dem Kapitel 2.3 näher eingegangen wird.

Das Stresssystem aktiviert außerdem auch die *Amygdala*, die v. a. für die Verarbeitung von Angst zuständig ist; der zentrale Kern der *Amygdala* wiederum kann umgekehrt auch das Stresssystem aktivieren, bildet damit also eine positive Rückkoppelungsschleife. Adrenalin, Noradrenalin und die Glucocorticoide (GC) scheinen nach dem aktuell vorliegenden Forschungsstand aber finale Effektor-Moleküle des peripheren Stresssystems zu sein (Nicolaidis et al., 2015). Die Diskussion weiterer beteiligter Hormone, Neurotransmitter und Peptidsysteme wie z. B. Vasopressin, Orexin oder das Neuropeptid Y würde hier jedoch zu weit führen, wird aber im Detail z. B. im Review von Koob (2008) dargestellt.

Die HPA-Achse besteht aus stimulierenden Signalen und negativen Rückkopplungsschleifen, die ihre Aktivität regulieren. Diese neuroendokrine Achse setzt sich aus drei verschiedenen anatomischen Loci zusammen: Der *Paraventriculären Nucleus* (PVN) des *Hypothalamus*, der *Hypophyse* und der *Nebennierenrinde* (Abb. 4). Ein breites Spektrum an Stressoren lösen die Synthese und Sekretion von CRH und *Arginin-Vasopressin* (AVP) durch eine Gruppe von Neuronen aus, die sich im PVN des Hypothalamus befinden. CRH erreicht über das hypophysale Portalsystem den vorderen Lappen der *Hypophyse* und bindet an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der zur Herstellung und Freisetzung des *Adrenocorticotropen Hormons* (ACTH) in den systemischen Kreislauf führt. ACTH induziert nun die Aktivität von Proteinen und die Expression von Genen, die in dem biosynthetischen Pfad von Glucocorticoiden, die in der Nebennierenrinde gebildet werden, involviert sind (Cortisol beim Menschen, Corticosteron bei Nagetieren). Darüber hinaus reguliert ACTH die adrenale Androgensekretion durch die *Zona Reticularis* und beteiligt sich an der Kontrolle der Aldosteron-Sekretion durch die *Zona Glomerulosa*. Glucocorticoide, die Endprodukte der HPA-Achse, sind Steroidhormone mit pleiotropen Wirkungen in fast allen Geweben und Organen. Diese Moleküle regulieren die basale Aktivität der HPA-Achse, beenden aber auch die Stressreaktion, indem sie vor allem auf den *Hypothalamus* und die *Hypophyse* einwirken und so negative Rückkopplungsschleifen auf die Sekretion von CRH bzw. ACTH bilden. Die negativen Rückkopplungsmechanismen, insbesondere bei ACTH, scheinen zusätzlich durch nicht genomische schnelle Glucocorticoid-Aktionen vermittelt zu werden (Nicolaidis et al., 2015).

Diese negative Rückkoppelungsschleife führt also zu einer wichtigen und notwendigen Dämpfung der gesamten HPA-Achse bei gesunden Probanden, wobei diese Rückkopplung

oft bei Patienten mit Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis und bei Drogenabhängigen gestört ist (Lovallo, 2006; Varghese and Brown, 2001).

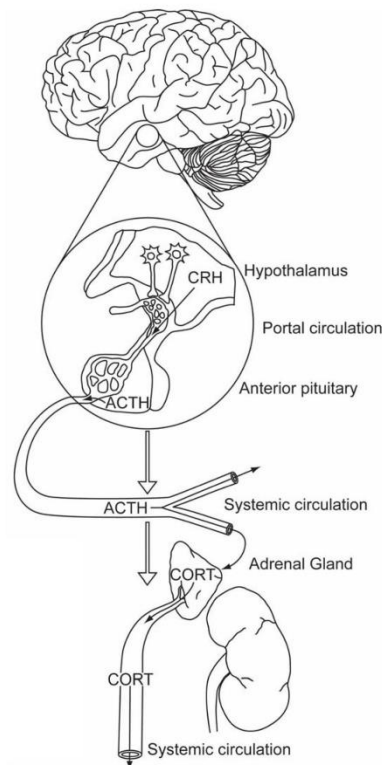


Abbildung 4: Die HPA-Achse (nach Herman et al., 2016, S. 31). Ein breites Spektrum an Stressoren löst die Synthese und Sekretion von CRH und AVP durch eine Gruppe von Neuronen aus, die sich im Paraventriculären Nucleus (PVN) des Hypothalamus befinden. CRH erreicht über das hypophysale Portalsystem den vorderen Lappen der Hypophyse, was zur Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) in den systemischen Kreislauf führt. ACTH induziert nun in der Nebennierenrinde die Bildung von Cortisol beim Menschen. Die Glucocorticoide regulieren die basale Aktivität der HPA-Achse und beenden die Stressreaktion, indem sie vor allem auf den Hypothalamus und die Hypophyse einwirken und so negative Rückkopplungsschleifen auf die Sekretion von CRH bzw. ACTH bilden.

Ein wichtiger regulatorischer Faktor, der fast schon im Sinne einer negativen Rückkopplungsschleife zu sehen, ist auch das *CRH-Bindende-Protein* (CRH-BP) und soll daher an dieser Stelle kurz Erwähnung finden. Das Protein unterscheidet sich vom Rezeptor und hat sich ebenfalls, von der Honigbiene bis zum Menschen, in einer hohen Genomhomologität evolutionär erhalten (Ketchesin et al., 2017). CRH-BP wird in der Leber produziert und gelangt dort in den Blutkreislauf, wobei Frauen etwas höhere CRH-BP Spiegel haben (Ketchesin et al., 2017). Während die Plasmaspiegel des CRH im Normalfall sehr

niedrig sind, bindet CRH-BP sehr leicht am Plasma CRH, um die Aktivierung der CRH-Rezeptoren und die damit verbundene *ACTH*-Freisetzung in der *Hypophyse* zu verhindern (Ketchesin et al., 2017). Beim Menschen wird das CRH-BP in der Leber, der Plazenta und dem Gehirn exprimiert (Ketchesin et al., 2017).

In Bezug auf Abhängigkeitserkrankungen halten Ketchesin et al. (2017) in ihrem Review fest, dass es einige Studien gibt, die genetische Polymorphismen des CRH-BP mit Suchterkrankungen in Verbindung bringen, und resümieren, dass das CRH-BP möglicherweise ebenfalls beim stressinduzierten Craving und bei Rückfälligkeit eine Rolle spielt, wobei sich hier einige Befunde aus dem Tierbereich auch mit Humanstudien decken (Ketchesin et al., 2017).

2.2.2.1 Der PFC und vmPFC als wichtige negative Rückkopplungsschleife in der HPA-Achsenregulation

Darüber hinaus spielt neuroanatomisch in der Stressregulation der PFC eine nicht zu vernachlässigende Rolle, wie in einem Review von Herman et al., 2016 vertiefend nachgelesen werden kann. So führen Läsionen des *Ventromedialen Präfrontalen Cortex* (vmPFC) zu verstärkten Reaktionen auf psychogene Stressoren. Stimulation des *Präfrontalen Cortex* (PFC) reduziert hingegen die Stärke der psychogenen Glucocorticoidreaktion. Die Hemmung der HPA-Achsenreaktionen scheint also auch durch Glucocorticoidrückkopplungseffekte auf der Ebene des PFC vermittelt zu werden (Herman et al., 2016). Auf der anderen Seite ist bekannt, dass eine hohe Konzentration von Glucocorticoiden typischerweise zu einer Verringerung dendritischer Verzweigungen im Hippocampus und PFC führen (für einen Überblick siehe Schulkin, 2011) In einem Review berichtete Sinha (2008), welche Wirkung ein zunehmender Grad an emotionalem und physiologischem Stress hat. So zeigten zahlreiche von Sinha (2008) referierten Studien dabei eine Abnahme von Verhaltenskontrolle und eine Zunahme der Impulsivität; je stärker der „*Distress*“ empfunden wurde, umso höher war das Risiko dysfunktionalen Verhaltens.

2.2.3 Geschlechtsunterschiede in der HPA – Reagibilität

Es gibt einen erheblichen Geschlechtsunterschied in der Stärke und Dauer der Stressreaktionen, die von männlichen (Testosteron) und weiblichen Sexualhormonen (Östradiol, Progesteron) beeinflusst werden. In der Regel hemmt Testosteron die Stressreaktivität. Auf der anderen Seite scheint Östradiol die Reaktionen der HPA-Achsen zu verbessern (Herman et al., 2016). Der sexuelle Dimorphismus in der HPA-Achsenaktivität wird

auch beim Menschen konsequent beobachtet. Frauen zeigen eine größere Variabilität in der stressbedingten HPA-Achsenaktivität als Männer, wobei der Einfluss des Menstruationszyklus eine nicht unerhebliche Rolle spielt (Herman et al., 2016). Ein Weg, hormonelle Einflüsse zu minimieren, sind z. B. Studien mit weiblichen Probanden, welche regelmäßig orale Kontrazeptiva nutzen. Eine weitere Möglichkeit ist die Untersuchung an Kindern, da diese noch nicht so sehr unter dem Einfluss von Geschlechtshormonen stehen. In einer Metaanalyse haben dies Hollanders, van der Voorn, Rotteveel und Finken (2017) unternommen. Sie fanden dabei heraus, dass Geschlechtsunterschiede in der Reaktivität der HPA-Achse in der Kindheit vorhanden zu sein scheinen, obwohl die Ergebnisse nicht immer eindeutig waren. Gefunden wurden aber u. a. vergleichbare Geschlechtsunterschiede wie bei den Erwachsenen, insbesondere aber eine stärkerer Cortisolreaktion der Mädchen auf soziale Stresstests (Hollanders et al., 2017). Da es bei den Mädchen nicht nur eine stärkere Cortisolreaktion auf soziale Stresstests gab, sondern auch größere Schwankungen im Cortisoltagesverlauf sowie stärkere Cortisolanstiege nach dem Erwachen gab, schlossen die Autoren daraus, dass bereits frühkindliche, vielleicht sogar pränatale Entwicklungsprozesse, zu einer höheren HPA-Achsenreaktivität bei Mädchen führten (Hollanders et al., 2017). In dem komplexen und multifaktoriellen Zusammenspiel vermuteten die Autoren u. a. dass die Östradiol Alpha- und Beta- Rezeptoren bei Jungen und Mädchen genetisch bedingt unterschiedlich verteilt sind und diese Signalwege sich in der Pubertät weiter verändern (Hollanders et al., 2017). Dies kann ein möglicher Mechanismus sein, der dazu führt, dass sich schon bei Kindern die o. g. HPA-Reagibilitäten zeigen und diese sich bei Erwachsenen schärfen.

Für eine bessere Bewertung von Geschlechtsunterschieden in der HPA-Achsenreaktivität empfahlen die Autoren eine Standardisierung von Untersuchungsprotokollen und genauere Beschreibungen über die in den Untersuchungen angewendeten Stresstests (Hollanders et al., 2017). Aus ökonomischen Gründen wird experimentelle psychoendokrinologische Stressforschung daher gerne mit Männern durchgeführt oder mit Frauen, die durch die Einnahme der Pille keinen Hormonschwankungen unterliegen, um auf eine strenge Kontrolle des menstruellen Zyklus der Frau verzichten zu können (Hellhammer et al., 2009).

2.2.4 Stress und Sucht

2.2.4.1 Zusammenhänge von Stress und Sucht im Experimentalbereich

Opioid-Peptide scheinen die Auswirkungen von Stress auf die HPA-Achse zu reduzieren (Drolet et al., 2001). Kreek, Nielsen, Butelman und LaForge (2005) fanden zudem heraus, dass heroinabhängige Menschen eine hyporesponsive HPA-Achse haben. In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden durch die Gabe eines μ -

Opioid-Rezeptor-Antagonisten die HPA-Achse sofort aktiviert wurde. Dies wird im Kapitel über Opioide vertiefend betrachtet (2.4). Zusammenhänge konnten zudem zum dopaminabbauenden COMT gefunden werden. Bei MET/MET Trägern stieg das ACTH stärker an als bei VAL/VAL oder VAL/MET Trägern (Kreek et al., 2005). Dieses interessante Untersuchungsfeld wurde auch jüngst von Serrano, Banks, Fagan und Tartar (2019) bearbeitet, mit dem Ergebnis, dass nach einer 25-minütigen Stressexposition durch einen Kältereiz die Val-Homozygoten eine geringere biochemische Stressreaktion zeigten als Met-Allel-Träger. Es lässt sich daraus also auch ein erster Zusammenhang zwischen dem dopaminergen Nervenbotenstoffsystem und der HPA-Achse erkennen. Dass das dopaminerge Nervenbotenstoff maßgeblich an der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt ist, wird in Kapitel 2.3 näher erläutert.

Nach den hier dargestellten, für diese Untersuchung relevanten Zusammenhängen, müsste dementsprechend in den beschriebenen neurochemischen Regelkreisläufen nicht nur experimentell, sondern auch pharmakologisch–therapeutisch eingewirkt werden können. Diesen Ansatz fasste z. B. Greenwald (2018) zusammen, der Studien präsentierte, die zeigten, wie u. a. ein selektiver CRH-R1-Antagonismus den stressinduzierten Konsum von Nikotin-, Alkohol-, Kokain- oder Heroinkonsum minderte. Weiter unten im Kapitel präsentieren wir hierzu die von uns recherchierten und bearbeiteten Experimentalstudien zum Phänomen der Drogenselbstadministration (SA) unter Stress. Meines Erachtens spannend in diesem Zusammenhang, dass auch ein „Gegenspieler“ des Cortisols, das *Oxytozin* (OT), pharmakologisch Einsatz finden könnte. So zeigten Moeini, Omid, Sehat und Banafshe (2019) in ihrer Experimentalstudie, dass eine Einzeldosis OT bei Heroinabhängigen nicht nur den Cortisolspiegel senkte, sondern auch signifikant Entzugssymptomaten und Craving milderten! Im klinischen Alltag der Rehabilitation von Abhängigkeitserkrankungen nutzen wir Gruppentherapie und empfehlen im Anschluss an ein therapeutisches Setting Selbsthilfegruppen; es wurde früh angenommen, dass auch diese heilsamen Beziehungen vor Rückfällen bewahren. Dass förderliche soziale Kontakte tatsächlich zu einem OT-Anstieg führen und ein wichtiger therapeutischer Baustein in der Suchtbehandlung sind, zeigten entsprechende Forschungsergebnisse (Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum & Ehlert, 2003; Stauffer & Woolley, 2014). Wie kontextabhängig das OT in Umweltsituationen, die als positiv oder sicher empfunden werden, die oben genannte stressmindernde Wirkung entfaltet, wurde darüber hinaus in einem Review zusammengefasst (Olf et al., 2013).

Weitere Befunde aus Einzelarbeiten zum Thema „Zusammenhänge von Stress und Sucht im Experimentalbereich“ sind im Folgenden zusammengefasst. Sie stellen meines Erachtens Meilensteine in diesem Forschungsbereich dar und dienen unter anderem als Basis für wesentliche Hypothesen dieser Dissertationsarbeit. Bedeutsam, und daher an dieser Stelle

unbedingt noch einmal erwähnenswert, ist der Umstand, dass der zur Aktivierung der HPA-Achse erforderliche Stress, ebenso wie die subjektive Stresswahrnehmung, ausgeprägte individuelle Unterschiede aufweisen (Foley & Kirschbaum, 2010). Wie bereits oben erwähnt und z. B. von Greenwald (2018) zusammengefasst, wurde die Schlüsselrolle der HPA-Achse in Bezug auf die Sucht durch zahlreiche Studien eindrucksvoll belegt. Diese Studien zeigen Zusammenhänge zum Erwerb, der Aufrechterhaltung aber auch zum Thema Rückfälligkeit im Rahmen der Drogenabhängigkeit. Piazza et al. (1991) untersuchten die Verbindung von Stress und Drogenkonsum und zeigten, dass die Selbstadministration (SA) von Amphetamin bei Ratten anstieg, wenn sie etwas Neuem ausgesetzt waren; die Reaktion auf Neues wurde gleichzeitig begleitet von einer höheren Sekretion von Corticosteron, dem Analogon zum humanen Cortisol. Die SA stieg auch nach direkten Injektionen von Corticosteron an. Ein weiterer Ansatz, die Zusammenhänge zwischen der HPA-Achse und Suchtmittel-SA zu untersuchen ist die Maßnahme der Adrenalectomie im Tierversuch; da in der Nebennierenrinde Corticosteron gebildet wird, kann über diese Maßnahme die HPA-Achse blockiert werden. Goeders und Guerin (1996) stellten fest, dass Ratten, an denen eine Adrenalectomie durchgeführt worden war, von der Kokain-Selbstverabreichung vollständig Abstand nahmen; dieser Effekt wurde teilweise durch die Verabreichung von Corticosteron wieder aufgehoben. Darüber hinaus führte die Verabreichung des Corticosteron-Syntheseblockers Metyrapon zu einer dosisabhängigen Verringerung der laufenden Kokain-SA.

Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls für Alkohol gefunden (Quan, Juzytch, Fletcher, Joharchi & Shaham, 1998). In dieser Studie, in der männliche alkoholabhängige Ratten in zwei Gruppen aufgeteilt worden waren (Alkoholinjektion vs. Fußschocks), wurde festgestellt, dass nach einer vier – neuntägigen Abstinenzphase die Injektionen von Alkohol zwar zur Wiederaufnahme des Alkoholkonsums führte, Stress durch elektrische Fußschocks aber ein potenteres Rückfallverhalten evozierte als die Alkoholinjektion; bemerkenswert ist, dass die Fußschocks nicht das gelöschte Verhalten des Sucrosetrinkens wieder aufflammen ließ (Quan et al., 1998). In einer weiteren Studie wurden ähnliche Versuche unternommen. Hier wurden verschiedene Gruppen von Laborratten entweder mit dem CRH-Antagonisten d-phe-CRH und CP-154,526 oder mit einer Adrenalectomie (ADX) behandelt (Lê et al., 2000). Es zeigte sich, dass das durch Fußschocks induzierte, alkoholrückfällige Verhalten nur durch die CRH-Antagonisten, nicht aber durch ADX gedämpft wurde. Lê et al. (2000) schlossen daraus, dass es das CRH ist, welches eine zentrale Rolle bei Rückfällen spielt. Insgesamt scheint Stress aber auch zu einem vermehrten Alkoholkonsum zu führen wie Sperling, Gomes, Sypek, Carey und McLaughlin (2010) in ihrem Versuch an Mäusen unter der Stressinduktion eines *Forced - Swimming - Test* zeigten. Hier führte der Schwimmtest allein schon zu einem Konsumanstieg. Die oben genannten Rückfallphänomene scheinen in der Tat nur bei abhängigen bzw.

genügend konditionierten Versuchstieren aufzutreten, wie Vendruscolo & Roberts (2014) in ihrem Review über Versuche an Ratten beleuchteten. Die Autoren berichteten, dass die Injektion eines CRH-Antagonisten, sowohl cerebroventrikulär als auch im zentralen Kern der *Amygdala*, die Alkohol-SA nur in abhängigen Ratten, nicht aber in den gesunden Kontrollen minderte. Vendruscolo und Roberts (2014) schlossen auf Basis ihrer zitierten Studien daraus, dass chronischer Alkoholkonsum zu einer exzessiven Aktivierung der HPA-Achse führt, was wiederum zu einer Dämpfung der HPA-Achsen-Stimulierbarkeit führt. Dieser Effekt könnte zum Teil Folge von Veränderungen in CRF (CRH) Spiegeln und Veränderungen in der Sensitivität im PVN und der Hypophyse sein (Vendruscolo & Roberts, 2014). Die Alkohol-SA stieg übrigens auch bei sozialen Stressoren (Caldwell & Riccio, 2010, Norman et al., 2015).

Ähnliche Befunde zum Thema Selbstadministration und CRH wurden auch in Bezug auf Opiode gefunden. Shaham und Stewart (1995) berichteten, dass Stress, der durch Elektroschocks an den Füßen seiner Versuchstiere hervorgerufen wurde, die zuvor gelöschte Heroin-SA wiederbelebte. Eine weitere Studie zeigte, dass die Vorbehandlung mit einem selektiven CRH-R1-Antagonisten diese Selbstadministration (SA) - und in diesem Fall Rückfalleffekt - durch Stress in einer Gruppe von heroinabhängigen Ratten signifikant abschwächte (Shaham, Erb, Leung, Buczek & Stewart, 1998). Aufgrund dieser Befunde hatten schon Goeders und Guerin (1996) gefolgert, dass die HPA-Achse eine notwendige, aber alleine keine hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Drogensucht darstellt; dies erscheint sehr plausibel, da bei der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen das dopaminerge System eine maßgebliche Rolle spielt, was im entsprechenden Kapitel (2.3) vertiefend dargestellt wird. Die hormonelle Kaskade der HPA-Achse bildet allerdings die Voraussetzung zur Freisetzung von CRH aus neurosekretiven Nervenendigungen, wie oben im Kapitel beschrieben, welches durch die Hypophysen-Portalsysteme transportiert wird und an die CRH-R1 bindet.

CRH-Rezeptorantagonisten unterdrückten auch ein durch Nahrungsentzug induziertes Wiederauftreten der Heroinsuche (Shalev, Finnie, Quinn, Tobin & Wahi, 2006). Diese Befunde ließen Shalev et al. darüber hinaus vermuten, dass das CRH nicht nur eine notwendige, sondern sogar eine entscheidende Rolle spielte oder zumindest der Hauptmodulator bei der Wiederaufnahme von Heroinkonsum war. Eine Studie von Greenwell et al. (2009) berichtete, dass die CRH-R1-Antagonisten MJL-1-109-2 und R121919 die Heroin-SA bei Ratten verminderten. Darüber hinaus reduzierte R121919 auch die Gesamtheroinaufnahme. In der Forschung und im klinisch-therapeutischen Alltag ist eine entstehende mechanisch-taktile Hypersensitivität bei Alkoholabhängigen aber v. a. bei Opioidabhängigen ein oft beobachtetes Phänomen. Edwards et al. (2012) untersuchten und fanden dieses Phänomen auch bei ihren

Wistar Rats, stellten darüber hinaus aber fest, dass ein CRH-R1-Antagonist die Hypersensitivität linderte (Edwards et al., 2012). Die Erläuterung der Implikationen und Ursachen von CRH in der Schmerzwahrnehmung würden an dieser Stelle allerdings zu weit führen. Dennoch ist erwähnenswert, dass Park et al. (2015) im Tierversuch herausfanden, dass ein CRH-R1-Antagonist die Eskalation der Heroinaufnahme abschwächte und auch die chronische Opioidabhängigkeit mit der begleitenden Hyperalgesie linderte.

Es wurde eingangs des Kapitels erläutert, dass aufgrund der großen speziesübergreifenden evolutionären Homologie des Stresssystems im Humanbereich analoge Befunde zu erwarten sind. In einer Studie von Higley et al. (2011) wurde bei Versuchspersonen Stress mittels eines Audioskripts induziert, die Induktion durch Speichelcortisolproben validiert und das Craving gemessen. Bei den gestressten Alkoholikern ergab sich nun, dass Craving im Zusammenhang mit einer abgeschwächten Speichelcortisolreaktion stand, kürzeren Zeitabständen bis zu einem Rückfall, mehr Drinks pro Woche, weniger abstinente Tagen und geringeren Raten an absoluter Abstinenz über den Zeitraum der Studie. Es konnten ansonsten keine demographischen- oder anderen Variablen als Prädiktor identifiziert werden (Higley et al., 2011). In der Abfrage via Handheld PC, die an 114 Heroin- und Kokainabhängige im Methadonprogramm verteilt wurden, hatte Stress eine erhebliche positive Beziehung zu Craving nach Kokain, Heroin und Tabak sowie zu subjektiven Bewertungen von Müdigkeit, Langeweile und Irritation (K. L. Preston & Epstein, 2011). Auf der anderen Seite konnte eine erhebliche negative Beziehung zu Bewertungen von Glück und Entspannung festgestellt werden. Zudem stellten die Autoren fest, dass Stressbewertungen höher waren, wenn diese im Zusammenhang mit drogennahen externalen Reizen oder Gedanken an Suchtmitteln standen (K. L. Preston & Epstein, 2011). Furnari et al. (2015) nutzten in ihrer Studie mit einer Versuchsgruppe, bestehend aus 133 Opioid- und Kokainkonsumenten, die mit einem Opioidagonisten behandelt wurden, zwar ebenfalls lediglich subjektive Bewertungen von Stressoren im Alltag, kamen aber immerhin zu dem Schluss, dass stressende Ereignisse in den Tagen vor einem Kokainkonsum an Schwere zugenommen hatten.

Einen weiteren Hinweis, zur Verknüpfung des humanen Opioidsystems mit der HPA-Achse, konnten Bershad, Jaffe, Childs und Wit (2015) im Humanversuch an 48 gesunden Probanden finden. Sie zeigten nach Administration des TSST (*Trierer Sozialstresstest*, Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993) unter der Gabe eines Placebos, im Vergleich zu 0,2 mg oder 0,4 mg Buprenorphin, dass dieser selektiv-partiale μ -Opioidagonist nicht nur die Cortisolspeichelreaktion dämpfte, sondern auch dazu führte, dass die damit behandelten Probanden den *Trierer Sozialstresstest* weniger bedrohend fanden. Die Autoren vermuteten daher, dass eine erhöhte Opioidsignaltransmission sozialen Stress dämpft, und zwar gemäß ihrer Hypothese, die sie aus entsprechenden Befunden aus Tierversuchen abgeleitet hatten (Bershad et al., 2015). Groh et al. gingen 2017 einen Schritt weiter, in dem sie nicht nur

Diacetylmorphin (DAM, also den Opioidagonist Heroin) injizierten, sondern auch dessen Auswirkung auf die Promotor-Methylierung von *Proopiomelanocortin* (POMC) des Glucocorticoid-Rezeptor 1 (NR3C1) untersuchten. POMC ist ein Protein, welches als Prohormon unter anderem in Adrenocorticotropin (ACTH) gespalten wird, aber auch in β -Endorphin gespalten werden kann. Während die Injektion von DAM zu einer Dämpfung des Stresshormonspiegels führte, konnte außerdem festgestellt werden, dass auch die Methylierung des POMC gedämpft war. Die Autoren sahen hierin erste Einblicke in epigenetische Prozesse bei heroinabhängigen Menschen (Groh et al., 2017).

Vermutlich scheinen bei diesen Konsum- und Rückfallphänomenen auch Gedächtniseffekte eine Rolle zu spielen, wie L. Y. Zhao et al. (2010) in einer Studie unter Teilnahme von 102 abstinenten Heroinabhängigen feststellten. Die Probanden wurden gebeten, zehn heroinassoziierte Begriffe und zehn neutrale Begriffe auswendig zu lernen, nach denen sie später befragt wurden. Zusätzlich wurden drei Experimentalgruppen gebildet. Bei allen drei Gruppen wurde Stress durch den *Trierer Sozialstresstest* (TSST) induziert, bevor die Erinnerung durch das Abrufen von heroinassoziierten Wörtern getestet wurde. In Gruppe 2 wurde zusätzlich ein β -Adrenalin-Blocker eine Stunde vor dem psychosozialen Stressor verabreicht. In Gruppe 3 wurde entweder Cortisol zusammen mit Propranolol (Beta-Adrenozeptor-Antagonist) gegeben, Cortisol allein oder Propranolol allein verabreicht. Es stellte sich heraus, dass sich die Probanden beim *Word Recall* unter Stress oder der Cortisolgabe an mehr heroinassoziierte Wörter erinnerten als ohne Stress. Der β -Blocker unterband sowohl den Effekt des Stressors, als auch den von Cortisol (L. Y. Zhao et al., 2010).

In ihrem Review wiesen Spagnolo, Gómez Pérez, Terraneo, Gallimberti und Bonci (2018) auf zahlreiche MRT-Studien hin, welche belegten, dass das Craving stressinduziert ist. Die Autoren legten dar, wie eine *transkraniale Magnetstimulationstherapie* (TMS) an PFC-Arealen in vielen Studien eine Wirksamkeit gegen Craving bestätigten, obwohl die genauen konnektiven Verbindungen nach wie vor nicht ausreichend bekannt sind (Spagnolo et al., 2018). Plausibel erschien den Autoren, dass durch TMS auch neuronale Pfade des Glucocorticoidsystems harmonisiert werden, und zwar durch hemmende Einflüsse aus dem PFC heraus, wie in Abschnitt 2.2.2.1 angeschnitten.

2.2.4.2 Die Rolle von Stress bei der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen

Glucocorticoide stellen Energie bereit für *Kampf oder Flucht*, hemmen auf der anderen Seite allerdings Systeme des Organismus, die nichts mit *Kampf oder Flucht* zu tun haben. So werden neben der Reduzierung der Insulinsekretion auch akute immunsuppressive Prozesse angestoßen sowie die Sekretion von Wachstum- und Sexualhormonen gehemmt. Während gerade im Bereich der Autoimmunerkrankungen der antiinflammatorische Effekt genutzt wird, kann die chronische Gabe cortisonartiger Medikamente Nebenwirkungen haben, wobei bereits Selye (1936) die Folgen von Hypercortisolismus beschrieb, welche zum Beispiel in einem Review von Paragliola, Papi, Pontecorvi und Corsello (2017) im Detail erläutert werden. So führt z. B. *Maternal Separation* (MS) zu einem nachhaltig „verstellten“ Stresssystem mit Auswirkungen, die mitunter sogar das Immunsystem chronisch beeinflussen. In einem Versuch, bei dem Mäuse genutzt wurden, denen eine Affinität für Alkohol angezchtet worden war, zeigten die von ihren Müttern getrennten Mäuse (MS Mäuse) höhere Trinkmengen als die Tiere, welche mit ihrer Mutter aufgewachsenen waren (Cruz, Quadros, Planeta & Miczek, 2008). Die Autoren schlossen daraus, dass *Early-Life-Stress* einen Risikofaktor für Alkoholkonsum und -missbrauch darstellt.

Da im vorliegenden Opus Magnum das Thema Sucht im Fokus steht, sind diejenigen Befunde von besonderer Bedeutung, die Verbindungen zwischen Abhängigkeitserkrankungen und Stress belegen. Gleichzeitig unterstreichen diese Studien mögliche Zusammenhänge und die Relevanz dieser vorgelegten Arbeit für die Grundlagenforschung. Über die Verbindungen von erlebtem Stress und der Entstehung einer Abhängigkeitserkrankung wurden für ein Review von Sinha (2008) folgende Kategorien an Studien zusammengetragen:

1. Prospektive Studien, die zeigten, dass Jugendliche, welche mit starken negativen Lebensereignissen konfrontiert waren, einen erhöhten Drogenkonsum und -missbrauch aufwiesen. Hierunter verstand die Autorin Arbeiten, die mit Hilfe von Langzeituntersuchungen z. B. die Auswirkungen von Scheidungen der Eltern, geringe elterliche Unterstützung, körperlicher Gewalt usw. auf die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung untersuchten.
2. Querschnittstudien, die einen Zusammenhang zwischen Trauma und Misshandlung in der Vergangenheit und einem erhöhten Drogengebrauch- und Missbrauch zum Untersuchungszeitpunkt zeigten.
3. Populationsstudien, die lifetime Expositionen gegenüber Stressoren und deren Auswirkungen — auch als kumulierte Widrigkeiten — in Beziehung zur Suchtanfälligkeit

untersuchten. Dabei wurde zwischen distalen (kumulierter Stress, der länger als ein Jahr erlebt wurde) und proximalen Stress unterschieden (Stressoren, die innerhalb des letzten Jahres erlebt wurden).

Grade in diesem dritten Bereich deuteten die Befunde darauf hin, dass die Gesamtzahl der stressenden Ereignisse entscheidend war. Es konnten auch nach Herauspriorisierung von Kontrollfaktoren signifikante und dosisabhängige Vorhersagen zu Alkohol- und Drogenabhängigkeit gemacht werden. Sowohl distale als auch proximal stressende Ereignisse hatten dabei einen Einfluss auf die Vulnerabilität, eine Abhängigkeitserkrankung zu entwickeln. Darüber hinaus zeigten sich diese dosisabhängigen Auswirkungen von kumulativen Stressoren auf das Suchtrisiko unabhängig von Rasse und Geschlecht (Sinha, 2008).

2.2.4.3 Die Auswirkungen von Stress auf „süchtiges“ Verhalten

Einen guten Überblick über die neurobiologischen Grundlagen der Assoziation zwischen Stress und Abhängigkeitserkrankungen gibt ebenfalls der Übersichtsartikel von Sinha (2008). Demnach erhöhte bei Versuchstieren die akute Stressbelastung und die darauffolgenden erhöhten Glucocorticoidkonzentrationen (GC) auch die Dopaminfreisetzung (DA) im *Nucleus Accumbens* (NAc). Die Unterdrückung von GC via Adrenalectomie (operative Entfernung der Nebennierenrinden) reduzierte im Kontrollversuch den extrazellulären Dopamingehalt unter Basalbedingungen und bei der Reaktion auf Stress oder nach der Gabe von Psychostimulantien. Allerdings hemmte ein chronisches erhöhtes GC-Level auch die DA-Synthese und den Umsatz im NAc, was darauf hindeutete, dass Veränderungen in der HPA-Achse und in den Glucocorticoidkonzentrationen die DA-Übertragungswege erheblich beeinflussen können (Sinha, 2008). Folglich scheint akuter Stress die dopaminergen Regelkreisläufe zu verstärken, chronischer Stress hingegen hemmend auf die dopaminergen Übertragungswege zu wirken. Es gab auch Hinweise darauf, dass Suchtmittel, Stress und die damit einhergehende Zunahme von CRH und Glucocorticoiden, die Glutamat-Aktivität im *Ventralen Tegmentum* (VTA) erhöhten, was wiederum die Aktivität der dortigen dopaminergen Neurone verstärkte (Sinha, 2008). Studien mittels bildgebender Verfahren im Humanbereich hatten darüber hinaus berichtet, dass stressbedingte Anstiege von Cortisol mit Dopaminakkumulationen im *Ventralen Striatum* in Verbindung gebracht wurden. Einige Studien zeigten zudem, dass amphetamininduzierte Anstiege des Cortisols sowohl mit der Dopaminbindung im *Ventralen Striatum* als auch mit amphetamininduzierter Euphorie im Zusammenhang standen (Sinha, 2008). Angesichts der Tatsache, dass sowohl Stress als auch Suchtmittel die mesolimbischen Wege aktivierten, war es für Sinha (2008) nicht

verwunderlich, dass beide Faktoren zu Anpassungen an den VTA-Dopaminneuronen als auch zu morphologischen Veränderungen im *Medialen Präfrontalen Cortex* führten.

Laut Sinha (2008) wirkt sich frühkindlicher Stress, als auch anhaltender und wiederholter Stress, negativ auf die Entwicklung des *Präfrontalen Cortex* (PFC) aus, einer Region, die in ihrer Reifung stark von Erfahrungen in der Umwelt abhängig ist. Der PFC, und insbesondere der rechte PFC, spielt eine wichtige Rolle, sowohl bei der Aktivierung der HPA-Achse als auch bei autonomen Reaktionen auf Stress und bei der Regulierung dieser Reaktionen, wie wir bereits gesehen haben. Darüber hinaus führen frühe postnatale Trennungen von der Mutter und soziale Isolation zu ungewöhnlich hoher synaptischer Dichte im PFC und es veränderten sich die Dichte von DA- und Serotonin- (5-HT) Nervenendigungen im gesamten medialen PFC. Stress durch sozialen Rückzug verändert ebenfalls die stresslindernde Rückkoppelung durch den PFC und trägt so zum Suchtmittelkonsum bei (Sinha, 2008). Abschließend sei erwähnt, dass Sinha in ihrem Review (2008) durch die Zitation einer eigenen Studie betont, dass nicht nur Stress und alkoholbedingte Reize in ähnlicher Weise das Verlangen nach Suchtmitteln (Craving) verstärken, sondern dass das Craving auch durch Angst und negative Emotionen bei abstinenten Alkoholikern sowie bei naltrexon-behandelten opioidabhängigen Individuen anstieg (Sinha, 2008).

Auch Walter, Dammann, Wiesbeck und Klapp (2005) kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass Stress als ein wichtiger Faktor eines psychopathologischen Entwicklungsprozesses der Alkoholkrankheit verstanden werden kann. Wie bereits berichtet, gibt es verschiedene Versuchsmodelle, Stress zu induzieren; neben der Trennung von der Mutter gilt auch soziale Isolation von der Gruppe als massiver Stressor, was Karkhanis, Rose, Weiner und Jones (2016) im Versuch an Ratten untersuchten. Sie fanden dabei heraus, dass bei sozial isolierten Tieren die Dynorphin-Level im NAc geringer waren und auch der Dopaminspiegel in diesen Tieren niedriger war, wobei aber beide Spiegel durch die Gabe eines κ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten oder durch Alkoholkonsum wieder erhöht werden konnten (Karkhanis et al., 2016). Im Kapitel Opioide (2.4) wird darauf näher eingegangen.

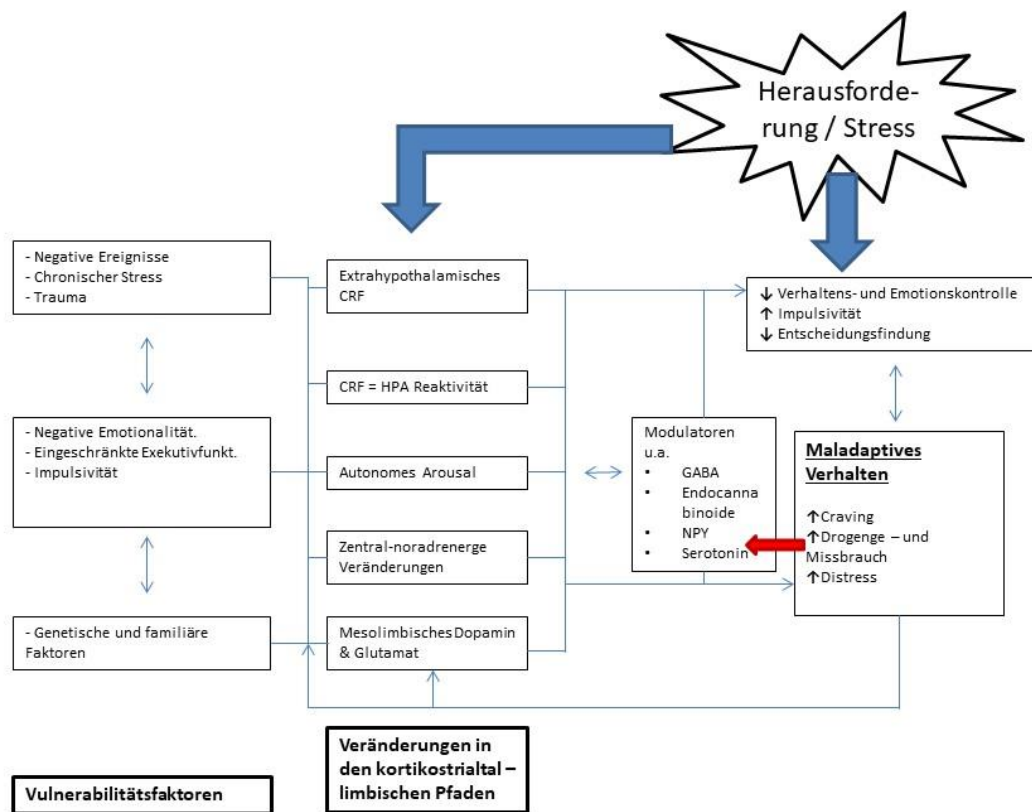


Abbildung 5 nach Sinha (2008), Seite 28, ins Deutsche übertragen und erweitert: Auch die menschliche Stressreaktivität ist multikausal zu verstehen. So werden im Schaubild z. B. die im Fließtext beschriebenen Auswirkungen von frühkindlichem oder kumuliertem Stress auf die HPA-Achse gezeigt; ebenso wird den epigenetischen Faktoren Rechnung getragen, indem genetische als auch weitere familiäre Faktoren aufgezeigt werden. Darüber hinaus kann ein Circulus Vitiosus im Modell nachempfunden werden: Was passiert beispielsweise bei einem depravierten Alkoholiker, der bereits massiven Neuronen- und Dendritenverlust im PFC erlitten hat? Gemäß dem Schaubild steigt die Impulsivität und die Selbstkontrollfertigkeiten sinken (natürlich sind auch die Fertigkeiten weitere Copingstrategien abzurufen beeinträchtigt). Das Craving könnte zu einem Alkoholrückfall führen, der weitere Neuronenverbände im PFC zerstört.

2.2.5 Genetische Einflüsse auf das Stresssystem

Zhou und Fang (2018) beschäftigten sich in ihrem Review zwar v. a. mit Hypercortisolismus und einer veränderten HPA-Achse bei depressiven Menschen, betonten aber, dass jüngste Befunde einen aktualisierten Blick auf Prozesse in der Regulation der Genexpression geworfen hatten; sie berichteten dabei, welcher epigenetische Einfluss zum Beispiel frühkindliche Trennung von der Mutter oder soziale Stressoren (wie zum Beispiel verbale Gewalt) auf die HPA-Achse und die Entwicklung von depressiven Erkrankungen hatten. Ihr Review thematisierte aber auch non-coding RNA (ncRNA), also funktionaler RNA, welche nicht in Proteine übersetzt wird; einem Phänomen, was auch die von uns untersuchten Polymorphismen betrifft, worauf wir später im Detail eingehen werden. Trotz der reichlich

eruierten Quellen an Experimentalstudien kamen auch Zhou und Fang (2018) zu dem Schluss, dass es immer noch eine große Lücke zu Fakten bezüglich der Zusammenhänge zwischen CRH-Expression und ncRNAs gibt, die spezifisch an Stressreaktionen beteiligt sind.

In einem Review von Cadet (2016) wurden Studien zum Thema frühkindlicher Stress in Form von Vernachlässigung oder Trennung von den Eltern erfasst. Cadet zitierte dabei tierexperimentelle Studien und beschrieb, dass sich bei Ratten, die zwischen 2–13 Tagen von ihrer Mutter getrennt waren, eine Überempfindlichkeit der HPA-Achse, eine erhöhte Transkription des *Corticotropin-Releasing-Hormons* (CRH) im *Periventriculären Nucleus* (PVN) und eine verringerte DNA-Methylierung im Bereich des CRH-Promotors zeigte. Dies deckte sich nach Cadets Meinung auch mit Erkenntnissen, dass die männlichen Nachkommen von Mäusen, die posttraumatischem Stress ausgesetzt waren, eine veränderte Expression von Genen aufwiesen, die an der synaptischen Übertragung und CREB-Phosphorylierungspfad im Hippocampus beteiligt waren, sowie abnorme elektrophysiologische Reaktionen des Hippocampus aufwiesen (Cadet, 2016).

Vertiefend beschäftigte sich auch Andersen (2019) mit dem Thema frühkindlich erlebter Stress, zitierte dabei oft eigene Experimentalstudien und die Autorin präsentierte zudem Studien aus dem Humanbereich. So vertrat Andersen (2019) in der Zusammenschau ihrer Studien die Auffassung, dass zwar die Exposition von Stressoren in frühen Lebensphasen Vulnerabilitäten erhöht, es aber gerade deshalb von Bedeutung ist, Präventionsmaßnahmen ideal zu timen. Sowohl tierexperimentell als auch durch bildgebende Verfahren im Humanbereich wurde entdeckt, dass frühkindlich erlebter Stress zu einem reduzierten Hippocampusvolumen führte, wohingegen adolescent erlebter Stress eher zu Veränderungen im PFC führte. Wenn also die Exposition zu Stress Depressionen begünstigen kann, so ist es, nach Auffassung von Andersen (2019), auf Basis der von ihr gesichteten Studien, plausibel, dass Stress den biographischen Beginn von Drogenkonsum beschleunigt; ein früherer Konsumbeginn steht aber auch in Verbindung mit einer größeren Wahrscheinlichkeit, eine Abhängigkeitserkrankung zu entwickeln. Einen möglichen Grund sah die Autorin darin, dass es in der neuronalen Reifung sensitive Phasen gibt, die dann durch Stressexposition beeinflusst werden (Andersen, 2019).

Auch wenn die antiinflammatorische Wirkung der Glucocorticoide am Anfang des Kapitels nur angerissen wurde, da für diese Arbeit weniger relevant, fanden sich spannende Zusammenhänge, die bestätigen, wie sich eine frühkindliche Trennung von der Mutter nachhaltig auf das Immunsystem auswirkt. So bestätigte eine Studie von Brenhouse und Schwarz (2016), wie sich im Tierversuch ein lang vergangener Stressor dauerhaft auf das Immunsystem auswirkte.

Wenn ein Immunsystem nach frühkindlicher Trennung vermehrt proinflammatorische Substanzen wie Interleukin 6 (IL6) oder Cyclooxygenase 2 (COX-2) produziert, ist dies meines Erachtens ein Ereignis von weitreichender Tragweite, man denke dabei nur an den Erwerb von Allergien oder Autoimmunerkrankungen.

2.2.6 Die Auswirkungen von Stress auf das Entscheidungsverhalten

Hinweise, wie sich Stress auf Entscheidungen auswirkt, wurden schon früh berichtet; z. B. von Keinan (1987). Dieser stellte fest, dass diejenigen seiner Probanden, die sowohl unkontrollierbarem als auch kontrollierbarem Stress ausgesetzt waren, eine starke Tendenz zeigten, Lösungen zu präsentieren, bevor alle Möglichkeiten bedacht worden waren. Die Probanden waren beim Abwägen der Lösungen unsystematischer und ihre Lösungen wiesen zudem eine höhere Fehlerhaftigkeit auf (Keinan, 1987). Die subjektiv wahrgenommene Kontrollierbarkeit des Stressors machte in der Untersuchung von Keinan (1987) dabei keinen Unterschied aus. Weitere Befunde zu dieser Thematik trugen Starcke und Brand (2012) in ihrem Review zusammengetragen. So beschrieben sie, wie in fMRT- und PET-Humanuntersuchungen festgestellt wurde, dass u. a. die akute Exposition mit Stressoren zu verschiedenen metabolischen Reaktionen führte, wie z. B. einem Aktivitätsabfall im OFC. Darüber hinaus zitierten sie eigene Studien, bei denen Patienten, die u. a. Läsionen im dlPFC und vmPFC hatten, häufig Einschränkungen in der Entscheidungsfindung in expliziten Risikosituationen hatten (Starcke & Brand, 2012). Die Autoren beschäftigten sich auch im Detail mit der Art der Stressoren und stellten fest, dass der in den Laboren erzeugte Stress im Gegensatz zu Studien mit natürlichen Stressoren zu konsistenten Ergebnissen in Bezug auf eine eingeschränkte Fähigkeit, gute Entscheidungen zu fällen, führte (Starcke & Brand, 2012). Sie kamen darüber hinaus zu dem Schluss, dass in diesem Zusammenhang auch Studien wichtig sind, bei denen man Versuchspersonen rekrutiert, die Krankheiten haben, welche einen engen Bezug zu pathogen-chronisch erlebtem Stress haben, der im Humanbereich aus ethischen Gründen natürlich nicht künstlich erzeugt werden kann. Dies betrifft u. a. Menschen, die an Erkrankungen des depressiven Formenkreises oder einer *Posttraumatischen Belastungsstörung* (PTBS) leiden. Nach der Quellenlage von Starcke und Brand (2012) ergaben sich Hinweise auf Veränderungen im Entscheidungsverhalten, v. a. in Form von Leistungseinschränkungen und einer erhöhten neuralen Reagibilität. Wir werden in dem entsprechenden Kapitel dieser Arbeit näher auf das Phänomen der defizitären Entscheidungen eingehen (Kapitel 2.7 „Das Iowa Gambling“).

2.2.7 Genetische Polymorphismen des Stresssystems im Zusammenhang mit Sucht

Sommer et al. (2008) gingen in ihren Versuchen an Ratten einen Schritt weiter, dabei verglichen sie folgend beschriebene zwei Gruppen von Ratten: Bei der einen Gruppe handelte es sich um Ratten, die zunächst von Alkohol abhängig gemacht worden waren, aber zum Zeitpunkt des Versuches drei Wochen abstinent waren, um Einflüsse von akuten Entzugssymptomen zu reduzieren. Bei der anderen Gruppe handelte es sich um eine Kontrollgruppe, die nicht abhängig war. Zum einen deckten sich ihre Befunde mit oben genannten Ergebnissen, wobei durch einen *Forced Swim Stress Test* (FSS) induzierter Stress bei den abstinenten Alkoholikerratten zu einem erhöhten Alkoholkonsum führte, während im Vergleich dazu die Kontrollgruppe nach der Stressinduktion genauso viel trank wie ohne Stressinduktion. Es konnte zum anderen aber auch beobachtet werden, dass die von den alkoholabhängigen Ratten getrunkene Alkoholmenge dabei höher als in der Phase des Erwerbes der Abhängigkeit war. In der Gruppe der alkoholabhängigen Ratten konnte zudem histologisch ein Anstieg der CRH-R1- und der CRH-Genexpression in der *Amygdala* gefunden werden. Auch in diesem Versuch führte übrigens die Gabe eines CRH-Antagonisten dazu, dass die Gruppe der seit 3 Wochen abstinenten Alkoholikerratten nicht die grade beschriebene stresssensible Reaktion auf den FSS zeigte (Sommer et al., 2008).

Hansson et al. (2006) nutzten für ihren Versuch einen Rattenstamm, der speziell alkoholaffin gezüchtet worden war (in dieser Arbeit AA abgekürzt). Dieser Zuchtstamm reagierte ebenfalls sensibler auf Stress, im Vergleich zu einer genetisch heterogenen Gruppe von Wistar-Ratten (WR), die nicht alkoholaffin gezüchtet war. Die Schwelle, die bei der AA-Gruppe zu einer Wiederaufnahme von Alkohol führte war geringer als bei der WR-Gruppe (Hansson et al., 2006). In der AA Gruppe konnte eine erhöhte CRH-R1-mRNA-Expression festgestellt werden. Zudem wurde diese erhöhte CRH-R1-Expression, im Vergleich zu der WR-Gruppe, nicht nur in der *Amygdala*, sondern darüber hinaus im *Cortex*, dem *Hippocampus* und dem *Nucleus Accumbens* gefunden; dabei entdeckte eine Rezeptorautoradiographie eine höhere Dichte des CRH-R1 im Bereich der *Amygdala* der AA-Ratten (Hansson et al., 2006). Die bereits aus anderen Versuchen bekannte Wirkung des CRH-R1-Antagonisten (hier Antalarmin) entfaltete sich hier übrigens nur bei der AA Gruppe, die nach entsprechender Gabe nach Stressinduktion eine niedrigere „Rückfall-“ / Konsumschwelle hatte als die WR-Kontrollgruppe; bei der WR-Gruppe hatte Antalarmin keinen signifikanten Effekt (Hansson et al., 2006).

Obwohl Studien aus dem Humanbereich zunächst nur spärlich vorlagen, haben jüngere Veröffentlichungen über Gene des Stresssystems inzwischen Zusammenhänge zu Abhängigkeitserkrankungen untersucht. Desrivieres et al. (2011) fanden erste Hinweise, dass

das Glucocorticoidrezeptorgen (NR3C1) den Beginn von Alkoholmissbrauch moduliert. In einer Fall-Kontrollstudie mit Afroamerikanern fanden Levran, Randesi et al. (2014) vierzehn Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) des Stresssystems die mit Heroinabhängigkeit und 13 SNPs, die mit Kokainabhängigkeit in Verbindung standen. In einer Gruppe, welche aus Probanden mit europäischer Herkunft bestanden, fanden Levran, Peles et al. (2014) 19 SNPs in neun Genen, welche einen Bezug zur Heroinabhängigkeit hatten. Zwei dieser Gene modulieren die CRH-Rezeptoren 1 und 2. 2018 berichteten Levran und Peles et al., dass sie mit SNP rs1500, einem Downstreamabschnitt des CRH-BP gefunden hatten, der mit der Länge von Heroinabstinenz in Zusammenhang stand. In der gleichen Stichprobe fanden sie auch eine Interaktion von rs10482672 (NR3C1) mit rs4234955 (NPY1R/NPY5R) im Zusammenhang mit der längeren Heroinabstinenz (Levran, Peles et al., 2018). Die Patienten wurden dabei nicht mit einem Opioid - Agonisten zur Unterstützung ihrer Abstinenz behandelt (Levran, Peles et al., 2018). Levran und Peles et al. (2018) kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Vielzahl von Genen des Stresssystems eine Rolle bezüglich der Länge von Abstinenzphasen, vermutlich im Sinne einer höheren Resilienz, spielen. Darüber hinaus waren die Autoren der Meinung, dass über das bessere Verständnis der zugrunde liegenden Genetik die verschiedenen Individuen besser von maßgeschneiderten Interventionen profitieren können. Dabei scheinen auch nichtkodierende SNPs eine Rolle zu spielen, wie weitere im Jahr 2018 veröffentlichte Ergebnisse des Teams um Levran und Correa da Rosa et al. zeigen. So wurde eine Assoziation mit rs255105 des CRH-Rezeptors-2 in einer Stichprobe aus europäischstämmigen Heroinabhängigen gezeigt. Dieses SNP wiederum steht im Zusammenhang mit der Expression eines downstream long – intergenic non – coding RNA (lincRNA) Genes, dem AC005154.6. Dieses ist in der Hypophyse reichlich exprimiert, wobei seine Funktion unklar ist (Levran, Correa da Rosa et al., 2018). Linc RNA wurde nach Levran und Correa da Rosa et al. (2018) zuletzt u. a. mit Alkoholabhängigkeit in Verbindung gebracht. Rs255105 hat sich übrigens, evolutionär betrachtet, ebenfalls erhalten, es findet sich nicht nur bei Schimpansen, sondern auch im Rhesusaffen bis hin zur Maus (Levran, Correa da Rosa et al., 2018).

Es ist daher zu vermuten, dass auch der Homo Sapiens vom evolutionären Nutzen des rs255105 profitiert. In der vorgelegten Arbeit werden im ersten Hypothesenkomplex sechs SNPs des CRH – Genes untersucht (rs6999780, rs7816410, rs3176921, rs1870393, rs1814583, rs11996294). Obwohl Studien, die sich mit Drogenabhängigkeit und den diesbezüglichen Phänotypen des CRH-Genes beschäftigen sehr rar sind, konnten zumindest Smoller et al. (2003) Verbindungen zwischen einem dinucleotide repeat-Marker 23.4 kb 3' des CRH-Genes und *Behavioral Inhibition (BI)* an einer Stichprobe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren finden. BI steht dabei für die Responsivität auf ungewohnte Situationen und neue Stimuli, wie z. B. Unterbrechung des laufenden Verhaltens und Steigerung von

Aufmerksamkeitsprozessen; es ist somit als ein Endophänotyp von Angsterkrankungen zu sehen. Es wurde weiterhin festgestellt, dass sich dieser Marker mit drei CRH SNPs in einem Linkage-Disequilibrium befindet, welches rs1870393 beinhaltet. Im Jahr 2005 fanden Smoller et al. eine direkte Beziehung zwischen rs1870393 und BI. Obwohl diese Studien sich nicht direkt auf Sucht beziehen, ist es allgemein bekannt, dass BI und andere angstassoziierte Traits in Verbindung mit Abhängigkeitserkrankungen stehen (Atkinson, 2018; Karsinti et al., 2016; Somkuwar et al., 2018); die bereits oben im Kapitel (2.2.2) erwähnten Projektionen des Stresssystems in die *Amygdala* mögen dabei eine neuronale Verbindung sein.

Darüber hinaus gibt es in zahlreichen Tierstudien Verbindungen von BI und angstbezogenem *Freezing* (Goldsmith & Lemery, 2000; Kalin, Larson, Shelton & Davidson, 1998; Kalin, Shelton, Rickman & Davidson, 1998; Takahashi, 1996).

Wie der letzte Abschnitt gezeigt hat, beeinflusst Stressinduktion die Wiederaufnahme von Alkohol bei Versuchstieren, auch wurden Assoziationen zwischen SNPs des Stresssystems und z. B. der Abstinenzdauer bei Heroinabhängigkeit gefunden. Dass Stress Auswirkungen auf das dopaminerge System hat, haben wir bereits im Kapitel 2.2.4.3 dargelegt. Um diese Zusammenhänge besser zu verstehen, ist es empfehlenswert, sich zunächst mit der gemeinsamen Endstrecke aller abhängigkeitserzeugenden Substanzen, dem dopaminergen System, und später auch im Speziellen dem Opioidsystem und Alkohol, näher zu beschäftigen.

2.3 Das dopaminerge System

Über Heterorezeptoren scheinen das Corticoid- und das Dopaminsystem einige wichtige Verbindungen zu haben. Frühe Erkenntnisse stammten dabei zum Beispiel von Deutch, Clark und Roth (1990), die im Tierversuch die Folgen untersuchten, wenn die dopaminerg hemmende Bahnen des PFC per Läsion unterbrochen wurden. Sie fanden dabei heraus, dass eine milde Stressinduktion via elektrischen Fußshocks zu einer höheren Dopaminkonzentration im *Nucleus Accumbens* führte, im Vergleich zu Tieren ohne Läsion (Deutch et al., 1990). Der *Nucleus Accumbens* ist Teil des *mesolimbocorticalen* Dopaminsystems und als wichtiges Areal in der Suchtforschung bekannt, wie im Abschnitt 2.3.2 noch detaillierter erläutert wird. Die Stressinduktion via Fußschock führten dabei nur in der Schale des *Nucleus Accumbens*, nicht aber im Kern des *Nucleus Accumbens* zu einem Anstieg des Dopaminspiegels (Kalivas & Duffy, 1995). In ihrem Versuch an Mäusen konnten Saal, Dong, Bonci und Malenka (2003) beobachten, dass die Gabe von Kokain, Amphetamin, Morphin, Nikotin oder Alkohol zu einer Aktivierung dopaminerger Zellverbände führte. Eine

Induktion von Stress führte in ihrem Paradigma zu einer noch stärkeren Aktivierung der dopaminergen Zellen, als durch die oben genannten Drogen (Saal et al., 2003). Mit Hilfe des Glucocorticoidrezeptor-Antagonisten RU486 gelang es zudem zu zeigen, dass dabei zwar die Aktivierung der dopaminergen Neuronen via Stressinduktion unterbunden werden konnte, nicht aber die durch Kokain (Saal et al., 2003). Um dies besser zu verstehen, erläutern wir das dopaminerge System vertiefend.

2.3.1 Der Neurotransmitter Dopamin

Wenn Studien zum Thema Abhängigkeitserkrankungen durchgeführt werden, ist es essentiell, sich mit dem dopaminergen Neurotransmittersystem auseinander zu setzen (Spanagel & Weiss, 1999); erste Verbindungen wurden bereits in den vorherigen Kapiteln aufgezeigt. Dopamin macht 80 % des Katecholaminhaushaltes des Gehirns aus und moduliert zentralnervös eine Vielzahl von Funktionen. So ist Dopamin beispielsweise an der Kontrolle lokomotorischer Funktionen, Motivation und positiver Verstärkung, Kognition und Emotion beteiligt. Bei krankhaften Veränderungen des dopaminergen Systems zeigen sich dementsprechend massive Symptome. So führt ein Mangel an Dopamin, verursacht durch eine präsynaptische Zelldegeneration dopaminergischer Neurone in der *Substantia Nigra*, zur Parkinsonkrankheit. Dabei kommt es zu starken motorischen Störungen, wie z. B. Zittern, Akinese und kleinschrittigem Gangbild bei gebückter Körperhaltung. Ein Dopaminüberschuss, v. a. im *Limbischen System*, geht dagegen einher mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie, gekennzeichnet u. a. durch die Symptome Wahnvorstellungen und Halluzinationen. Eine Behandlung der Schizophrenie mit Dopaminantagonisten erzeugt als Nebenwirkung mitunter Anhedonie und je nach Substanzklasse und Dosierung ggf. Parkinsonsymptome, das so genannte extrapyramidal-motorische Syndrom (Howes & Kapur, 2009).

Das Katecholamin Dopamin entsteht aus der Aminosäure Tyrosin und stellt gleichzeitig die Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin dar. Der Rücktransport aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse erfolgt über ein Dopamintransporter-Enzym (DAT). Am Abbau sind zunächst die Monoamin-Oxidase-B (MAO-B) und im zweiten Schritt die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) beteiligt (Rockstroh, 2001). Untenstehende Abbildung 6 gibt einen groben Überblick über Synthese und Abbauprozesse von Dopamin sowie der daran beteiligten Enzyme.

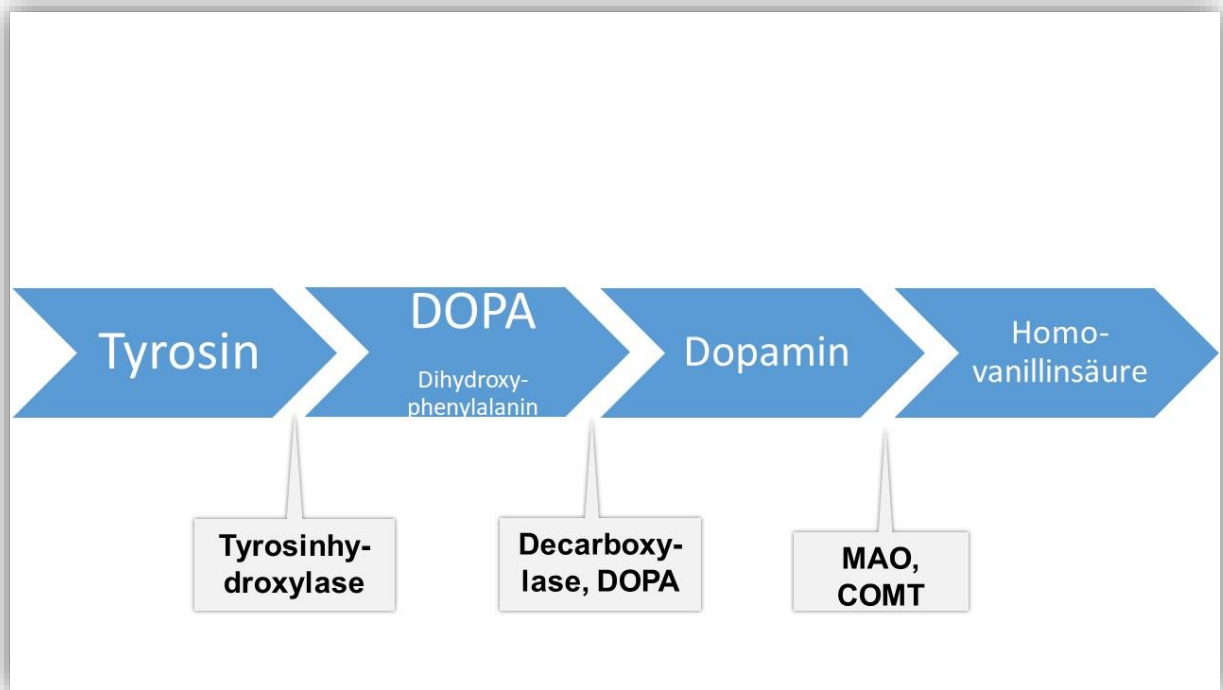


Abbildung 6: Synthese und Abbau des Dopamins im Schema. In der unteren Reihe sind die an den einzelnen metabolischen Schritten beteiligten Enzyme genannt.

2.3.2 Die dopaminergen Bahnen

Dopaminerge Nervenzellkonglomerate liegen v. a. im Mittel- und Zwischenhirn. Die drei wichtigsten Bahnen sind das *nigrostriatale*, das *mesolimbocorticale* sowie das *tubero-infundibuläre Dopaminsystem*, welche im Folgenden kurz beschrieben werden.

Das *nigrostriatale* System entspringt vornehmlich in der Pars Compacta der *Substantia Nigra* und innerviert über das mediale Vorderhirnbündel den Corpus Striatum, wobei hier v. a. cholinerge Interneurone gehemmt werden. Dieses System ist vornehmlich für die Motorik verantwortlich. Während das Striatum bewegungshemmende Funktionen hat, ist dagegen v. a. das *nigrostriatale* System für Bewegungsauslösung verantwortlich aber auch für eine Anpassung von Verhaltensstrategien an die Erfordernisse der Situation (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Das *mesolimbocorticale* System entspringt im *Ventralen Tegmentum* (VTA). Seine Bahnen projizieren zu Strukturen des *Limbischen Systems*, v. a. zum Septum, der *Amygdala*, zum *Hippocampus* und zum *Nucleus Accumbens* (NAc), aber auch der *Präfrontale Cortex* (PFC) wird innerviert. Der *Nucleus Accumbens* wird in eine Schale (NAc-S) und einen Kern (Core) (NAc-C) unterteilt, wobei v. a. die Schale eine wichtige Funktion bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Annäherungsmotivation und Sucht hat, der Kern soll hingegen eher für

die Motorik verantwortlich sein (Birbaumer & Schmidt, 1996). Die *mesolimbocorticalen* Neurone sind bei Empfindungen wie Lust, Freude oder bei Nahrungsaufnahme besonders aktiv. Yoshimoto et al. (1998) konnten im NAc der Ratte eine vermehrte Freisetzung von Dopamin unter Alkoholadministration feststellen. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Freisetzung der Dopaminmenge negativ mit dem Lebensalter der Versuchstiere korrelierte. Aber auch Heroin, Kokain, Amphetamine, Nikotin sowie Cannabis führen zu einer Erhöhung der extrazellulären Dopaminspiegel im *mesolimbocorticalen* System, speziell im *Nucleus Accumbens* (Gerrits, Petromilli, Westenberg, Di Chiara & van Ree, 2002).

Die Zellkörper des tubero-infundibulären Systems liegen im *Nucleus Infundibularis*. Die Axone ziehen zur *Eminentia Mediana*. Freigesetztes Dopamin gelangt über die Portalgefäße in die Adenohypophyse und hemmt dort die Sekretion von Prolaktin (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001).

Abbildung 7 zeigt zusammenfassend die drei hier vorgestellten Bahnen in verschiedenen Farben. Dabei sind sowohl deren Ursprungsregionen als auch die maßgeblich involvierten neuronalen Areale gekennzeichnet.

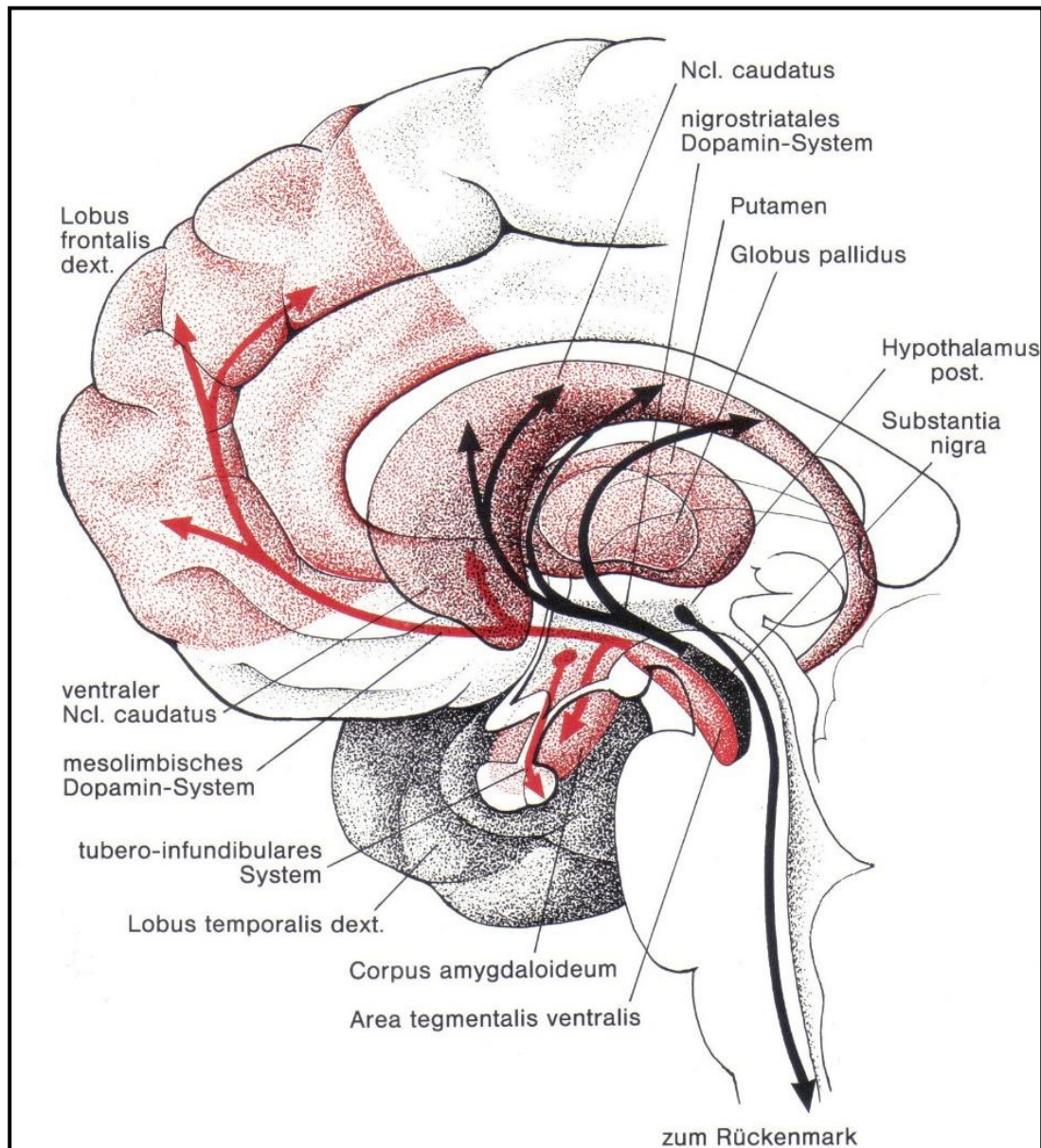


Abbildung 7: Darstellung der dopaminergen Bahnen und der jeweils involvierten Areale. In roter Farbe: die mesolimbocorticale Bahn mit ihrem Ursprung im ventralen Tegmentum; in schwarz: die nigrostriatale Bahn mit dem Ursprung in der Substantia nigra und efferent Richtung Rückenmark die tubero-infundibuläre Bahn (aus Birbaumer & Schmidt, 1996, S. 477) .

2.3.3 Die Dopaminrezeptoren

Nachdem im Jahre 1972 der erste Dopaminrezeptor entdeckt wurde, sind inzwischen fünf Rezeptorsubtypen (D1-D5) klassifiziert worden. Die Nummerierung erfolgte in der Reihenfolge ihrer Entdeckung. Alle Dopaminrezeptoren sind metabotrop. Metabotrope Rezeptoren, auch als G-Protein – gekoppelte Rezeptoren bezeichnet, zeichnen sich dadurch aus, dass sie im Gegensatz zu ionotropen Rezeptoren keine Ionenkanäle besitzen und nicht direkt durch ihren

Liganden beeinflusst werden, sondern die Signale des Liganden über G – Proteine ins Zellinnere leiten (*second messenger*). Funktional werden die Dopaminrezeptoren in D1-artige (D1 & D5) und D2-artige (D2-D4) -Rezeptoren unterteilt, wobei die D1-artigen Rezeptoren über *second messenger Systeme* die *Adenylatcyklase* (AC) aktivieren und die D2-artigen die AC hemmen. Im Folgenden werden die Rezeptoren kurz vorgestellt, für einen detaillierten Überblick siehe Missale, Nash, Robinson, Jaber und Cardon (1998) oder Dalley und Everitt (2009) .

Der D1-Rezeptor ist im Gehirn am weitesten verbreitet und kommt hauptsächlich im Striatum, dem *Nucleus Accumbens* sowie den olfaktorischen Tuberkeln vor. Diese Erkenntnis beruht auf dem Vorkommen und der Entdeckung entsprechender mRNA. Der Rezeptor selbst wurde im *Limbischen System* sowie im Hypothalamus und dem Thalamus nachgewiesen. Der D5-Rezeptor kommt im Vergleich zum D1-Rezeptor wesentlich seltener vor, diese Erkenntnis gilt zumindest für das Rattenhirn als gesichert. Hier kommt er z. B. in Arealen des Thalamus sowie im Hippocampus vor (Dalley & Everitt, 2009; Missale et al., 1998)

Der D2 Rezeptor ist hauptsächlich im Striatum, dem Kern des *Nucleus Accumbens*, des *Ventralen Tegmentums* und dem olfaktorischen Tuberkeln verbreitet; dieser Rezeptor findet sich sowohl post- als auch präsynaptisch, womit er auch als Autorezeptor fungieren kann; interessant im Zusammenhang für die vorgelegte Arbeit ist auch, dass der D2-Rezeptor auf GABAergen Neuronen exprimiert ist, welche auch *Enkephaline* ausschütten (Missale et al., 1998). Nach Rockstroh (2001) soll dieser Rezeptor auch im *Limbischen System* vorkommen. Der D3 Rezeptor findet sich vor allem in der ventromedialen Schale des *Nucleus Accumbens* und kommt im Dorsalen Striatum nur selten vor. D3-Rezeptoren scheinen zudem eine wichtige Rolle in der Verhaltenskontrolle nach der Präsentation von Drogenhinweisreizen zu spielen (Dalley & Everitt, 2009). Der D4 Rezeptor ist v. a. im *Frontalen Cortex*, der Amygdala, dem Hippocampus, Hypothalamus und dem Mesencephalon vermehrt vorhanden, darüber hinaus wurde dieser Rezeptor auch auf der Retina gefunden, wobei seine Funktion hier noch unklar ist (Dalley & Everitt, 2009; Missale et al., 1998).

2.3.4 Dopamin und Lernen

Dopaminerge Neurone sind beim Lernen involviert, u. a. auch, weil D1 - Rezeptoren im NAc auf NMDA und AMPA Rezeptoren lokalisiert sind (Dalley & Everitt, 2009). Die phasisch – dopaminerge Aktivität zeigt sich unter anderem beim unerwarteten Auffinden von Futter oder Belohnungen mittels Trinkwasser, führt aber auch zum Erlernen von *T - Mazes* oder *Conditioned Place Preference* (CPP), um z. B. Kokain zu bekommen (W. Schultz, 2010).

Matsumoto und Hikosaka (2009) heben im theoretischen Teil ihrer Untersuchung hervor, dass die Aktivität dopaminerger Neurone positiv korrelierend mit dem Belohnungswert von Verstärkern ist.

Dalley und Everitt (2009) stellten in ihrem Review fest, dass dopaminerge Neurone bei wiederkehrenden Belohnungen scheinbar nur dann reagieren, wenn die Belohnung größer war, als erwartet wurde; dieses immer-mehr-Brauchen korrespondiert meines Erachtens mit dem ICD-10-Abhängigkeitskriterium der Toleranzentwicklung und des Kontrollverlustes. W. Schultz (2010) referierte in seinem Review experimentelle Befunde, in denen gezeigt wurde, dass der Vorhersagefehler (Erwartung der Belohnung versus tatsächlicher Belohnung) zu einem Ansteigen versus einer Absenkung der dopaminergen Aktivität führt, je nachdem, ob die Belohnung höher oder niedriger als erwartet war. War also eine Belohnung höher als erwartet, stieg die Dopaminausschüttung. DA-Neurone scheinen aus der Sicht von Dalley und Everitt (2009) exklusiv-sensitiv für überraschende und unerwartete Belohnungen zu sein. Im Humanbereich zeigte eine bildgebende Untersuchung von Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan und Frith (2006), dass im *Striatum* das Ausmaß dieses *Reward Prediction Errors* durch die Gabe dopaminerg wirksamer Stoffe moduliert werden konnte; so führte die Gabe von L-DOPA zu einer höheren Neigung, „gewinnbringendes“ Verhalten auszuführen als bei der Behandlung mit dem DA-Antagonisten „Halperidol“. Pessiglione et al. (2006) konnten sogar einen Algorithmus erstellen, der das Verhalten unter der jeweiligen Medikation exakt voraussagt; die Autoren vermuteten dabei einen wichtigen Beitrag des Striatums.

Seit einiger Zeit stellt sich zudem die Frage, ob dopaminerge Neurone auch bei aversiven Reizen aktiv sind. Ungless, Magill und Bolam (2004) stellten bei ihren Versuchstieren fest, dass die im VTA aktivierten Neurone nicht dopaminerger Art seien, sondern die DA Neurone vielmehr gehemmt seien; allerdings untersuchte das Forscherteam anästhesierte Tiere. In einer differenzierteren Untersuchung an Affen stellten Matsumoto und Hikosaka (2009) fest, dass DA- Neurone sowohl bei belohnenden, als auch bei aversiven Stimuli aktiv waren, vor allem dann, wenn die Reize unerwartet kamen. Neurone, die durch die Airpuff-Stimuli aversiv erregt wurden, befanden sich dorsolateral in der *Substantia Nigra Pars Compacta*, wohingegen Neurone, die durch die Stimuli gehemmt waren, ventromedial lokalisiert waren, aber auch einige Neurone im Bereich der VTA (*Ventralen Tegmentum*) lagen. W. Schultz (2010) hielt in seinem Review fest, dass aversive Stimuli bei wachen Tieren nur wenige dopaminerge Neurone aktivierten. Man kann aus diesen Ergebnissen darauf schließen, dass die Dopamintransmission vor allem von positiven Verstärkern beeinflusst wird und somit beim Lernen mit positiven Verstärkern eine maßgebliche Rolle spielt. Dies korrespondiert auch mit den Ergebnissen einer Untersuchung an Parkinsonpatienten, in der gezeigt werden konnte,

dass Parkinsonpatienten oder Menschen mit niedrigen basalen DA-Syntheseraten besser durch bestrafende Reize lernen (Robinson, Standing, DeVito, Cools & Sahakian, 2010).

2.3.5 Dopaminsystem und Suchtverhalten

Im Jahre 1954 gelang Olds J. und Milner P. die Demonstration eines Phänomens, welches heute als *Intrakranielle Selbstreizung* (ICSS) in den Lehrbüchern zu finden und gerade bei der Betrachtung von Suchtverhalten sehr aufschlussreich ist. Bei ihren Versuchen pflanzten Olds & Milner, zunächst zufällig, einer Ratte eine Elektrode ins Septum und erlaubten den Ratten in späteren Versuchen, sich über diese Elektrode selbst zu stimulieren. Einige Ratten taten dies bis zu 5.000-mal und mehr pro Stunde, oft unter Vernachlässigung des Ess- und Trinkverhaltens sowie des Sexualverhaltens, bis hin zur vollständigen Erschöpfung.

Obwohl das ICSS – Verhalten von mehreren subkortikalen Gehirnregionen ausgelöst werden kann, erweist sich eine Implantation der Elektrode in das mediale Vorderhirnbündel (MFB = *Medial-Forebrain-Bundle*) sowie des lateralen Hypothalamus als besonders geeignet. Zu den dopaminergen Faserzügen des MFB gehören v. a. der *Nucleus Accumbens* und das *Ventrale Tegmentum* (sowie Caudatum, Putamen und die *Amygdala*). Darüber hinaus ziehen diese Fasern Richtung Vorderhirn. Dass das Dopaminsystem bei der ICSS von besonderer Bedeutung ist, zeigt sich v. a. dadurch, dass beispielsweise bei der Gabe eines Dopamin-Antagonisten das Selbstverstärkungsverhalten reduziert wird.

Heute wird diese einfache Methode der ICSS, bzw. der daraus resultierenden Anhedonie, zunehmend von einer Anreizmotivationstheorie ergänzt die von Depue und Collins (1999) zu einem Schwellenmodell der Verhaltenserleichterung/-förderung erweitert wurde (*Behavioral Facilitation System*). Diese sogenannte Schwelle wird dabei von zwei zusammenhängenden Hauptvariablen bestimmt, nämlich der Stärke des belohnenden Reizes und dem Ausmaß der postsynaptischen Rezeptoraktivität. Dabei ist die Verfügbarkeit der Belohnung sowie die Anstrengung, eine Belohnung zu bekommen, v. a. tierexperimentell gut untersucht. Der Theorie zufolge erhöht eine stärkere Dopamintransmission die Wahrscheinlichkeit, auf einen konditionierten Verstärkerreiz zu reagieren; womit das „*Wanting*“ und nicht das „*Liking*“ im Vordergrund steht. Demnach würde die Gabe eines DA-Antagonisten lediglich die Effektivität eines Verstärkerreizes senken und nicht per se den Konsum beispielsweise einer „Droge“. Außerdem würde ein Antagonist dazu führen, einfacher zu erreichende Belohnungen auszuwählen. Übertragen auf Abhängigkeitserkrankungen könnte diese Theorie plausibel Phänomene wie das Craving erklären, bei dem es sich ja um ein „massives“ *Wanting* handelt. Bei Menschen, die unter Abhängigkeitssyndromen leiden, wird übrigens oft im Vorfeld des Konsums ein DA-Mangel in den mesolimbischen Arealen festgestellt (Gerrits et al., 2002).

Da das mesolimbische System eine große Rolle bei Verstärkung und Belohnung spielt, ist es nicht verwunderlich, dass eine Drogenadministration zu einem Ansteigen des Dopaminlevels in den mesolimbischen Arealen führt. Ein Entzug zeigt dementsprechend eine Reduktion der dopaminergen Transmission. Gerade bei ICSS-Experimenten mit elektrischer Selbststimulation und Drogenadministrationsstudien, zeigte sich nach Missale et al. (1998) bei einer „Selbstbelohnung“ ein Dopaminanstieg im *Nucleus Accumbens* und dem *Präfrontalen Cortex*. Sowohl D1- als auch D2-Rezeptoren schienen dabei hauptsächlich eine Rolle zu spielen. Selektive Agonisten an diesem Rezeptor erhöhten eine Selbstadministration (SA), während Antagonisten die SA unterdrückten. Im Tierexperiment zeigte sich darüber hinaus, dass die Aktivierung des D2-Rezeptors dazu führte, dass die Tiere eine vermehrte Verstärkung durch Kokain suchten, während bei Aktivierung des D1-Rezeptors der Antrieb nach noch mehr Kokain und dementsprechender weitere Verstärkung zurückging (Missale et al., 1998).

Dalley und Everitt (2009) fassten darüber hinaus in ihrem Review zusammen, dass der Übergang vom kontrollierten Konsum zur Abhängigkeit auf einen geschwundenen Einfluss des PFC und einem gestiegenen Einfluss subkortikaler Strukturen, insbesondere aus dem Bereich des *Striatums*, zurück zu führen ist. Die Autoren sehen Sucht als einen Endpunkt einer Serie von komplexen Vorgängen, bei der klassische und operante Konditionierungsprozesse eine große Rolle spielen (Dalley & Everitt, 2009). Warum werden aber einige Menschen, die regelmäßig Drogen konsumieren, nicht süchtig (s. z. B. Robins, Davis & Goodwin, 1974; Robins, 1993)? Auch Dalley und Everitt (2009) hoben in ihrem Artikel hervor, dass „nur“ 20 % der Kokainkonsumenten eine Abhängigkeit entwickeln. Die Antwort scheint in der Persönlichkeit bzw. einigen Traits zu liegen. So bemerkten die Autoren, dass eine zunehmende Studienlage darauf hindeutet, dass bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, einschließlich *Novelty Seeking*, *antisozialer Züge* und *Impulsivität* Drogenmissbrauch und -sucht begünstigen können; im Kapitel (2.6) wird darauf näher eingegangen. Auf neurobiologischer Ebene war die hohe Impulsivität negativ korreliert zur D2-/D3-Rezeptoren-Dichte im NAc — nicht jedoch im *Dorsalen Striatum* — und stand zudem im Zusammenhang mit Abnormalitäten in der PFC-Funktion (Dalley & Everitt, 2009). Die geringere Dichte an D2 / D3-Rezeptoren im NAc könnte nach Dalley und Everitt sogar einen neurobiologischen Phänotyp darstellen, der als Vulnerabilitätsfaktor für exzessiven Drogenkonsum wirkt. Nach einem Review verschiedenster PET Studien, von Volkow, Wang, Fowler, Tomasi und Telang (2011), haben abhängige Personen einen niedrigeren Anteil an D2-Rezeptoren im *Striatum* (einschließlich NAc), welcher mit dem Rückgang der basalen Aktivität in Frontalhirnregionen (insbesondere des OFC) in Verbindung gebracht wird, wobei diese Regionen eine wichtige Rolle in der Verarbeitung salienter Reize und der Verhaltenshemmung spielen. Dies führt zu kompulsivem Verhalten und Impulsivität. Die Ergebnisse deuten auf ein Ungleichgewicht

zwischen dopaminergen Regelkreisläufen hin, welche Belohnungs- und Konditionierungsprozessen dienen, und solchen neuronalen Regelkreisläufen, die der Exekutivfunktion zugrunde liegen (emotionale Kontrolle und Entscheidungsfindung), was aus Sicht der Autoren zu „zwanghaftem“ Drogenkonsum und Kontrollverlust führt (Volkow et al., 2011).

Die gemeinsame Endstrecke aller Suchtmittel ist das dopaminerge System (Spanagel & Weiss, 1999), wie in den vorangegangenen Abschnitten schon angedeutet wurde und dem Thema Dopamin ein eigenes Kapitel gewidmet wurde. Abschließend sollen diese „Übertragungswege“ in einem, wie der Urheber (Nestler, 2005) selbst schreibt, „stark vereinfachten“ Schema im Überblick dargestellt werden (Abb. 8).

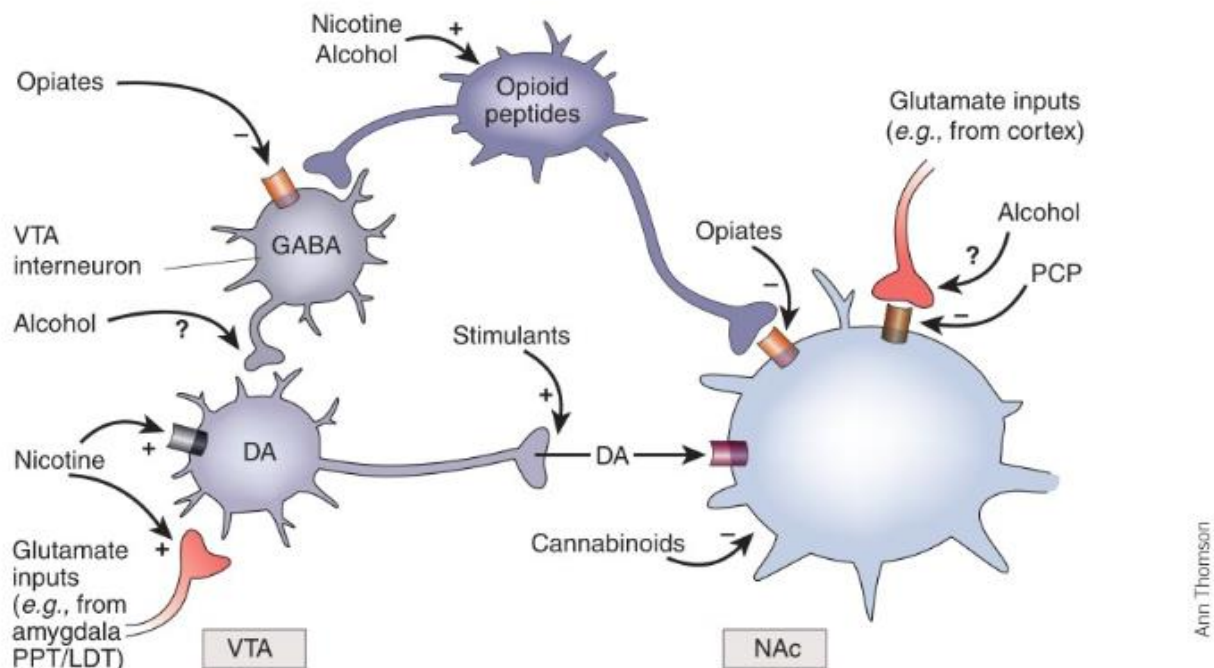


Abbildung 8: Im vereinfachten Schema von Nestler (2005) werden die Einflüsse der bekanntesten Suchtmittel in unserem Kulturkreis auf das dopaminerge Neurotransmittersystem aufgezeigt, die Legende ist dabei ebenfalls von Nestler (2005) übernommen. Stimulanzen erhöhen direkt die dopaminerge Transmission im NAc. Bei Opiaten geschieht dies indirekt: Sie hemmen GABAerge Interneurone in der VTA, welche wiederum die VTA-Dopamin-Neuronen enthemmen. Opiate wirken u. a. direkt auf Opioidrezeptoren der NAc-Neuronen. Die Wirkungen anderer Substanzen sind noch nicht erschöpfend geklärt. Nikotin scheint VTA-Dopamin-Neuronen direkt zu aktivieren. Dies geschieht über die Stimulation nikotinerger - cholinерger Rezeptoren, sowohl an diesen Neuronen direkt als auch indirekt über deren Stimulation an glutamatergen Nervenendigungen, welche die Dopaminzellen innervieren. Alkohol wirkt über den GABA - A-Rezeptor, welcher die GABAergen Terminals im VTA hemmen. Die Dopaminausschüttung über Alkohol kann in ähnlicher Weise aber glutamaterge Nervenendigungen hemmen, welche die NAc-Neuronen innervieren. Alkohol kann zudem Opioidwege aktivieren. Cannabinoidmechanismen scheinen noch komplexer zu sein und sie umfassen die Aktivierung von CB1-Rezeptoren, welche auf glutamatergen und GABAergen Nervenendigungen im NAc und an den NAc-Neuronen selbst exprimiert sind (Nestler, 2005, Seite 1446).

2.4 Opioide

Wie in der Einführung dargelegt, wurde die Opioidabhängigkeit aus vielfältigen Gründen als Untersuchungsgegenstand ausgewählt. Im vorangegangenen Kapitel zum dopaminergen Neurotransmittersystem wurde zudem aufgezeigt, wie Opioide den „Belohnungsmechanismus“ auslösen. Dennoch ist es zielführend, sich detaillierter mit Opioiden und seinem wirkvermittelnden Botenstoffsystem auseinanderzusetzen. Zum einen sind die Wirkungen von Opioiden vielfältig, was unter anderem dazu führte, dass diese Substanzklasse bis heute in Form von Medikamenten eingesetzt werden, da sie zum Beispiel antidiarrhöisch, antitussiv und analgetisch wirken. Zum anderen wird gegen Ende dieses Kapitels detailliert dargelegt, dass es enge Verbindungen zur HPA-Achse gibt und Opioide sowohl beim Lernen als auch bei der Modulation von „Entscheidungsverhalten“ involviert sind.

2.4.1 Opioide Definition:

Als Opiate bezeichnet man Alkaloide des Opiums (griechisch für Saft), welche eine pharmakologische Wirkung besitzen. Opium selbst wird aus dem Saft der Schlafmohnsamenskapsel gewonnen (*Papaver Somniferum* L.), es enthält ca. 10-12 % Morphin, 0,3-1 % Codein und 0,2-0,5 % Thebain (Aktories, Forth & Allgaier, 2010). Als Opioid bezeichnet man alle Substanzen, die an körpereigene Opiatrezeptoren binden und dort eine opiat- oder morphinähnliche Wirkung vermitteln. Es handelt sich dabei um eine chemisch heterogene Gruppe synthetischer, aber auch halbsynthetischer und natürlicher Stoffe. Die Verwendung des Begriffes Opioid ist somit breiter und allgemeingültiger möglich und wird daher im Folgenden in dieser Arbeit in weiten Teilen Verwendung finden.

2.4.2 Geschichte und historische Bedeutung

Es wird vermutet, dass Opium, das als erstes von der Menschheit verwendete Opioid, bereits seit der Steinzeit, spätestens aber 5000 v. Chr. in Ägypten rituell und auch medizinisch verwendet wurde (Aktories et al., 2010, Rosenzweig, Breedlove & Leiman, 2002). Nach Brownstein (1993) sind archäologische und historische Befunde vorhanden, die beweisen, dass die Sumerer, im heutigen Gebiet des Iraks, Schlafmohn kultivierten und Opium isolierten;

dies geschah im dritten Jahrtausend vor Christus. Die Sumerer benannten Opium als „gil“, was so viel wie Freude bedeutet und den Schlafmohn „hul gil“, was „Pflanze der Freude bedeutet“.

Ein Rezept zu einem Therapeutikum gegen das exzessive Schreien von Kindern, welches als Hauptbestandteil Opium enthält, findet sich schließlich im Papyrus Eber (1500 v. Chr.) (Brownstein, 1993). Griechische Quellen des 1. Jahrhunderts beschreiben erstmals dezidiert die Gewinnung, Wirkung und therapeutische Anwendung des Opiums (Aktories et al., 2010). Die therapeutische Anwendung scheint sich schon bei den Griechen nicht nur auf die Analgesie beschränkt zu haben. Bereits in den Erzählungen über Odysseus empfahl man Helena Opium zu verwenden, um den schmerzhaften Kummer über die Abwesenheit Odysseus` besser ertragen zu können (Brownstein, 1993). Diskourides (um 60 nach Chr.) soll hingegen die Herstellung und Anwendung opiumhaltiger Arzneien zur Schlafförderung beschrieben haben; gleichfalls scheint schon seit der Antike die antitussive Wirkung des Opiums bekannt zu sein. Nach Brownstein (1993) sind viele Geschichtsforscher auch der übereinstimmenden Meinung, dass arabische Händler im 8. Jahrhundert Opium nach China und Indien brachten und Opium von hier aus schließlich auch in Europa populär wurde. In Europa entwickelt und beschreibt Paracelsus im 15 Jhd. mit „*Laudanum Opiatum*“ (Laudanum = das Lobenswerte), ein alkoholisches Opiumextrakt (Aktories et al., 2010). Aus dem 16 Jhd. schließlich sind die ersten europäischen Manuskripte überliefert, die Opiatmissbrauch und Toleranzentwicklung beschreiben (Brownstein, 1993). Opium avancierte im 16 Jhd. in Europa zum Allheilmittel. Fink-Hensler (1986) referiert dazu auf Seite 203 seines Werkes: In dieser Zeit beschreibt Tabernaemontanus, in Berufung auf altgriechische Quellen, auch bereits letale Nebenwirkungen: *„Wann man den Magsaamen (Mohnsamen Anm. des Autors) esse, so bringet er einen ziemlich sanften Schlaf.` Es meldet aber Galenus, `so man desgleichen zu viel esse, so bringt er auch einen tödlichen unüberwindlichen Schlaf, so man Lethargum oder Soporem nennet“* (Fink-Henseler, 1986). Nirgends aber ist das Problem der Opiumabhängigkeit größer gewesen, als in China, wobei dieses Phänomen durch das dortige Tabakverbot, aber auch durch den Druck britischer und französischer Kolonialmächte auf China, den Opiathandel zuzulassen, verschärft wurde (Brownstein, 1993).

Im Jahr 1806 beschreibt der Paderborner Apotheker Sertürner erstmals das Wirkungsprinzip des Opiums, dass er Morphem, nach Morpheus, dem Gott der Träume benennt. 1893 wird der Begriff Morphinsucht durch Levinstein geprägt (Aktories et al., 2010). Zur Ausbreitung der Morphinsucht hat auch die Entwicklung und Etablierung von medizinischen Spritzen (um 1850) beigetragen, wobei es kein Zufall zu sein scheint, dass sich der „Kreis der Morphinisten“ zunächst v. a. aus Ärzten, Apothekern und medizinischem Pflegepersonal zusammensetzte. 1873 entwickelt der englische Chemiker Robert Alder Wright ein Verfahren zur Synthetisierung des Diacetylmorphins, eines Syntheseprodukts aus Morphin und Essigsäureanhydrid. Eine heute unter dem Namen Bayer bekannte Firma sicherte sich dieses Patent und brachte o. g.

Substanz 1898 unter dem Namen Heroin, als Schmerz und Hustenmittel, auf den Markt (Heroin = aus dem griechischen abgeleitetes, verweiblichtes Kunstwort von Heros = Held). Danach gab es im Deutschland der Weimarer Republik vornehmlich Morphinisten, deren Kreis sich neben dem o. g. medizinischen Personal auch aus ehemaligen Soldaten zusammensetzte (Scherbaum & Bonnet, 2018). Nach Brownstein (1993) wurde Heroin nicht nur als potenter angepriesen als Morphin, sondern auch als sicher, keine Abhängigkeit zu erzeugen. Heute wissen wir mit Bestimmtheit, dass Heroin abhängig macht; da Heroin lipophiler ist, dringt es viel schneller durch die Blut-Hirn-Schranke, um dort effektiver und stärker als Morphin den Belohnungsmechanismus auszulösen (siehe unten). In den Jahren 1937 bis 1943 wurden die vollsynthetischen Opioide der Pethidin- und Methadonklasse entwickelt. In den 1950er und 1960er Jahren erfolgen die ersten Opioidantagonisten und Opioidpartialagonisten (Aktories et al., 2010). Heutige prominente Vertreter aus der Opioidklasse stellen Tramadol und Tilidin dar, die ebenfalls abhängigkeiterzeugend wirken.

Es dauerte bis ins Jahr 1975, als in den Gehirnen von Schweinen die ersten körpereigenen, endogenen Peptide entdeckt wurden, die am Opiatrezeptor binden, man benannte diese Peptide *Enkephaline* (vom griechischen En = im, kephale = Kopf) (Rosenzweig et al., 2002). Ab 1976 konnten verschiedene Opioidrezeptoren identifiziert werden, darüber hinaus konnte 1992 deren Klonierung und Strukturaufklärung realisiert werden (Aktories et al., 2010). Vor allem das Opioid Heroin fand in den 60er und 70er Jahren auch in der Allgemeinbevölkerung Verbreitung. Hier waren es nach Robins (1993) in den USA zunächst v. a. afroamerikanische Bevölkerungsanteile, welche Robins schon 1967 in einer Untersuchung dokumentiert hatte, bevor Heroin auch weiße Bevölkerungsschichten erreichte und sowohl von Soldaten in Vietnam (Robins et al., 1974, Robins, 1993) als auch in der Hippikultur konsumiert wurde. Im deutschen Sprachraum scheint sich Heroin über die „linksautonome“ Szene verbreitet zu haben.

2.4.3 Endogene Opioide und Rezeptoren

Bis heute wurden drei Hauptfamilien von Opioidrezeptoren klassifiziert, die μ -, δ -, und κ -Rezeptoren (Rockstroh, 2001; Aktories et al., 2010; Rosenzweig et al., 2002). Weitere pharmakologische Studien postulieren Subtypen für die einzelnen Rezeptorfamilien. Die Opioidrezeptoren gehören zur Gruppe der heptahelikalen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die Gene der μ -, δ -, κ -Rezeptoren besitzen eine Homologie von mehr als 60 % (Aktories et al., 2010).

Hohe Dichten von Opioidrezeptoren finden sich in der *nigrostriatalen* und der *mesolimbischen Dopaminbahn* (*Nucleus Accumbens*, *Pallidum*), dem Hypothalamus, der Hypophyse, der

Amygdala und dem Hippocampus; endorphinreiche Strukturen gibt es außerdem im Hirnstamm (Rockstroh, 2001). Der μ -Rezeptor findet sich im zentralen Nervensystem (ZNS) insbesondere im *Limbischen System* und im Hirnstamm (Scherbaum & Bonnet, 2018); eine Studie zeigte speziell im *Nucleus Accumbens* (NAc) reiche Vorkommen an μ -Rezeptor- mRNA (Peng, Sarkar & Chang, 2012).

Der μ -Rezeptor bewirkt beispielsweise Analgesie, Euphorie und senkt die Darmmotilität. Heroin wirkt über sein Derivat - 6 Monoacetylmorphin (6-MAM) auf diesen Rezeptor, aber auch andere abhängig machende Opioide, wie Morphin usw. binden an den μ - Rezeptor. Der μ – Rezeptor hat daher in der Suchtforschung einen besonderen Stellenwert. μ – Antagonisten führen dementsprechend zu einer dosisabhängigen Reduktion des Verstärkerwertes von Opioiden und Mäuse mit einem μ – Rezeptor „knock-out“ erwerben keine konditionierte Platzpräferenz (CPP) in Bezug auf Morphin (Koob, 2000). β – Endorphin hat eine besondere Affinität zu diesem Rezeptor, der in hohen Konzentrationen im Hypothalamus und Hirnstamm zu finden ist. δ - Rezeptoren befinden sich am dorsalen Horn des Rückenmarks, im Striatum sowie im *Limbischen System* und vermitteln u. a. zentralnervöse und spinale Analgesie. Eine besondere Affinität zu diesem Rezeptor haben die Enkephaline. Der κ – Rezeptor bewirkt eine Analgesie auf der Ebene des Rückenmarks. Anstelle von Euphorie bewirkt dieser Dysphorie. Derartige Rezeptoren befinden sich im Hippocampus und Rückenmark; hauptsächlicher endogener Ligand sind die Dynorphine (Rockstroh, 2001). Da die κ - Rezeptoren eine weite Verbreitung im zentralen Nervensystem haben, spielen sie eine Rolle in einer Vielzahl von physiologischen Effekten, einschließlich Schmerzregulation, Drogensucht und -missbrauch aber auch bei neuroendokrinen Regulierungen, der Herz-Kreislauf-Funktion, der Atmung, Temperaturregulierung, Essverhalten und bei Stressreaktionen (z. B. Bruchas, Land & Chavkin, 2010) oder (z. B. Knoll und Carlezon 2010; Kreek et al. 2005 zitiert nach Levran, Yuferov & Kreek, 2012). Einen Überblick zu den von den Rezeptoren vermittelten Wirkung gibt Tabelle 1.

Dass der μ - Rezeptor eine maßgebliche Rolle nicht nur bei der Opioidabhängigkeit, sondern insbesondere bei der Alkoholabhängigkeit spielt, ist allgemeiner Konsens (s. z. B. im Review bei Trigo, Martin-García, Berrendero, Robledo & Maldonado, 2010). Interessant ist aber, dass grade in den letzten Jahren in Bezug zur „Sucht“ der κ – Rezeptor in den Fokus gelangte (Anderson & Becker, 2017; Crowley & Kash, 2015). Das Opioidsystem interagiert mit vielen anderen Neurotransmittersystemen (DA, NA, GABA, 5-HT) und chronischer Morphingebrauch führt darüber hinaus zu Veränderungen auf der Zellebene (Williams, Christie & Manzoni, 2001); dies konnte sogar auf der Ebene humaner Embryonalzellen bestätigt werden (D. Wang, Sun & Sadee, 2007).

Die Nomenklatur der Opioidrezeptoren unterliegt dabei den Ergebnissen der wissenschaftlichen Forschung, so führt aktuelle Agonisten- oder Genforschung zur Diskussion neuer Subtypen z. B. eines μ 1- oder μ 2-Rezeptors. (Cox, Christie, Devi, Toll & Traynor, 2015).

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt zusammenfassend die drei im Fließtext beschriebenen Rezeptoren; das „Wirkprofil“ der verschiedenen Rezeptortypen wurde aus Aktories et al. (2010) übernommen. Zu beachten ist, dass die endogenen Liganden keine absoluten Präferenzen für den jeweiligen Rezeptortyp haben.

Rezeptortyp →	μ	δ	κ
Endogener Ligand →	β Endorphin Enkephaline Endomorphin 1 und 2	Enkephaline β Endorphin	Dynorphin A und B (α- Neoendorphin)
Analgesie	+++	+	++
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sedierung	++	-	++
Atmungshemmung	+++	++	-
Hemmung der Magen – Darm - Motilität	++	++	+

Wie bereits erwähnt, wurden ab 1975 körpereigene Liganden gefunden, die an den Opioidrezeptoren binden; nämlich die β -Endorphine, Enkephaline und Dynorphine. Diese werden durch proteolytische Spaltung der Vorläuferpeptide Proopiomelancortin, Proenkephalin und Prodynorphin generiert, die jeweils durch verschiedene Gene kodiert werden. *Proopiomelancortin* (POMC) ist ein gemeinsames Vorläuferprotein, das neben β - Endorphin ins MSH (melanocyten-stimulierendes Hormon) und ACTH (adrenocorticotropes Hormon) umgewandelt wird. Die Enkephaline und Dynorphine werden von Neuronen in vielen Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems produziert; β - Endorphin wird dagegen vornehmlich von Zellen der Hypophyse und des Hypothalamus synthetisiert (Aktories et al., 2010). Endogene Opioide können sowohl als Hormone (Hypophyse, Nebennierenmark), als auch als Neurotransmitter freigesetzt werden. Sie zeigen keine absolute Präferenz zu den einzelnen Opioidrezeptoren, allerdings interagieren β -Endorphine bevorzugt mit dem μ –

Rezeptor, Enkephaline mit dem δ – Rezeptor und Dynorphine mit dem κ – Rezeptor (Aktories et al., 2010).

2.4.4 Opiode und das dopaminerge Belohnungssystem

Es ist allgemein anerkannt, dass die gemeinsame Endstrecke aller abhängigkeiterzeugenden Substanzen das *mesolimbocortical* Dopaminsystem ist (z. B. Spanagel & Weiss, 1999; Koob, 2000), einen Überblick hierzu bieten auch Lüscher und Ungless (2006). Obwohl die Tatsache früh bekannt war, dass Opiode zu einem Dopaminanstieg im *Ventralen Tegmentum* (VTA) und *Nucleus Accumbens* (NAc) führen, dauerte es bis Anfang der 1990er Jahre, bis der genaue Wirkmechanismus erforscht war, denn bis dato war lediglich bekannt, dass Opiode außerhalb des VTA und NAc inhibitorisch auf die Katecholamintransmission wirken. So fanden S. W. Johnson und North (1992) im Tierversuch *in vitro* heraus, dass im VTA zunächst über den μ -Rezeptor vermittelt, GABAerge Interneurone gehemmt werden, wobei hier die Feuerfrequenz und nicht die Amplitude der GABA-Neurone gesenkt werden. Dies führt zu einer Enthemmung der dopaminergen Neurone und zur Auslösung des „Belohnungsmechanismus“. Klitenick, DeWitte und Kalivas (1992) konnten dementsprechend auch *in vivo* nachweisen, dass eine Stimulation des μ -Rezeptors über die Microdialyse von Morphin zu einer Senkung des GABA – Spiegels und zu einem dosisabhängigen Anstieg des Dopaminspiegels im VTA führten. Wurde der GABA-B - Agonist Baclofen verabreicht, sank hingegen dosisabhängig der extrazelluläre Dopaminspiegel (Klitenick et al., 1992). Sowohl die Gabe von Baclofen, als auch die Gabe des Opioid-Antagonisten Naloxon verhinderten dabei den Anstieg der extrazellulären Dopaminspiegel. Daher verwundert es nicht, dass Elmer et al. (2002) im Versuch mit DRD2 – (Dopamin D2-Rezeptor) – Knock-Out Mäusen herausfanden, dass für diese in einem Konditionierungsparadigma eine intravenöse Morphingabe nicht als positiver Verstärker wirkte.

Die chronische Exposition mit Opioiden (Tanda, 1997), aber auch anderen Drogen (Alkohol, Nikotin, Psychostimulantien und Cannabis) führt zu signifikanten Veränderungen im Opioidsystem (Trigo et al., 2010; Williams et al., 2001). Dies sei für Cannabis exemplarisch erläutert: Es beginnt mit der überlappenden Verteilung von μ - und CB-1-Rezeptoren, was dazu führt, dass Naloxon (Opioidantagonist) die gewöhnlich durch THC induzierte DA-Ausschüttung im NAcC bei Ratten blockiert und vermutlich auch zur Hemmung der THC induzierten GABA-Ausschüttung im *Ventralen Pallidum* führt (Trigo et al., 2010). Aber sogar beim Konsum von Stimulantien ist das Opioidsystem involviert, so führte nicht nur die Verabreichung von Alkohol sondern auch die Gabe von Kokain oder D-Amphetaminen zu erhöhten β -Endorphinspiegeln im NAc (Olive, Koenig, Nannini & Hodge, 2001); ähnliche Befunde machten Roth-Deri et al. (2003) bei Selbstverabreichungsversuchen mit Kokain. Dieser Wirkmechanismus konnte im

Tierversuch auch auf Ebene der mRNA bzgl. des μ -Rezeptors beobachtet werden, unter anderem im *Frontalen Cortex* (reviewed von Trigo et al., 2010). Außerdem zeigen Studien, dass μ -Rezeptor–Knock–Out–Mäuse eine geringere Selbstverabreichungsrate von Kokain haben oder eine reduzierte kokaininduzierte CPP aufweisen (Trigo et al., 2010). Der Opioidantagonist Naloxon senkte ebenfalls eine amphetamininduzierte CPP (Trigo et al., 2010). Die hier bei Versuchstieren gewonnenen Ergebnisse konnten im Humanbereich bestätigt werden; so konnten Colasanti et al. (2012) mittels PET zeigen, dass Amphetamine zu einem signifikanten Anstieg von Opioiden, u. a. im *Frontalen Cortex* führten, welche eine hohe Affinität zum μ - Rezeptor haben.

Dem Opioidsystem wird beim so genannten *Liking* eine wichtige Rolle zugesprochen. Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass das Opioidsystem einen „*Hedonic Hotspot*“ moduliert. (z. B. Koob & Le Moal, 1997). Dabei ist wichtig zu verstehen, dass man beim *Wanting* die Motivation versteht, eine Belohnung erhalten zu wollen („ich will etwas“), während man beim *Liking* eine hedonische Wertigkeit betrachtet („ich mag etwas“). *Wanting* beinhaltet damit auch deklarative Ziele und Erwartungen und es verwundert auch nicht, dass dabei eine starke kortikale Beteiligung besteht, experimentell erforscht man *Wanting* oft über Konditionierungsparadigmen (Berridge, Robinson & Aldridge, 2009). *Liking*-Reaktionen können experimentell zum Beispiel mit Reaktionen auf süße Geschmacksbelohnungen gemessen werden; dabei werden oft typische affektive Gesichtsausdrücke (Lippen lecken, rhythmische Zungenbewegungen) von neugeborenen menschlichen Säuglingen und die homologen Gesichtsreaktionen von Orang Utans, Schimpansen, anderen Affen und sogar Ratten und Mäusen genutzt (Berridge et al., 2009). So scheint der μ - Rezeptor beim „*Liking*“ involviert zu sein, denn Mäuse, bei denen das Gen des μ - Rezeptor gelöscht wurde, zeigen Einschränkungen in ihrem *Liking*-Verhalten (Laurent, Morse & Balleine, 2015).

Der δ -Rezeptor scheint in der NAc-S eine essentielle Rolle beim prädiktiven Lernen zu spielen (Laurent et al., 2015). Laurent et al. (2015) schließen auf Basis der von ihnen gesichteten Studien daraus, dass der Effekt der Ergebnisbewertung bei komplexeren Lernvorgängen eine μ -Rezeptoraktivierung im NAc-C erfordert, das Lernen via *Pavlovian-Instrumental-Transfer* (PIT) dagegen eine δ -Rezeptoraktivierung in der NAc-S benötigt. Opioide scheinen damit auch bei Lernvorgängen eine Rolle zu spielen, aber wie PIT-Studien zeigen über den δ -Rezeptor vermittelt auch einen Einfluss auf das *Wanting* zu haben.

Darüber hinaus ist nach aktuellem Stand der Forschung die Aussage erlaubt, dass die Ausschüttung von DA im NAc durch eine Aktivierung des κ -Rezeptors gehemmt wird (Williams et al., 2001). Dem κ -Rezeptor (KOR) werden aber nach einem Review von Crowley und Kash (2015) inzwischen weitere, bemerkenswerte Funktionen zugeschrieben. So konnten nicht nur

Co-Expressionen des KOR zum Dopamintransporter (DAT) entdeckt werden, sondern es konnte auch gezeigt werden, dass KOR direkt dopaminerge Neuronen hemmen können, so z. B. auch DA-Projektionen in den PFC, dem VTA und der *Amygdala*; innerhalb des rostr dorsalen Quadranten der medialen Schale des NAc wurde ein Hotspot bezgl. *Liking und Wanting* entdeckt, in dem der KOR regulative Wirkungen hat. In ihrem Review stellten Crowley und Kash (2015) auch dar, wie mRNA des KOR –Ligand Dynorphin in der NAc-S durch Stress ansteigt. KOR befinden sich aber auch im PFC, wobei die Gabe eines KOR-Agonisten die extrazellulären DA- Spiegel senkte und die Glutamatfreisetzung in Pyramidenzellen hemmt (Crowley & Kash, 2015). Demensprechend förderte die Gabe eines KOR-Agonisten in den PFC auch das Erlernen von CPP-Aversionen (Crowley & Kash, 2015).

2.4.5 Opioide und das serotonerge System

Opioide stehen, wie andere Neurotransmittersysteme auch, über spezifische Heterorezeptoren oder Interneurone in Wechselbeziehung mit anderen Botenstoffsystemen. Dies sei kurz am Beispiel des serotonergen Systems vertiefend erläutert.

Die größte Ansammlung serotonerger Neurone befindet sich im *Dorsalen Raphé Nucleus* (DRN), von wo aus es u. a. Verbindungen zum *Periaequeductal* Grau (PAG) gibt, das reich an Opioidrezeptoren ist. Das PAG wiederum spielt eine wichtige Rolle u. a. in der Schmerzmodulation und sendet Efferenzen an den DRN und an Gebiete, die in der Modulation von *Arousal* und Stimmung involviert sind, was auch immunocytochemische und neurochemische Studien stützen (Ma und Han, 1992; Grahn et al. 1999; Kalyuzhny et al. 1996 und Tao und Auerbach 1995 zitiert nach Tao & Auerbach, 2002).

Tao und Auerbach (2002) untersuchten im Tierversuch über Microdialyse die Auswirkungen von künstlichen und endogenen Opioiden auf die Serotonintransmission, die in den *Dorso Medialen Raphé Nucleus* (DRN), den *Medialen Raphé Nucleus* (MRN) und den *Nucleus Accumbens* (NAc) injiziert wurden. Eine Infusion des μ -selektiven Opioidagonisten DAMGO ins DRN führte dabei zu einem Anstieg des extrazellulären Serotonins, nicht nur im DRN, sondern auch im NAc. Eine Verabreichung der Endomorphine 1 und 2 hatten den gleichen Effekt, mit dem Unterschied, dass der Serotoninanstieg weniger stark und nicht so dauerhaft war. Hintergrund scheinen hier körpereigene metabolische Clearance-Effekte bei den Versuchstieren gewesen zu sein. Eine Infusion des δ -selektiven Agonisten DADLE führte ebenfalls zu einem Anstieg des Serotoninspiegels im DRN, der allerdings nur etwa halb so stark war, wie der μ -vermittelte und er war nicht im NAc und MRN zu messen. Der κ -Agonist U 50,488 führte hingegen zu einem Absinken des extrazellulären Serotoninspiegels im DRN,

ähnliches ließ sich hier auch bei direkter Infusion in den NAc und den MNR beobachten (Tao & Auerbach, 2002).

Direkte Infusionen des δ - und μ - Agonisten in MRN und NAc hatten hingegen keinen Effekt auf deren lokalen Serotoninspiegel, was auf die Innervation des *Nucleus Accumbens* (NAc) durch serotonerge Projektionen vom Dorsalen Raphé Nucleus (DRN) hinweist (Tao & Auerbach, 2002). Die o. g. Wirkmechanismen, welche zu einem Serotoninanstieg führen, scheinen dabei ebenfalls über die Inhibition von GABAergen Interneuronen moduliert zu sein (Kalyuzhny et al., 1996; Jolas und Aghajanian 1997; zitiert nach Tao & Auerbach, 2002). In ihrem Review wiesen Crowley und Kash (2015) darauf hin, dass der κ -Opioidrezeptor (KOR) vermutlich keine Veränderungen in GABAergen Transmissionen verursacht, was aus ihrer Sicht drauf schließen ließ, dass der KOR das 5-HT-System durch die Hemmung exzitatorischer Inputs reguliert.

2.4.6 Opioidabhängigkeit

In der BRD gab es, laut dem „*Bericht der Drogenbeauftragten der Bundesregierung*“, ca. 153.000 Opioidabhängige, wobei diese zumeist Heroin konsumierten (Donath, 2017). Durch seine chemische Struktur, die eine hohe Lipophilie gewährleistet, kann Heroin die Blut-Hirnschranke sehr gut passieren und im Belohnungszentrum anfluten. Weiterhin ist Heroin an nur wenige andere Trägerproteine gebunden, so dass das o. g. Anfluten im Belohnungssystem sehr schnell geschehen kann, andererseits aber eine geringe Halbwertszeit bedeutet. Charakteristisch für den intravenösen (i. v.) Heroingebrauch ist der „Kick“, ein kurzes orgiastisches Gefühl der Euphorie, welchem ein 1 bis 4 h langer Rausch folgt, der von einer wohligen Gleichgültigkeit und Reizabschirmung gekennzeichnet ist.

Aus europäischen Nachbarländern wird eine Alterung der Kohorte der Heroinabhängigen berichtet, was auf eine sinkende Attraktivität dieser Droge unter Jugendlichen schließen lässt. Inwieweit sich der Anstieg des missbräuchlichen und abhängigen Konsums von Opioidanalgetika wie Oxycodon und Tramadol auch in Deutschland vollzieht, muss abgewartet werden (dem Autor aus verschiedenen Fachgremien mündlich vermittelt). Abbildung 9 verdeutlicht an dieser Stelle, dass auf Basis ihrer ähnlichen chemischen Grundstruktur alle Opioide am μ -Rezeptor binden (Aktories et al., 2010; Scherbaum & Bonnet, 2018).

Heroinabhängigkeit verläuft oft chronisch-rezidivierend und wird meist begleitet von Arbeitslosigkeit, sozialer Verwahrlosung und Begleiterkrankungen; in langfristigen Untersuchungen liegen die Abstinenzraten nach der Behandlung, je nach deren Definition, bei

der Opioidabhängigkeit zwischen 20% (strenge Definition) bis 50% oder gar 70% (Hser, Y. I., Evans, E., Grella, C., Ling, W., & Anglin, D., 2015).

Eine Opioidabhängigkeit geht zudem oft einher mit komorbiden psychischen Störungen, so wurden mittels Durchführung standardisierter diagnostischer Interviews hohe Lebenszeit- und Punktprävalenzen ermittelt. Zum Beispiel schätzt man den Anteil affektiver Störungen mit Raten zwischen 10 % bis über 50 % ein (Scherbaum & Specka, 2014). Posttraumatische Belastungsstörungen haben in der Lebenszeitprävalenz rund die Hälfte und in der Punktprävalenz rund ein Drittel der Opiatabhängigen (Scherbaum & Bonnet, 2018). Häufig sind außerdem Angststörungen, man geht hier von einer Punktprävalenz von bis zu 20 % aus. Diese Raten liegen übrigens deutlich über dem Durchschnitt in der Allgemeinbevölkerung (Scherbaum & Bonnet, 2018). In einer neueren Studie zeigten Karsinti et al. (2016), dass umgekehrt Angststörungen mit einem früheren Beginn des Heroinkonsums und mit einem schnelleren Abgleiten in die Sucht zusammenhängen.

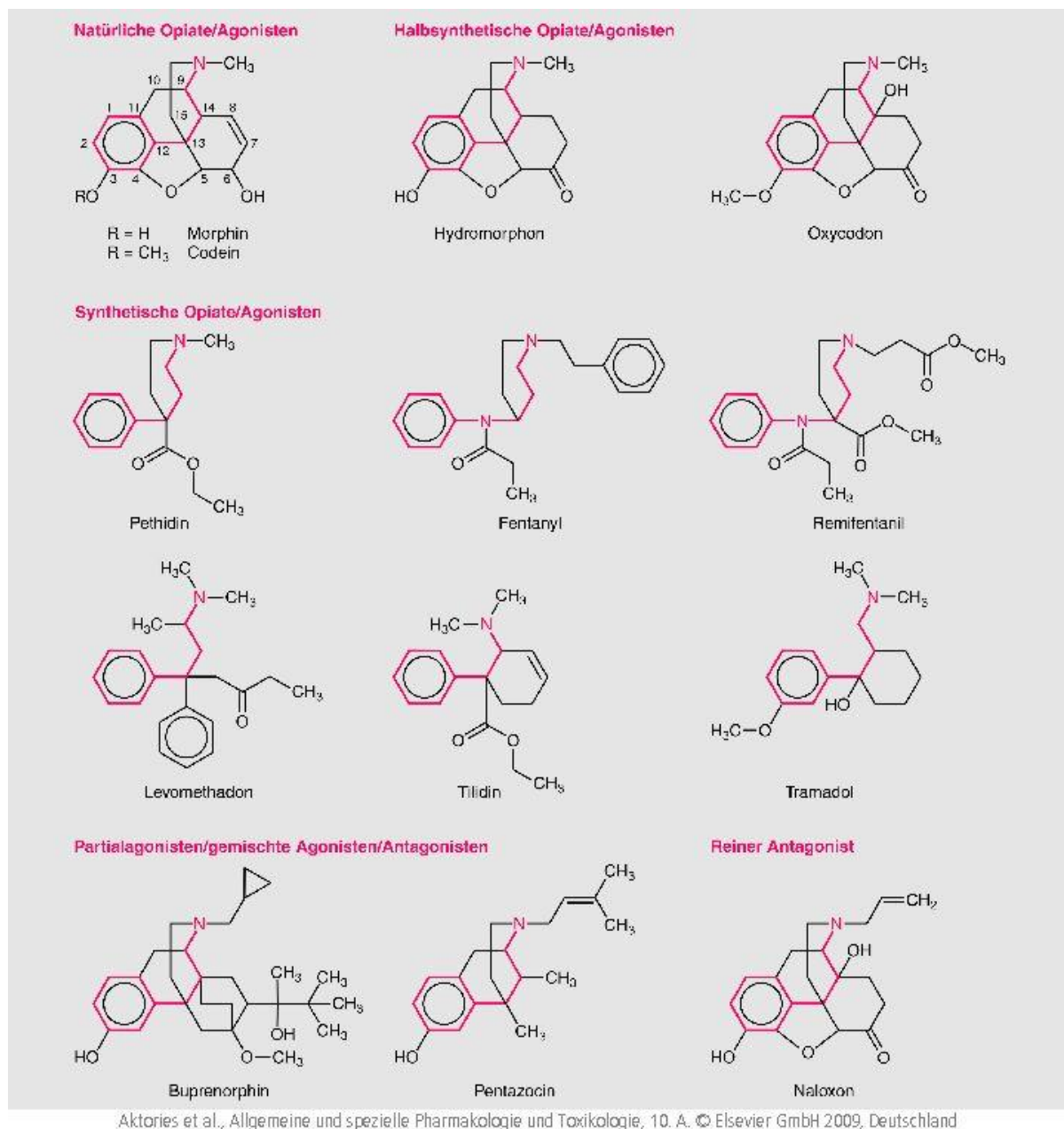


Abbildung 9: In der Illustration der verschiedenen chemischen Strukturen der Opiode sieht der Leser die pink markierte jeweils gleiche Grundstruktur, welche eine agonistische Wirkung an den Opioidrezeptoren realisiert (aus Aktories et al., 2010, S. 235).

Bis zur Jahrtausendwende dachte man, dass die pathologische Entwicklung einer Abhängigkeit, bei der medizinisch sachgerechten Verwendung von Morphin oder anderen Opioiden als reines Schmerzmittel überschätzt wurde (z. B. Melzack, 1990, zitiert nach Rosenzweig et al., 2002); man schätzte damals, dass lediglich 0,04% der mit Morphin behandelten Patienten eine Abhängigkeit entwickelten (Brownlee und Schrof, 1997, zitiert nach Rosenzweig et al., 2002). Die aktuelle Opioidschwemme in den USA lehrt uns das Gegenteil, denn nach Cicero, Ellis, Surratt und Kurtz (2014) geht man inzwischen davon aus, dass 75 % aller Abhängigen über verschreibungspflichtige Medikamente süchtig geworden

sind. Das Kriegsveteranenamt (KVA) der USA, welches quasi als „Krankenkassen“ - Leistungsträger viele Soldaten, auch mit Schmerzsymptomatik, betreut, schlug dementsprechend Alarm (Gellad, Good & Shulkin, 2017). Man beklagte dabei, dass in den letzten 15 Jahren in den USA über 165.000 (!) Menschen durch die Überdosierung von Opioiden verstorben sind, wobei neben Fentanyl auch Heroin hauptverantwortlich benannt wurde (Gellad et al., 2017). Das Veteranenamt geht aber mit einem multimodalen Präventionsprogramm über die statistische Erhebung hinaus. Ihr Präventionsprogramm enthält in seinen Säulen u. a. edukative & *Informed Consent* Elemente aber vor allem ein verändertes *Pain Management*; hier wird nicht nur ein Stufenkonzept empfohlen, welches sogar Akupunktur beinhaltet und Opioide nur am Ende der Behandlungskette stehen, sondern explizit eine interdisziplinäre Behandlung empfohlen. Die Opioidverschreibungen, die über das KVA erstattet wurden, sind von 2010 bis 2015 dementsprechend halbiert worden (Gellad et al., 2017). Für Deutschland wurde 2013 berichtet, dass zumindest für das nicht dem BtMG unterliegende Tramadol ein geringes Missbrauchspotential vorliegt, wobei aber bei dem auch untersuchten, dem BtMG unterliegenden, Tilidin (nur in Tropfenform) höhere Betrugsversuche bei den um Verschreibung gebetenen Ärzten registriert worden sind; dementsprechend warnen Radbruch et al. (2013) vor Tilidin. Das epidemiologische Ausmaß soll die Notwendigkeit der hier vorgelegten Arbeit unterstreichen.

Neben Persönlichkeitsmerkmalen, dem Lernen am Modell und einer genetischen Prädisposition scheinen konditionierte Kontextfaktoren bei dem Erwerb einer Opioidabhängigkeit ebenso eine wichtige Rolle zu spielen. Robins et al. (1974) betrachteten in ihrer Untersuchung Vietnamkriegsveteranen, von denen je ca. 40% Opium oder Heroin während ihrer Zeit in Vietnam ausprobierten, ca. 29% dieser Gruppe sogar mehrmals wöchentlich. Von dieser Probierergruppe entwickelten wiederum lediglich 20 % eine Abhängigkeit. Bei Rückkehr in die USA zeigten von dieser zuletzt genannten Gruppe im ersten Jahr nur 5 % Zeichen einer Abhängigkeit, nach drei Jahren lag die Rate bei 12 %. Nur 14 % aus der Gruppe derjenigen, die in den USA weiter konsumierten nahm eine spezifische Behandlung war, meist handelte es sich um sehr kurze Rückfallperioden (Robins, 1993). Inwieweit der enorme Stress des Vietnamkrieges zu dem dortigen massiven Drogenkonsum führte, untersuchten die Autoren leider nicht. Robins et al. (1974) zeigten aber auf, dass diejenigen Soldaten, die in Vietnam Drogen konsumierten jünger waren und öfter aus *Broken Home* Familien oder Städten stammten. Die Auswirkungen von *Broken Home* oder Scheidungsszenarien auf die HPA-Achse der betroffenen Kinder wurden bereits im Kapitel 2.2. berichtet. Die Befunde von Robins et al. (1974) zeigten zudem, dass die Drogen- und damit auch Opioidnutzer in Vietnam vor ihrem Kriegseinsatz über eine höhere Delinquenzquote verfügten. Dies könnte ein Hinweis auf impulsiveres oder gar dissozialeres

Verhalten geben. Im Kapitel 2.6. (Sucht und Persönlichkeit) wird das Thema „Impulsivität“ detaillierter wieder aufgenommen.

2.4.7 Opiode Einflüsse auf die HPA - Achse

In ihrem Review von 2001 vermuteten Drolet et al. bereits, dass Opioid-Peptide die Auswirkungen von Stress durch die Dämpfung der physiologischen Reaktionen lindert. Aus der Sicht der Autoren ließ die gehäufte Verteilung der Enkephaline im *Limbischen System* (unter anderem der *Amygdala*, dem Hippocampus und dem Hypothalamus) aber auch dem *Infralimbischen Cortex* eine direkte Rolle in der Modulation von Stressreaktionen vermuten (Drolet et al., 2001).

Viele der von Drolet et al. (2001) referierten Studien zeigten bereits Ende der Achtziger, Anfang der Neunziger Jahre an, dass akuter Stress im PVN zur Expression von mRNA der Enkephaline führt; ebenso führt Stress auf Basis eines Morphinentzuges zu dieser erhöhten Expression. Auch bei chronischem Stress konnte im PVN ein Enkephalinanstieg beobachtet werden; in anderen zitierten Experimentalstudien führte die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon zu stärkeren Reaktionen der HPA-Achse in chronisch gestressten Tieren. Morphininjektionen oder anderweitige Aktivierungen der Opioidrezeptoren erschwerten das Lernen von Angstreaktionen (Drolet et al., 2001).

Bei akutem Stress führt das CRH auch zu einem tonischen Feuern im Hirnstamm, in Arealen, in denen physiologische Reaktionen auf Stressoren aller Art und Schmerz gebildet werden (Valentino & van Bockstaele, 2015). Ein wichtiges Areal ist dabei der *Locus Coeruleus* (LC), in dem es zu einer Noradrenalinausschüttung (NA) kommt, welches zu einer gesteigerten Aufmerksamkeit, Erregung und Verhaltensflexibilität führt. CRH ist in Bezug auf die stressinduzierte Aktivität des LC als ein primärer Mediator anzusehen (Valentino & van Bockstaele, 2015). Endogene Opiode beeinflussen aber den LC, und zwar in entgegengesetzter Weise zum CRH; Opiode führen im LC zu einer phasischen Entladung und reduzieren so die tonische Feuerrate (Ballantyne & Sullivan, 2017). Ballantyne und Sullivan (2017) schließen daraus, dass Opiode dabei helfen, den LC und den Organismus sich vom Stress erholen zu lassen. Auf der anderen Seite zeigen Valentino und van Bockstaele (2015) die Gefahren chronischen Stresses auf, der im LC zu opioidtoleranten Neuronen und zur Downregulation von CRH - Neuronen führt; dies könnte laut Valentino und van Bockstaele (2015) eine Ursache dafür sein, dass bestimmte Personengruppen wenig auf Opioidanalgetika ansprechen oder gefährdet sind, eine Opioidabhängigkeit zu entwickeln. Beide oben

genannten Effekte treten übrigens bei PTBS Patienten auf, die bekanntermaßen eine hohe Komorbidität zum Opioidmissbrauch aufweisen (Valentino & van Bockstaele, 2015). Umgekehrt führt eine chronische Opioidaufnahme zu einer Sensitivierung des LC-NA Systems gegenüber Stressoren, was einen weiteren Vulnerabilitätsfaktor zur Entwicklung der o. g. komorbiden Störungen darstellen kann (Valentino & van Bockstaele, 2015); vielleicht sogar im Sinne eines Circulus Vitiosus?

Aber das Opioidsystem reagiert generell bei Stressreaktionen. In ihrem Review weisen Bruchas, Land und Chavkin (2010) darauf hin, dass alle drei Subsysteme involviert sind und es eine Opioidausschüttung sowohl von Endorphinen, Enkephalinen als auch Dynorphinen gibt. Darüber hinaus scheint im Zusammenspiel mit CRH v. a. der Dynorphin modulierte κ – Rezeptor eine große Rolle zu spielen. Bruchas et al. (2010) zitieren in ihrem Review auch einige eigene Studien, die im Rahmen von immunreaktiver Sichtbarmachung zeigten, dass sowohl Stress als auch CRH die κ -Rezeptor - Phospho-Immunreaktivität steigern konnte und zwar unter anderem in der VTA und dem NAc. Auch hier modulierte der κ -Rezeptor/Dynorphin, in der Gesamtschau der Studienlage, das Verhalten im Sinne einer Hemmung; z. B. kam es dann zu Körperhaltungen der Niederlage gegenüber einem Aggressor oder Immobilität in Reaktion auf den Stressor des *Forced Swim Stress - Test* (FSS).

2.4.8 Der Einfluss von Opioiden im Präfrontalen Cortex (PFC)

Da, ähnlich wie zum Beispiel bei Essstörungen oder Spielsucht, auch bei der Opioidabhängigkeit von einer eingeschränkten „Verhaltenshemmung“ ausgegangen werden kann, die sich dann in Rückfällen oder Impulsivität zeigt, gerät wieder ein Hirnareal in den Fokus, welches bereits wiederholt erwähnt wurde, nämlich der *Präfrontale Cortex* (PFC), und dem auf Basis seiner Relevanz im Rahmen der Entscheidungsfindung und Impulsivität ein ganzes Kapitel gewidmet wurde (s. Kap. 2.1.2). Wie bereits im Abschnitt 2.4.4 („*Opiode und das dopaminerge Belohnungssystem*“) dargestellt wurde, ist das Opioidsystem an „höheren“ Lernprozessen beteiligt, so dass auch aus diesem Grund das Areal des PFC im Zusammenhang mit seinen Opioidrezeptoren näher skizziert werden soll. Erste Hinweise auf eine Beteiligung an der Verhaltenshemmung lieferten pharmakologische Erkenntnisse; so berichteten Baldo (2016) in ihrem Review, dass Opioidantagonisten in den USA unter anderem eine Zulassung zur Behandlung von sexuell-zwanghaftem Verhalten, Spielsucht und Alkoholabhängigkeit haben. Es zeigten sich hier allerdings zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, so dass man bei der Alkoholabhängigkeit davon ausgeht, dass nur Patienten mit

bestimmten Genotypen von Naltrexon (kompetitiver Antagonist) in gewünschter Weise profitieren (Baldo, 2016). Dabei hatte in einer der zitierten Studien der A118G SNP des μ -Opioidrezeptorgens einen moderierenden Effekt; Probanden mit mindestens einer Kopie des G-Allels berichteten unter der Naltrexongabe z. B. von einem geringeren Verlangen nach Alkohol (Ray & Hutchison, 2007). Im Tierversuch konnte hingegen klar gezeigt werden, dass es im *anterioren OFC* des Rattenhirns hedonische Hotspots gibt; Mikroinjektionen von μ -Opioiden verstärkten die hedonische Wirkung und führten zu einer 200 bis 300 prozentigen Verstärkung des *Likings* von Sucrose (Castro & Berridge, 2017); die Autoren bestätigten damit aus ihrer Sicht zahlreiche Vorbefunde aus dem Animalbereich und erste Hinweise aus dem Humanbereich. Laut ihren Untersuchungsergebnissen soll es im *posterioren OFC* zudem einen Coldspot geben (Castro & Berridge, 2017). In ihrem Review zitierten Baldo (2016) Studien, welche darlegten, dass die μ -Rezeptoren eine hohe Dichte im PFC aufweisen und die PFC-Neuronenaktivität durch μ -Rezeptoren-Signale moduliert wird. PET-Studien konnten Bilder liefern, bei denen selektive μ -Rezeptoren-Liganden eine μ -Aktivität in verschiedenen medialen und orbitofrontalen Gebieten des PFC während des Drogenkonsums, aber auch bei Menschen mit ausgeprägten Impulsivitäts-Traits, zeigten (Baldo, 2016). In einer zitierten Studie wies die Gruppe der „vieltrinkenden“ Ratten einen höheren μ -Opioid-Peptidspiegel und eine höhere μ -Rezeptoren-Dichte im *medialen PFC* auf; die Stimulation der μ -Rezeptoren führte zu erhöhtem Alkoholkonsum bei diesen Ratten (Baldo, 2016).

Genetisch veränderte Mäuse, ohne μ -Rezeptoren (knock-out Modell), wiesen eine deutlich verringerte motorische Impulsivität auf, was nach Baldo (2016) darauf hindeutet, dass μ -Rezeptoren impulsives Verhalten fördern. Naltrexon verhinderte morphininduziertes impulsives Verhalten bei Ratten und reduzierte impulsives Verhalten bei einer Untergruppe von alkoholabhängigen Ratten (Baldo, 2016). Eine am Menschen durchgeführte Liganden-PET-Bildgebungsstudie zeigte eine Hochregulierung der PFC - μ -Rezeptoren und eine stärkere stressinduzierte Freisetzung von endogenen Opioiden in ACC und *medialem PFC* bei impulsiven Personen (Baldo, 2016). Zumindest was das Essverhalten von Versuchstieren anbelangt, konnten Injektionen von NA, DA oder 5-HT in den vmPFC die Wirkung von DAMGO (einem selektiven μ -Opioidagonist) nicht nachahmen (Baldo, 2016). Bezüglich des appetitiven Essverhaltens vermutet Baldo (2016) auch eine Beteiligung von Glutamat. Für dieses Opus Magnum von Interesse ist aber besonders ein Teil des Erklärungsmodelles von Baldo (2016), nach dem die Verhaltenskontrolle eingeschränkt ist, wenn entweder die *vmPFC* - μ -Rezeptoren hypersensitiv sind, die hemmende Regelkreisläufe der NAc-S hyposensitiv gegenüber vmPFC-Inputs sind, oder beides vorliegt. Allerdings führen nach Baldo (2016) wiederholte, intensiv belohnende Fresserfahrungen zu Anpassungen in den o. g. Regelkreisläufen. Dies scheint auf Basis der anderen hier zitierten Studien dieses Kapitels

mehr als stimmig und es scheint meines Erachtens auch zulässig zu sein, eine Analogie dieser Befunde zu Abhängigkeitserkrankungen im Allgemeinen zu ziehen. Darüber hinaus gibt es eine Deckung mit Studienergebnissen aus dem Humanbereich; hier wurden auf der Datenbasis von post mortem-Untersuchungen an 14 Alkoholikern und 14 Kontrollen relevante Ergebnisse gewonnen (Bazov et al., 2013). Bazov et al. (2013) fanden heraus, dass bei den Alkoholikern die Prodynorphine mRNA und die dynorphine im dl-PFC erhöht waren, zudem waren die κ -Rezeptor mRNA im OFC raufreguliert und die Dynorphine im Hippocampus waren erhöht. Wenn wir den κ -Rezeptor als Teil einer negativen Feedbackschleife des Opioidsystems sehen, klingt neben der oben genannten Heraufregulierung des μ -Systems die Heraufregulierung des κ -Systems (als Gegenregulation) plausibel. Darüber hinaus werden enge Beziehungen zur Alkoholabhängigkeit deutlich. In jedem Fall zeigt die Datenlage aber eine starke Involvierung der Opioide bei den Aufgaben des PFC auf. Dies unterstreicht auch eine Studie von Q. Zhao, Li, Hu, Wu und Liu (2017), in der bereits abstinente Heroinabhängige (AHA) eine Tendenz hatten, riskantere Auswahlen in einem Versuchsparadigma (*Two-Choice-Gambling-Task*) zu treffen. Eine parallel dazu durchgeführte EEG-Untersuchung zeigte, dass die bei Gesunden vorliegende rechtshemisphärische „Dominanz“ bei den AHAs gestört war, was vermutlich zu dem risikoreicheren Verhalten führte und im Einklang mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen steht (Q. Zhao et al., 2017).

Van Steenbergen, Eikemo und Leknes (2019) gehen davon aus, dass die Stimulation von Opioidrezeptoren den motivationalen Wert von „hochwertigen“ Stimuli fördert und eine Opioidblockade den motivationalen Wert senkt. Bei aversiven Lernparadigmen erhöhte eine Opioidblockade die unmittelbaren Reaktionen auf diese Stimuli (van Steenbergen et al., 2019). Die Autoren schließen basierend auf den von ihnen referierten Studien daraus, dass Opioide eine Verlagerung des *Hedonischen-Gradienten* von Unlust zur Lust bewirken. Van Steenbergen et al. (2019) betonen dabei auch, dass bei der Opioidabhängigkeit die Blockade der Opiodrezeptoren in der Regel nicht nur zu einer Dämpfung des Craving und einer geringeren Rückfallwahrscheinlichkeit führt, sondern auch zu einer Reduktion der Impulsivität.

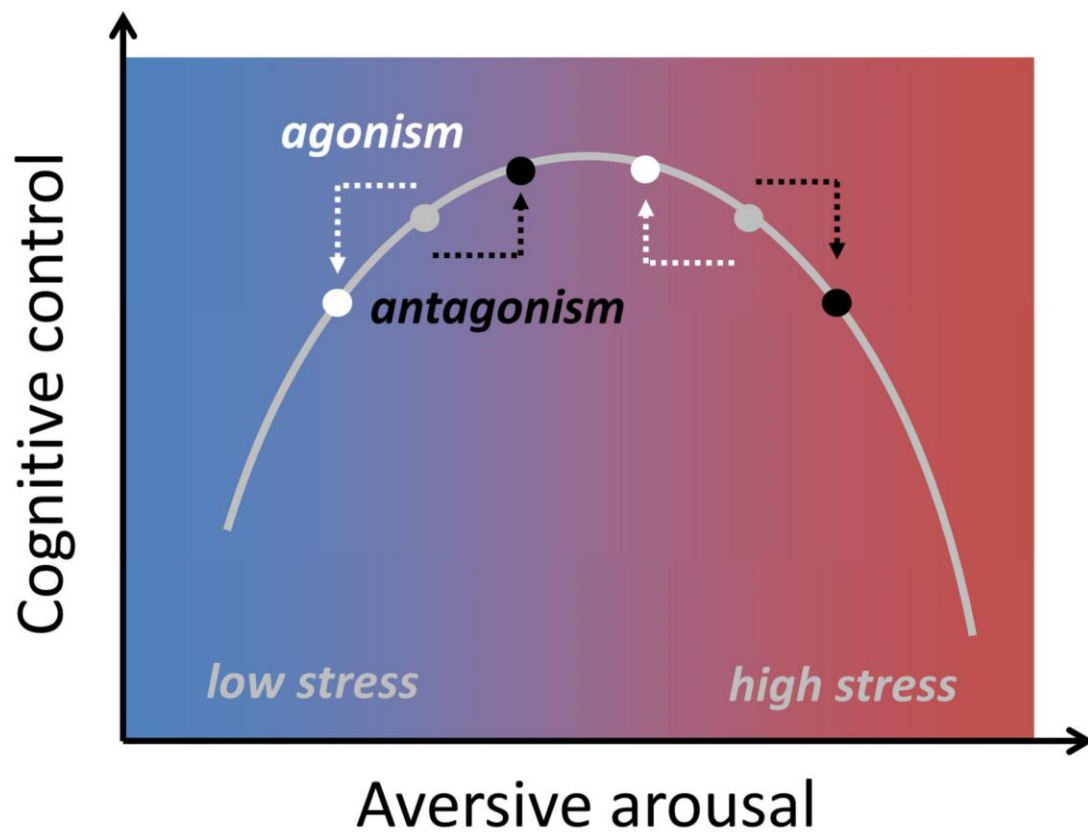


Abbildung 10: Nach dem Review zahlreicher Studien kommen van Steenbergen et al. (2019) zu ihrer Theorie der umgekehrten U-Kurve (S. 28), da Opiode vermutlich aversives Arousal mindert und Antagonisten das Arousal erhöhen. Die Wirkung der Substanzen hängt also von der Baseline der Erregung ab, woraus folgt, dass in Hochstresssituationen Opioid-Agonisten vermutlich die Performance bei kognitiven Aufgaben erhöhen, aber unter geringem Stress verschlechtern.

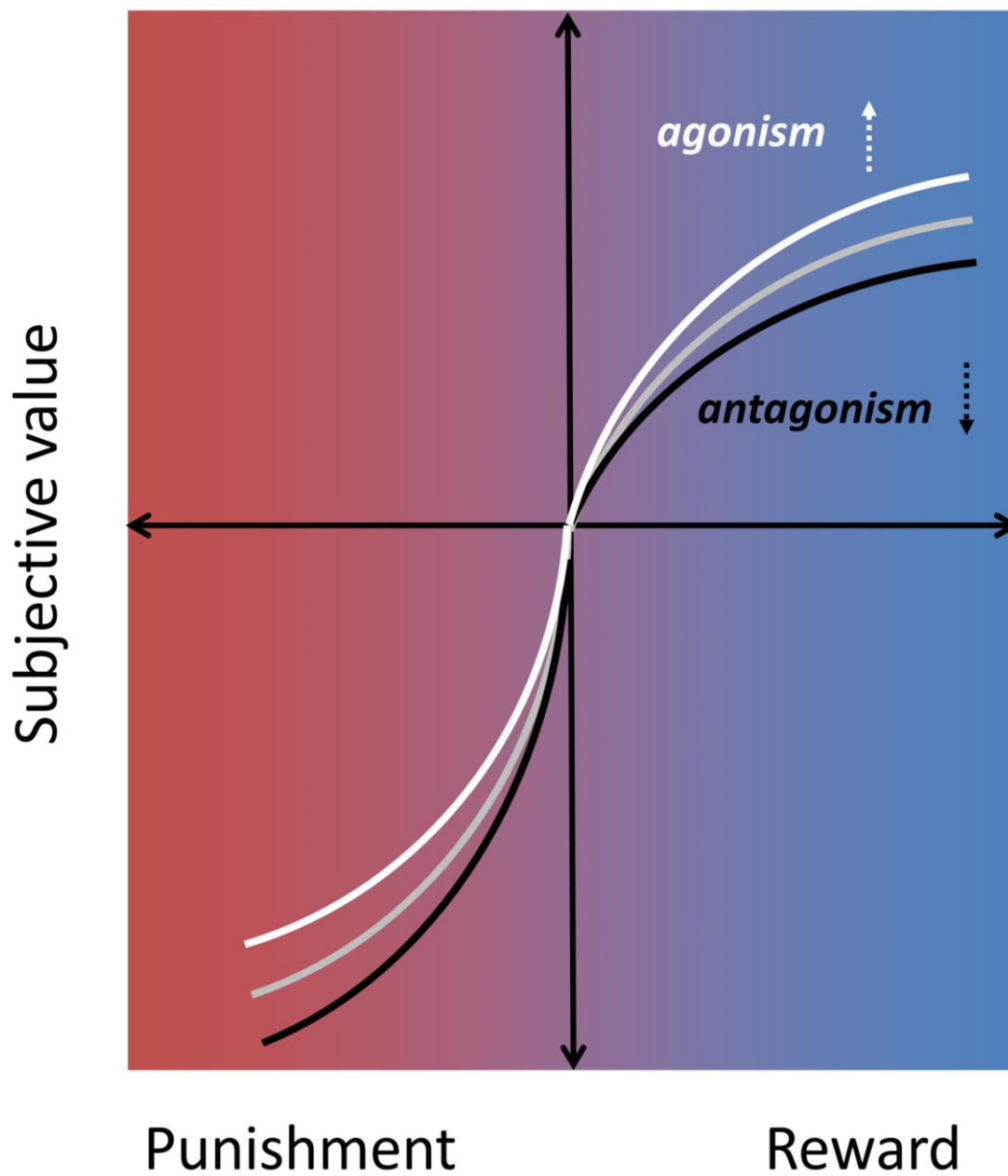


Abbildung 11. Der im Fließtext angesprochene „Shift of Value“ im grafischen „Modell“, also der subjektive Wert als eine Funktion in Abhängigkeit von Bestrafung und Belohnung. In der Abbildung zeigt die graue Linie die typische Kurve gemäß der Prospect Theory (Kahneman & Tversky, 1979, zitiert nach van Steenbergen et al., 2019, S. 27). Opiode verschieben vermutlich die Kurven in der Art, dass Agonisten den subjektiven Wert von Belohnungen ansteigen lassen (weiße Linie) und Antagonisten diesen Wert senken (schwarze Linie).

2.4.9 Weitere zentralnervöse Prozesse an denen das Opioidsystem beteiligt ist

Natürlich soll an dieser Stelle nicht unterschlagen werden, dass Opioide sehr wirksame Schmerzmittel sind, was sie so populär machte und weshalb sie bei schweren und schmerzhaften Erkrankungen, wie z. B. Krebs, das Mittel letzter Wahl sind und ein größeres Leiden im Endstadium lindern können (Aktories et al., 2010; Ballantyne & Sullivan, 2017). In ihrem Review präsentierten Hutchinson et al. (2011) v. a. präklinische Studien zu den Themen Schmerz, Berührungsempfindlichkeit und Zusammenhänge des Opioidsystems mit dem Immunsystem. So beeinflussen z. B. Interleukine die Wirksamkeit von Opioiden und es gibt auch umgekehrte Signalwege (Hutchinson et al., 2011).

Psychologisch interessanter sind dabei natürlich Studien zum Bindungsverhalten; so berichteten zum Beispiel Ballantyne und Sullivan (2017) in ihrem Review, dass *Bonding* und *Grooming* in Primaten zur Ausschüttung von β -Endorphin führt. Ballantyne und Sullivan (2017) schilderten zudem, dass z. B. ein SNP im Opioidrezeptorgen (OPRM1, rs1799971) zu einem Anstieg in der Sensitivität für Schmerz führt, welcher nicht nur physiologischer Basis sein kann, sondern diese Sensitivität betrifft auch Schmerzen auf Basis von sozialer Zurückweisung oder dem Verlust eines geliebten Menschen (Ballantyne & Sullivan, 2017). Dies deckt sich mit früheren Erkenntnissen von Panksepp, Nelson und Sivi (1994), denen es in zahlreichen Versuchen nachzuweisen gelang, dass Sozialverhalten zwar nicht exklusiv, aber doch sehr stark vom Opioidsystem moduliert wird. Alle am μ -Rezeptor bindende Agonisten reduzieren zum Beispiel die Häufigkeit und Intensität von Klagelauten bei Vögeln oder Säugetieren, wenn diese von ihrer Mutter getrennt waren (Panksepp et al., 1994). Panksepp gehört zu einer Reihe von Forschern, die Parallelen zwischen körperlichem Schmerz und Trennungsschmerz aufzeigen, wobei Panksepp (2005) auch betont, wie wichtig es ist, bei Opioidusern zu beachten, dass diese nicht nur konsumiert haben, um einen Kick zu erreichen, sondern auch nach schmerzvollen sozialen Erfahrungen. Diesen Trennungsschmerz bezeichnete er als *PANIC* später auch als *GRIEF*, siehe z. B. Panksepp, Wright, Döbrössy, Schlaepfer und Coenen (2014). So gibt es auch Hinweise darauf, dass der μ - Partialagonist Buprenorphin diesen Trennungsschmerz lindert, so berichtete eine damit behandelte Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe weniger depressive Symptome und Suizidgedanken (Panksepp & Yovell, 2014).

Darüber hinaus scheinen Opioide auch in der Wahrnehmung von Attraktivität eine Rolle zu spielen. So zeigten Chelnokova et al. (2014) im Humanversuch in einer Stichprobe von Männern, dass Morphin das *Liking* von Damengesichtern steigerte, der μ - Antagonist Naltrexone das „*Liking*“ von Gesichtern hingegen senkte; ein gutes Beispiel, welches auch durch die in Abbildung 11 gezeigte Theorie von van Steenbergen et al. (2019) untermauert.

2.5 Alkohol

Wie in der Einführung dargelegt, wurde eine Stichprobe von alkoholabhängigen Menschen rekrutiert, um erste Hinweise auf eine Generalisierbarkeit der Befunde zu erhalten, welche zuvor an einer Stichprobe an Opioidabhängigen gewonnen werden konnten. Das folgende Kapitel soll unter anderem das Wirkprofil des Alkohols auf verschiedene Neurotransmittersysteme erläutern und damit Kongruenzen und Unterschiede zum Opioidsystem aufzeigen. Es sollen aber auch erste Anhaltspunkte zu Ähnlichkeiten auf der Verhaltensebene beider Nutzergruppen dargestellt werden. Wie bei den Opioiden gibt es auch beim Alkohol eine lange Nutzungsgeschichte durch den Menschen.

2.5.1 Alkohol - eine evolutionär alte Geschichte

Alkohol kann wohl als eine der ältesten Kulturodrogen der Welt angesehen werden, denn schriftliche Quellen beweisen, dass beispielsweise schon die alten Ägypter, Babylonier und Sumerer Bier brauten (siehe Abbildung 12). Diese Tatsache verwundert nicht, denn Ethanol (im Folgenden auch als Alkohol bezeichnet) entsteht relativ einfach durch die Vergärung zuckerhaltiger Lebensmittel, zum Beispiel von Obst. Der Mensch dürfte in seiner Entwicklungsgeschichte daher schon relativ früh Kontakt zu dieser Substanz erhalten haben. Des Weiteren ist bekannt, dass es auch im Tierreich Beobachtungen gibt, bei denen Tiere mit besonderer Vorliebe vergorene Früchte zu sich nehmen und dabei nicht nur die berauschende Wirkung des Alkohols in Kauf nehmen, sondern sogar forcieren.

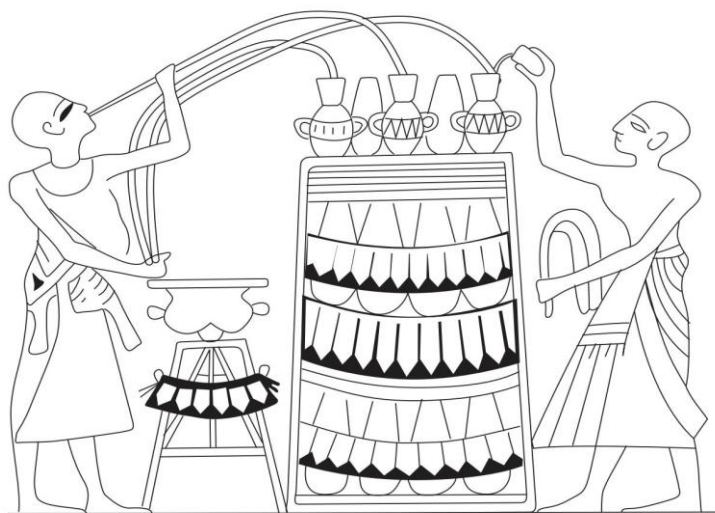


Abbildung 12: Ägypter in der Antike beim Konsum von Alkohol (aus Vallee, 1998, S. 77)

Es stellt sich hier die Frage, welchen evolutionären Vorteil die Präferenz des Toxins Alkohol eigentlich hat. Denn Alkoholkonsum führt nicht nur zum Tod von Nervenzellen im *Präfrontalen Cortex*, des Hippocampus und anderem Nervengewebe, Alkohol wirkt darüber hinaus auch karzinogen. So ist z. B. das Risiko, an Speiseröhrenkrebs zu erkranken, bei chronischem Konsum um das 44-fache erhöht. Robert Dudley (2002) geht davon aus, dass die Bevorzugung von Früchten, die durch ihren Reifegrad Alkohol enthielten, dennoch einen Überlebensvorteil haben. Denn je reifer und süßer eine Frucht ist, desto höher ist, durch Vergärung von Kohlenhydraten, auch ihr Alkoholgehalt, was im Endeffekt bedeutet, dass die Nahrungsration energiereicher ist. Und tatsächlich zeigen neuere, paläogenetische Untersuchungen, dass z. B. die Alkoholdehydrogenase 4 (ADH4) in ihren Vorläufern ihren Alkohol abbauenden Effekt erst spät erreichte, und zwar zu der Zeit, als unsere Vorfahren aus dem Primatenreich von den Bäumen herunterkamen, die Ebenen der Wälder eroberten und dort lebten; denn Früchte, die von den Bäumen herunter gefallen sind, haben einen höheren Reife- und damit Alkoholgehalt als hängendes Obst; dies alles geschah vor etwa 10 Millionen Jahren (Carrigan et al., 2015).

Archäologische Funde und Aufzeichnungen legen den Schluss nahe, dass Ägypter und Babylonier bereits 3000 v. Chr. regelmäßig Bier, hergestellt aus Weizen und Gerste, tranken (Vallee, 1998). Der von arabischen Alchemisten im 7. Jhd. entdeckte Prozess der Destillation breitete sich im Mittelalter über Europa aus; nun war es möglich, Getränke mit einem Alkoholgehalt von über 16 % herzustellen (Vallee, 1998). Heute wissen wir, dass der immens höhere Alkoholgehalt auch dazu führt, dass viel höhere Mengen z. B. an Dopamin im Belohnungszentrum des Gehirns ausgeschüttet werden. Schnaps als potenteres „Suchtmittel“ führte u. a. die englischen Gesetzgeber dazu, schließlich im 18. Jhd. Anti-Gin-Gesetze und Sperrstunden in Pubs zu veranlassen.

Auf der anderen Seite wurde Alkohol aber medizinisch genutzt und wurde lange Zeit auch als Schmerzmittel, Tranquilizer und Hypnotikum medizinisch verwendet; außerdem besitzt Alkohol antiseptische Eigenschaften, welche zum Beispiel im europäischen Mittelalter zum Tragen kamen. Da in unseren Breiten zu dieser Zeit Wasser noch nicht abgekocht wurde, stellte der Konsum alkoholhaltiger Getränke einen Überlebensvorteil dar, da so keimfreie Flüssigkeit aufgenommen werden konnte. Nicht umsonst wurde daher im Mittelalter Alkohol auch *Aqua Vitae* genannt, also „Wasser des Lebens“ (Vallee, 1998). Dabei steht der Konsum der psychotropen Substanz Alkohol in evolutionspsychologischer Betrachtung nicht alleine da, denn Sullivan und Hagen (2002) vermuten auch bei dem Konsum anderer psychotroper Substanzen evolutionäre Vorteile. Allerdings sprechen wir hier von einem Konsum in Maßen, in einer prähistorischen Zeit, bei dem die Lebenserwartung der Menschen sehr gering war und körperliche Langzeitfolgen gar nicht ihren evolutionären Nachteil ausspielen konnten; von Destillationsprozessen, welche sich evolutionär noch gar nicht in unserer „genetischen Matrix“

niederschlagen konnten, oder von hochgezüchteten THC-Leveln in den Hanfpflanzen der letzten Jahre ganz zu schweigen. In der heutigen Zeit stehen die Nachteile der Drogen im Fokus, wie wir im Einführungskapitel (Kapitel 1) angerissen haben.

2.5.2 Alkoholwirkung auf die Neurotransmittersysteme

In der Chemie werden alle organischen Verbindungen mit einer funktionellen Hydroxylgruppe (-OH) als Alkohole bezeichnet. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Begriff Alkohol handelt es sich um Ethanol, dem s. g. *Trinkalkohol*, mit der Summenformel C_2H_5OH und einer Siedetemperatur von 78,5 Grad Celsius.

Ethanol ist wasserlöslich, da es sich aber um ein sehr kleines Molekül handelt, kann es die Blut-Hirnschranke gut überwinden und führt so u. a. zu psychotropen Effekten. Obwohl Alkohol nicht direkt einen Neurotransmitter nachahmt, beeinflusst er über indirekte Wege diverse Transmittersysteme, vornehmlich über die Modulation von Ionenkanälen (für einen Überblick siehe z. B. von Koob et al., 1998).

So moduliert Ethanol über den Chlorid Ionenkanal des GABA_A-Rezeptors das GABA-erge System und verstärkt so die hemmende Wirkung dieses Botenstoffes. Darüber hinaus wird das Glutamat-System inhibiert sowie die Ausschüttung von Serotonin erhöht, bzw. seine Wiederaufnahme inhibiert. Darüber hinaus ist Alkohol in der Lage, direkt die Dopaminausschüttung zu steigern. Auch das Opioid-System scheint involviert, denn die Gabe entsprechender Antagonisten reduziert im Tierversuch den Alkoholkonsum (z. B. Koob et al., 1998). Im Tierversuch steigern Morphininjektionen in den *Nucleus Accumbens* (NAc) nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern erhöhen auch den Alkoholkonsum signifikant; der Opioidantagonist m-Naloxone reduzierte dabei den Alkoholkonsum, nicht aber die Aufnahme von Wasser oder Nahrung, was das Team um Barson et al. (2009) zu dem Schluss führt, dass hierbei v. a. der δ -Opioidrezeptor beteiligt ist. Weitere Studien zeigten, dass Alkoholkonsum zur Expression von Enkephalin mRNA im NAc führt, es ist daher von einem wechselseitigen positiven Regelkreislauf auszugehen (Barson et al., 2009).

Von besonderer Bedeutung ist aber im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss von Ethanol auf das dopaminerge System. Auch hier stellen Koob et al. (1998) fest, dass die Gabe von Fluphenazin, welches eine starke Antagonisierung von Dopaminrezeptoren bewirkt, in geringen Dosen zu einer Reduzierung des Ethanolkonsums führt, nicht aber zu einer reduzierten Wasseraufnahme. Dabei ist zu beachten, dass die Wasseraufnahme, wie zum Beispiel auch die Nahrungsaufnahme, ebenfalls dopaminerg moduliert wird. Yoshimoto et al. (1998) konnten, neben anderen Forschungsgruppen, bei Versuchen an Ratten nach Administration

von Ethanol, eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin und Serotonin im *Nucleus Accumbens* (NAc) feststellen. Bustamante et al. zeigten (2008), dass in einem süchtig gezüchteten Rattenstamm die basalen extrazellulären Dopaminlevel niedriger sind als im Zuchtstamm der Abstinenzler, wobei der Dopaminanstieg bei Alkoholgabe bei den süchtigen Ratten im NAc-S doppelt so hoch war, als bei den Abstinenzlern. Neben oben genannten Botenstoffsystemen sind zudem Endocannabinoide und Acetylcholin beteiligt, was in den letzten Jahren auch bildgebend mittels PET-Studien belegt werden konnte (Volkow et al., 2017).

2.5.3 Alkoholismus

Die Krankheit des Alkoholismus oder besser des Alkoholabhängigkeitssyndrom hat mit einer „normalen“ Annäherung an ethanolhaltige Produkte nichts mehr zu tun. Dieses dysfunktionale Verhalten ist nach dem Kapitel F1 des ICD-10 der WHO v. a. durch *Kontrollverlust hinsichtlich des Beginns, Dauer und Menge des Konsums* gekennzeichnet (World Health Organisation, 1993). Personen mit diesem Abhängigkeitssyndrom leiden oft unter einem unbändig starken Drang, Ethanol zu konsumieren, dem s. g. *Craving*, dass sich u. a. dadurch manifestiert, dass Abhängige auch in neutralen, nicht mit Alkohol assoziierten Situationen, an Alkohol und dessen Konsum denken; beim *Craving* scheint das dopaminerge System besonders involviert zu sein. Darüber hinaus haben Kontrollverlust und *Craving* eine starke „impulsive“ Komponente. Außerdem kann es beim Abhängigkeitssyndrom von Ethanol (ICD 10, F 10.2) auch zu körperlichen und psychischen *Entzugerscheinungen* kommen. Hierunter manifestieren sich beim Betroffenen beispielsweise Angst- und Unruhezustände sowie Schlafstörungen, Übelkeit, Tremor und Krampfanfälle. Gerade beim Alkoholismus kommt es aber zunächst, bedingt durch Enzyminduktion und Veränderungen auf Rezeptorebene, zu *Toleranzentwicklungen*, welche eine Dosissteigerung nötig machen. Auf sozialer Ebene kommt es oft auch zur *Vernachlässigung anderer Interessen* oder Vergnügungen zu Gunsten der Substanzbeschaffung, des Substanzkonsums oder der Erholung vom Konsum. Der Konsum wird in der Regel auch bei einer eindeutig durch Alkohol bedingten Schädigung fortgesetzt, was bedeutet, dass einem Alkoholiker die negativen Folgen, die dem Betroffenen oft durchaus bewusst sind, in Kauf nimmt; diese können z. B. eine Leberschädigung oder die Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen darstellen. Die Alkoholsucht steht also der Opioidsucht in ihrem Schadenspotential nicht nach, es ist ebenfalls das dopaminerge System involviert und es gibt direkte Interaktionen mit dem opioden Transmittersystem. Die grundlegenden Abhängigkeitskriterien gelten übrigens für alle stoffinduzierte „Süchte“ gleichermaßen, auch z. B. für die Opioidabhängigkeit.

Daher kann angenommen werden, dass Alkoholismus, genauso wie die Opioidabhängigkeit, eine psychopathologische Störung ist, die mit einer extremen Ausprägung auf dem Verhaltensaktivierungssystemen z. B. *BAS Fun Seeking, Novelty Seeking* bzw. Verhaltenshemmsystemen *BIS, Harm Avoidance* einhergeht, worauf im Kapitel 2.6. im Zusammenhang mit Grays *Reinforcement Sensitivity Theorie (RST)* und Cloningers *Temperament and Character Inventory (TCI)* noch dezidiert eingegangen wird. Beobachtungen lassen zudem darauf schließen, dass diese Systeme die gemeinsame neurobiologische Grundlage auch für die Annäherung an andere Suchtmittel darstellen. Ein Indiz dafür stellt z. B. die Komorbidität mit anderen Suchterkrankungen dar. So sind ca. 90 % aller Alkoholiker auch Raucher, Politoxikomanen konsumieren oft zusätzlich Alkohol, aber auch nicht substanzinduzierte Süchte, wie z. B. die Spielsucht, spielen hier eine Rolle.

Alkoholismus weist eine Heritabilität von ca. 60 % auf (Agrawal et al., 2012; Enoch & Goldman, 2001; Heath et al., 1997; M. D. Li & Burmeister, 2009); es sollte daher anzunehmen sein, dass ein Annäherungsverhalten an Objekte, gleich ob sie Alkohol enthalten oder nicht, von neuronalen Strukturen moduliert wird, dessen Eigenschaften eben auch einer starken Vererbungskomponente unterliegen, und dass es für Unterschiede im Annäherungs- und Hemmungsverhalten spezifische genetische Marker geben sollte. Bei der Alkoholabhängigkeit im Speziellen rücken v. a. Gene in den Fokus, die das alkoholabbauende Enzym Alkoholhydrogenase und Aldehyddehydrogenase betreffen; eine Metaanalyse des häufig untersuchten Serotonin-Transporter-Gen-(SLC6A4)-Polymorphismus fand dagegen nur einen schwachen Zusammenhang mit Alkoholismus (Agrawal et al., 2012).

Die bisher dargelegten Zusammenhänge zur HPA-Achse lassen allerdings auch genetische Assoziationen des Alkoholismus zur biologischen Stressachse vermuten. Dies wird z. B. durch eine Studie von Owens, Ray und MacKillop (2015) gestützt, die herausfanden, dass ein Polymorphismus auf dem humanen *Corticotropin Releasing Hormone-Binding Protein (CRH-BP)* Gens, der rs10055255, einen Moderatoreffekt auf die aufgewendeten Ausgaben für Alkohol (im *Alcohol Purchase Task* einem Paper und Pencil Paradigma) nach einer Stressinduktion hatte. Die Autoren schließen daraus, dass Probanden, die in Bezug auf diesen SNP Träger des TT Genotyps waren, sensibler auf Stressinduktionen reagieren (Owens et al., 2015), was sich auch mit Befunden anderer Forschergruppen deckt (Wang et al., 2005; Wang, You, Rice, & Wise, 2007; zitiert nach Owens et al., 2015)

Im Tierversuch konnte zudem gezeigt werden, dass eine vermehrte CRH-Rezeptor-1 Expression in der Amygdala ein Mediator für eine gesteigerte Anfälligkeit für stressinduziertes Alkoholsuchen bei Ratten darstellte (Broccoli et al., 2018), also für „Rückfälligkeit“ in den „süchtigen“ Konsum mitverantwortlich war.

2.5.4 Alkoholiker Klassifizierungen

Bereits im Jahr 1951 unternahm der amerikanische Physiologe Elvin Morton Jellinek den deskriptiven Versuch einer Alkoholikerklassifizierung. Er unterschied dabei fünf Typen von Alkoholkonsumenten: Den Alpha-Typ als „Erleichterungstrinker“ unter Stress, der zwar gefährdet ist, aber in Termini des ICD 10 oder DSM IV als auch bei Jellinek nicht als „Alkoholiker“ gilt. Der Beta Trinker entspricht bei Jellinek dem so genannten Gelegenheitstrinker, der im sozialen Rahmen trinkt, aber weder körperlich noch psychisch abhängig ist. Nach Jellinek ist der Gamma- oder Rauschtrinker schon alkoholkrank, da er trotz abstinenter Phasen beim Trinken unter Kontrollverlust leidet. Der „Spiegeltrinker“ wird als Delta-Typ beschrieben; wir finden hier den s. g. „funktionierenden Alkoholiker“, der bei Dosisreduzierung unter Entzugerscheinungen leidet. Unter dem Epsilon-Typ sind die „Quartalssäufer“ subsumiert, die trotz abstinenter Phasen Intervalle exzessiven Alkoholkonsums aufweisen, wobei wir hier einen Typus mit einer stark impulsiven Komponente finden. Nach Jellinek sind die drei letztgenannten Typen alkoholkrank (Singer & Teyssen, 2002).

2.6 Sucht und Persönlichkeitsmaße

Bei der Erforschung der Abhängigkeitserkrankungen wurde zudem schon früh versucht, „Charaktermerkmale“ zu erforschen oder gar Typisierungen zu bilden, wie es zum Beispiel bei der Klassifizierung der Alkoholiker nach Jellinek zu sehen war. Bei der Sichtung und Nutzung von Persönlichkeitsinventaren haben wir uns auf Basis unserer genetischen Untersuchung auf zwei biologische Modelle konzentriert, die wir im Verlauf dieses Kapitels kurz vorstellen werden und ihre Relevanz zur Suchtforschung aufzeigen wollen. Der Leser wird am Ende von Kapitel zwei feststellen, dass die einzelnen Persönlichkeitsskalen dieser beiden Modelle sich zum Teil auch inhaltlich ähneln. Im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen wird auch immer wieder Impulsivität untersucht. Da gezeigt wurde, dass Defizite im OFC, speziell im vmPFC zu einer gesteigerten Impulsivität führen, werden im Folgenden zusätzlich zum Thema Impulsivität relevante Forschungsbefunde dargestellt.

2.6.1 Cloninger und sein Temperament and Character Inventory (TCI)

Einen neurogenetisch adaptiven Mechanismus beim Alkoholismus vertritt Cloninger (1987), der darüber hinaus nach spezifischen Persönlichkeitseigenschaften bei Alkoholikern suchte.

Als Werkzeug diente ihm dabei der von ihm entwickelte Persönlichkeitsfragebogen TPQ (*Trimensional and Personality Questionnaire*), bzw. dessen Nachfolger TCI (*Temperament and Character Inventory*), welcher im Methodenteil näher beschrieben wird. Nach Cloninger gibt es zwei Typen des Alkoholismus. Typ 1 manifestiert sich nach dem 25. Lebensjahr, hat seine Ursache hauptsächlich im sozialen Umfeld und dieser Personenkreis ist gekennzeichnet durch niedriges *Novelty Seeking* (Neugierde), hohe *Harm Avoidance* (Schadensvermeidung), und hohe *Reward Dependence* (Belohnungsabhängigkeit). Typ 2 soll vor dem 25. Lebensjahr in Erscheinung treten und stärker genetisch bedingt sein. Typ 2-Alkoholiker zeichnen sich durch hohe Punktzahlen im *Novelty Seeking* sowie niedrigen Punktzahlen in *Harm Avoidance* (HA) und *Reward Dependence* (RD) aus.

Obwohl die Befundlage von Replikationsstudien zu Cloningers Alkoholismustypen heterogen ist und seine Typisierung laut Weijers, Wiesbeck und Bning (1999) im klinischen Kontext ungeeignet ist, konnten zwar auch Weijers et al. (1999) die Typen I und II nicht finden, wohl aber einen Unterschied auf den Subskalen von *Reward Dependence* (RD1 = Sentimentalität) und *Self Directedness* (SD3 = Ressourcen im deutschen TCI „ineffektiv vs. einfallsreich“) feststellen. Das heißt konkret, dass die von Weijers et al. befragten alkoholabhängigen Männer (N = 94) sich selbst öfter als sentimental beurteilten und häufiger angaben, Schwierigkeiten im Umgang mit Problemen zu haben, als eine gesunde Vergleichsgruppe (n = 94). Zu beachten ist dabei, dass es sich hier um eine deutsche Stichprobe handelte, Cloninger aber seinerzeit eine amerikanische untersuchte. Die Forschergruppe um Basiaux et al. (2001) fand bei einer belgischen Stichprobe, bestehend aus 38 Alkoholikern und 47 Kontrollen, ein höheres *Novelty Seeking* bei Typ 2 Alkoholiker als bei Typ 1, aber auch eine generell höhere Punktzahl von *Novelty Seeking* bei Alkoholikern im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dabei unterstrichen Basiaux et al. explizit auch noch einmal den Zusammenhang zwischen *Novelty Seeking* und Impulsivität.

Natürlich wurden die Skalen des TCI auch bei anderen Abhängigkeitserkrankungen untersucht, z. B. bei der Methamphetaminabhängigkeit (von Hosák, Preiss, Halír, Cermáková & Csémy, 2004) , mit dem Ergebnis, dass im Vergleich zu der gesunden Vergleichsgruppe die Meth-Abhängigen höhere Werte auf den Skalen *Novelty Seeking* (NS), *Harm Avoidance* (HA) und *Self-Transcendence* (ST) hatten, wohingegen die Skalen *Self Directedness* (SD) und *Cooperativeness* niedrigere Werte bei den Abhängigen aufwiesen.

Bezüglich der Opioidabhängigkeit fanden Abbate-Daga, Amianto, Rogna und Fassino (2007), dass heroinabhängige Männer höhere Werte auf der Skala *Novelty Seeking* (NS) und *Self-Transcendence* (ST) aufwiesen, als eine Gruppe anorektischer Männer und eine gesunde Kontrollgruppe. Amirabadi, Nikbakht, Alibeygi und Jalali (2015) stellten fest, dass heroinabhängige Männer höhere NS Werte als eine Gruppe von Nikotinabhängigen

aufwiesen; außerdem wurde eine viel diskutierte Frage erneut bestätigt, nämlich, dass die Drogenabhängigen, im Vergleich zu den rein Nikotinabhängigen, in ihrem Leben früher mit dem Rauchen von Nikotinzigaretten angefangen hatten. 2004 fanden Le Bon et al. in Post-hoc Untersuchungen heraus, dass Heroinabhängige im Bereich *Novelty Seeking* und *Self-Directedness* (SD) höher punkteten als Alkoholiker. Insgesamt punkteten hier auf der Gesamtskala NS sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige höher als die Kontrollgruppe, auf der Skala HA hatten sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige signifikant höhere Werte, bei der Skala SD signifikant niedrigere Werte als die gesunde Kontrollgruppe; bei der Subskala SD1 „unzuverlässig vs. zuverlässig“ hatten Alkoholiker die niedrigsten Werte, die Opioidabhängigen die zweitschlechtesten Werte, und die gesunden Kontrollen die höchsten Werte; alle 3 Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander (Le Bon et al., 2004). Evren, Evren, Yancar und Erkiran stellten im Jahr 2007 u. a. fest, dass die *Novelty Seeking* (NS)-Scores in der Gruppe der untersuchten Drogenabhängigen im Vergleich zu einer Gruppe Alkoholiker höher und die Werte bei *Reward Dependence* (RD) niedriger waren, im Vergleich zu einer Gruppe Alkoholiker; darüber hinaus zeigte ihr Regressionsmodell, dass ein niedriges Konsumeinstiegsalter und NS (*Novelty Seeking*) eine Drogenabhängigkeit voraussagen konnte. Im Vergleich zu Amphetaminabhängigen unterscheiden sich die Opiatabhängigen wie folgt: Opiatabhängige hatten höhere Werte auf den Skalen *Harm Avoidance*, *Reward Dependence* (RD) und *Cooperativeness* sowie niedrigere Werte auf der Skala ST (*Self-Transcendence*); (Pouya, Imani & Sadeghi, 2016). Insgesamt scheinen Opiatabhängige höhere antisoziale Persönlichkeitsakzentuierungen aufzuweisen, wie Milivojevic et al. in ihrer Untersuchung an 312 Opiatabhängigen, 100 Alkoholikern und 346 Kontrollen (2012) herausfanden. Die Opiatabhängigen zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere Werte auf den Skalen *Novelty Seeking* (NS) und *Self-Transcendence* (ST) und niedrigere Werte auf der Skala RD (*Reward Dependence*); die Alkoholiker hatten zwar auch hohe NS Werte, jedoch auch hohe Werte auf der Skala *Harm Avoidance* (HA) (Milivojevic et al., 2012). Umut et al., 2017, untersuchten 232 Heroinabhängige u. a. mit dem TCI und führten zusätzlich eine Persönlichkeitsdiagnostik durch; es zeigte sich, dass die Heroinabhängigen mit einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung (ASP) höhere Punktwerte auf den Skalen *Novelty Seeking* (NS) aufwiesen und in der Kurzform der *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11-SF), einem Selbstauskunftsfragebogen, höher punkteten als die Heroinabhängigen ohne eine ASP.

In einer Metaanalyse fassten Foulds, Newton-Howes, Guy, Boden und Mulder (2017) 18 Persönlichkeitsstudien mit insgesamt 4783 Probanden, die an einer Alkoholkonsumstörung litten, zusammen, 12 dieser Studien verwendeten Cloningers TCI. Bezogen auf die Frage, welchen Zusammenhang es mit Rückfälligkeit gibt, kamen Foulds et al. zu dem Ergebnis, dass die Rückfälligen höhere Punktwerte auf den Skalen NS (*Novelty Seeking*) sowie niedrigere

Werte auf den Skalen RD (*Reward Dependence*); *Persistence* und *Cooperativeness* aufwiesen.

Grade die Zusammenhänge zwischen der Präferenz für Suchtmittel und dem Trait *Novelty Seeking* (NS) sind dabei ausführlich in Breite und Tiefe wissenschaftlich belegt, was zum Beispiel in einem Überblicksartikel von Bardo, Donohew und Harrington (1996) dargestellt wird. Dabei wird NS ebenfalls durch das mesolimbische Dopaminsystem moduliert. So wird NS-Verhalten durch DA Antagonisten in Versuchstieren unterbunden (Bardo et al., 1996). Dass dabei nicht eine blockierte lokomotorische Unterdrückung Ursache ist, beweisen Studien, welche ausschließlich die mesolimbischen Bahnen hemmen, zum Beispiel durch neurotoxische Läsionen (Bardo et al., 1996). Darüber hinaus führt die Exposition „neuer“ Reize zu einem Anstieg der DA-Freisetzung im *Nucleus Accumbens* (Bardo et al., 1996). Ebenfalls ist bekannt, dass Menschen mit höherem NS sensitiver gegenüber den belohnenden Effekten von Suchtmitteln sind (Bardo et al., 1996). Weitere Studien, sowohl aus dem human-, als auch animalexperimentellen Bereich, zeigen, dass NS nicht nur die Konsummenge von Suchtmitteln voraussagen kann, sondern auch die Rückfallhäufigkeit - beides korreliert positiv mit NS; aber auch die Vulnerabilität süchtig zu werden, kann durch NS vorausgesagt werden (Wingo, Nesil, Choi & Li, 2016). Dabei gibt es auch Hinweise darauf, dass die Dopamin-D2-artigen - Rezeptoren (Autorezeptoren) bezüglich ihrer Dichte (ermittelt durch PET & MRT) negativ mit dem Trait NS korrelieren (Zald et al., 2008). Zald et al. (2008) vermuten dabei, dass dieser Autorezeptormechanismus eine Ursache ist, warum *High-Novelty-Seekers* eine höhere Vulnerabilität für den Erwerb einer Abhängigkeitserkrankung haben.

Es gibt aber auch Zusammenhänge zur HPA-Achse. So ließen Tyrka et al. (2006) 31 gesunde Probanden den TPQ ausfüllen, unterzogen diese aber gleichzeitig einem *Dexamethason-/Corticotropin-Releasing-Hormone* (Dex/CRH) Test. Die Idee dieses Dex/CRH-Tests beruht darauf, dass normalerweise die von außen zugeführten starken Glucocorticoide (hier Dexamethason) die körpereigene Cortisolausschüttung in der Nebenniere supprimiert. Fällt der Cortisolspiegel dabei ab, gilt dies als Hinweis für einen intakten Regelkreis (negativer Feedback-Loop). Fällt der Cortisolspiegel allerdings nicht ab, ist dies ein Hinweis auf eine gestörte negative Rückkopplungsschleife. Bei Tyrka et al. (2006) zeigte sich dabei ein Haupteffekt von *Novelty Seeking*, wobei niedrige NS Werte höhere Cortisolwerte voraussagten, NS klärte dabei 16 % der Varianz der Cortisolreaktion auf. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2007 wurden Probanden bei Tyrka et al. nun dem *Trier-Social-Stress-Test* ausgesetzt. Auch hier stand NS in einem inversen Zusammenhang mit den Plasma-Cortisolkonzentrationen, wobei es keine Zusammenhänge mit dem ACTH gab (Tyrka et al., 2007). Die Autoren vermuten, dass bei Menschen mit niedrigem NS Werten unter Umständen eine größere adrenocorticale Sensitivität vorliegt (Tyrka et al., 2007).

2008 wiederholten Tyrka et al. ihren 2006 publizierten Versuch mit einer etwa doppelt so großen Stichprobe (N=60). Neben dem bereits 2006 publizierten Befund, dass es einen inversen Zusammenhang zwischen NS und dem Cortisolspiegel gab, wurde diesmal auch herausgefunden, dass es bezüglich des Cortisolspiegels und *Harm Avoidance* einen positiven Zusammenhang gab, ein Ergebnis, das 2006 nur als Tendenz zu erkennen war.

2.6.2 Grays Reinforcement Sensitivity Theorie (RST)

2.6.2.1 Die Ursprünge des RST

Grays RST stellt eine sehr einflussreiche Persönlichkeitstheorie unserer Zeit dar (Gray, 1970). Dies liegt vor allem an der biologischen Fundierung sowie an der experimentellen und pharmakologischen Untermauerung. Gray unternahm früh den Versuch, seine tierexperimentellen Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen. Zudem lassen sich seine RST Dimensionen BIS/BAS schnell und ökonomisch mit der Carver & White BIS/BAS Scale erfassen (Carver & White, 1994), einem im deutschsprachigen Raum 24 Items umfassenden Fragebogen. In einigen neueren Untersuchungen wird das auf Grays RST basierende *Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire* verwendet (SPSRQ, Torrubia et al., 2001, zitiert nach Adrián-Ventura, Costumero, Parcet & Ávila, 2019).

Im Jahre 1970 unternahm Gray eine Rotation der Eysenck-Dimensionen E und N um 30 Grad (Gray, 1970). Er erhielt so zwei Achsen, die bestrafungssensitive, ängstliche sowie die belohnungssensitive, impulsive Achse, welche beide eine neurophysiologische Basis haben (siehe Abb. 13). Grays RST sagt darüber hinaus auf der Basis seiner frühen tierexperimentellen Versuche voraus, dass Menschen mit einem hohen Maß an Impulsivität sensitiver auf Belohnungen reagieren als weniger impulsive Personen. Menschen mit einem hohen Maß an Ängstlichkeit reagieren sensitiver auf Bestrafung als Menschen mit wenig Angst; die Bedeutung des Orbitofrontalen Cortex (OFC) beim Menschen vermutete er dabei schon früh auf Grundlage der Ergebnisse seiner tierexperimentellen Arbeiten (z. B. Gray, 1970, 1978).

Gray entwarf schließlich drei Hauptsysteme: Das *Fight/Flight-System* FFS, welches auf unkonditionierte aversive (schmerzhafte) Stimuli reagieren soll; das BAS (*Behavioural Activation System*), welches auf konditionierte positive Reize, bzw. die Beendigung von Bestrafungssignalen reagieren soll und das BIS (*Behavioural Inhibition System*), welches sensitiv auf aversive, konditionierte Stimuli, bzw. auf die Aufhebung von Belohnung reagieren

soll. Während das BAS im Zusammenhang mit Impulsivität steht, wird beim BIS ein Zusammenhang zur Angst gesehen, aber auch zu hoch intensiven Stimuli sowie absolut neuen Reizen und Furcht (Corr 2004).

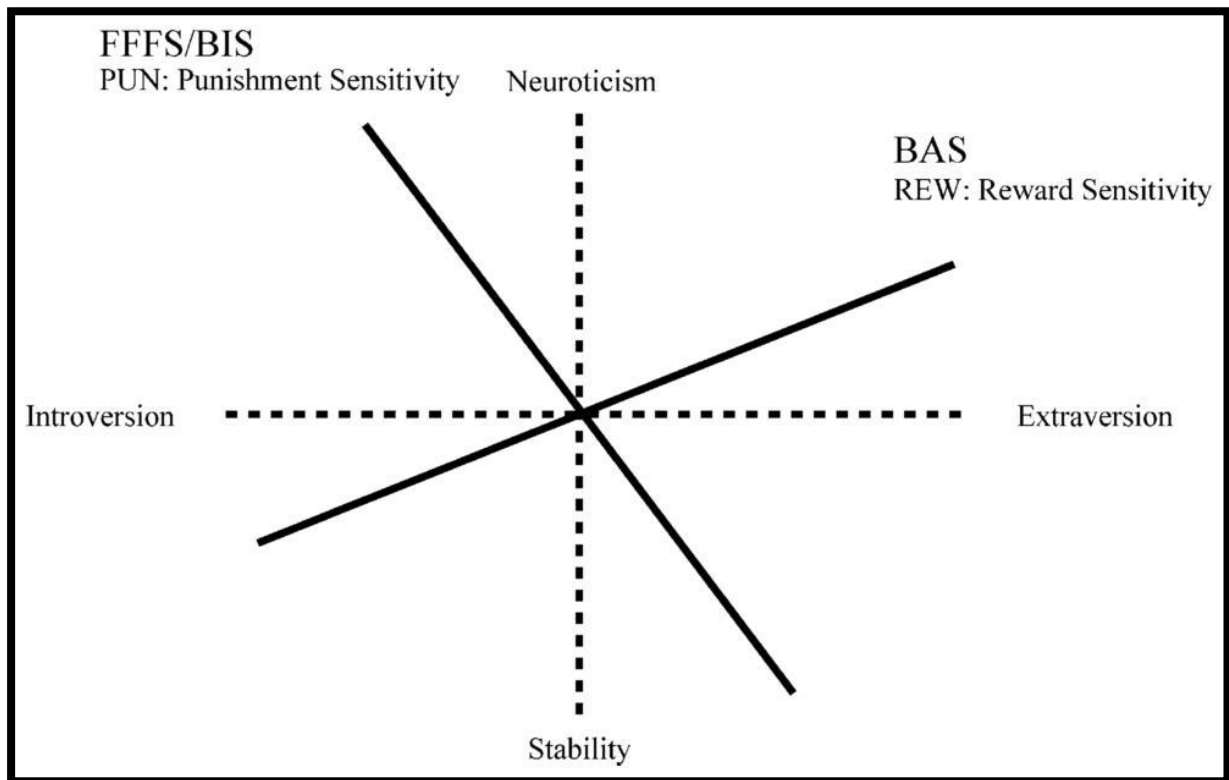


Abbildung 13: Rotation der eysenckschen Achsen um 30 Grad, mit der Folge, dass das BAS in eysenckschen Termini nun einer Mischung aus Extraversion und Neurotizismus, das BIS/FFFS einer Mischung aus Neurotizismus und Introversion entspräche (Corr, 2004, S. 319).

2.6.2.2 Die revidierte Reinforcement-Sensitivity Theory (r- RST)

In den letzten Jahrzehnten nach der Veröffentlichung der ursprünglichen RST von 1970 häuften sich neue Erkenntnisse aus physiologischen, experimentalpsychologischen und pharmakologischen Untersuchungen (einen Überblick bietet Corr, 2004), die eine Überarbeitung erforderlich machte. So wurde die RST im Jahr 2000 von Gray und McNaughton revidiert (Gray & McNaughton, 2000). Dabei wurde an drei Hauptsystemen festgehalten, allerdings neben einer genaueren neurophysiologischen Beschreibung, die Dimensionen Angst und Furcht klarer getrennt. Die wichtigsten Neuerungen der r-RST werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

- 1) Das FFS wurde um ein weiteres „F“ für *Freezing*-Verhalten erweitert. Das neue *Fight/Flight/Freeze System* (FFFS) moduliert nun Reaktionen auf alle aversiven Stimuli, sowohl konditionierte, als auch unkonditionierte.
- 2) Das FFFS ist jetzt nur noch mit Furcht (*Fear*) in Zusammenhang zu bringen und klammert den „Faktor“ Angst (*Anxiety*) aus, der nun durch das BIS vermittelt wird.
- 3) Aus einem Konflikt zwischen BAS und FFFS würde nach der revidierten RST *Defensive Approach* entstehen, und stellt damit Angst dar.
- 4) Welches der drei „F's“ in einer bestimmten bedrohlichen Situation aktiviert wird, hängt von zwei Faktoren ab. Zum einen dem Umstand, ob eine Flucht möglich ist oder nicht und zum anderen von dem Abstand zur Bedrohung, der im Tierbereich als Abstand zwischen Raubtier und Beute beschrieben. Ist der Abstand zur Bedrohung hoch und Flucht möglich, so würde Fluchtverhalten zu beobachten sein (*Flight*). Ist Flucht nicht möglich, der Abstand zur Bedrohung aber groß, so würde man ein *Freezing*-Verhalten zeigen und ist die Bedrohung sehr nah und Flucht nicht möglich, würde man mit *Fight*-Verhalten reagieren (*Defensive Attack*) (siehe Abb. 14) im Versuch an Tieren zu sehen, die in die Enge getrieben worden sind (Abb. 14).
- 5) Das BIS reagiert in der revidierten Theorie nicht mehr allein auf aversive Stimuli, da diese Aufgabe ja nun dem FFFS zugesprochen wird. Vielmehr moduliert das BIS Ziel-Konflikte beispielsweise zwischen BAS und FFFS. Ein solcher Konflikt könnte zum Beispiel die Planung eines Banküberfalls (*Approach*) sowie die Angst vor dem Gefängnis (*Avoidance*) sein. Aber auch *Approach/Approach* und *Avoidance/Avoidance* Konflikte werden durch das BIS vermittelt.
- 6) Zudem reagiert das BIS auf neue Reize, deren Valenz zunächst unklar ist. Veränderungen in der Bewertung von Belohnung und Bestrafung, die den über BIS modulierten Konflikt darstellen und nicht mehr die Verstärkungssensitivität, beeinflussen auch das Ausmaß der BIS Aktivierung. Bei derlei Konflikten, werden aktuelle Verhaltensweisen gestoppt, das Arousal und die Aufmerksamkeit steigen und es entsteht die Emotion Angst.
- 7) Beim BAS ändert sich im Vergleich zur 1970er Theorie am wenigsten. Es reagiert immer noch auf positive Reize, allerdings nun auch auf unkonditionierte (Corr, 2004).

Sowohl im Deutschen, als auch im Englischen kommt es bei Begriffen wie Furcht und Angst oft zu Verwechslungen, weshalb hier die Intentionen von McNaughton und Gray (2002) noch einmal verdeutlicht werden sollen. Unter *Fear* (Furcht) werden Verhaltensweisen subsumiert, welche die Funktion haben, das Subjekt von einer Gefahr fernzuhalten oder wegzubewegen (*Defensive Avoidance*). Wie bereits besprochen, wird dieses Verhalten durch das FFFS moduliert, aber, zumindest im Tierversuch, nicht durch angstlösende Medikamente

(Anxiolytica) beeinflusst. Angst (*Anxiety*) hingegen betrifft Verhaltensweisen, die ein Subjekt zur Gefahr hinführt, und wird von Anxiolytica beeinflusst (*Defensive Approach*). Die Entscheidung, sich auf eine Gefahr hin zu bewegen, ist natürlich in der Regel ein risikoreiches Unterfangen, dem diverse Zielkonflikte vorausgehen, eben in dem Sinne, wie sie durch das BIS-System moduliert werden (Corr, 2004).

Beispiele für *Fear* wären demnach tierexperimentell die Flucht einer Ratte vor einem Elektroschock; bei *Anxiety* würde eine Ratte es wagen, einen elektrischen Gitterboden zu überwinden, um an Futter zu kommen. Natürlich macht sich eine Ratte dabei auch ihre „Gedanken“ über den zu erwartenden Schmerz, nimmt diesen aber in Kauf, um an das belohnende Futter zu kommen; dies wäre der typische BAS/FFFS Konflikt: Ein BAS/FFFS Konflikt könnte sich bei Tieren mit höheren kognitiven Funktionen (mehr oder weniger) der Theorie zu Folge vor allem beim Menschen aber in Sorge und Grübeleien manifestieren (*Rumination*). *Anxiety* wäre auch die in der Natur oft beobachtete Tatsache, dass beispielsweise Muttertiere unter Einsatz ihres Lebens ihren Nachwuchs vor Raubtieren schützen.

Beim Menschen wäre *Fear* etwa die „wilde“ Flucht vor einem potenziellen Mörder, bei *Anxiety* hingegen würde man versuchen, diesen potentiellen Mörder – im Sinne der angemessenen Selbstverteidigung - „auszuschalten“, bevor er jemandem schaden kann. Dies setzt in der Regel auch voraus, dass man sich zunächst zu dieser Gefahrenquelle hinbewegt (*Defensive Approach*).

2.6.2.3 Anatomische Grundlagen der RST

In der ursprünglichen RST gab es eine klare Zuordnung der drei Systeme zu spezifischen anatomischen Arealen. So wurden dem BAS limbische Gehirnregionen zugeordnet, die hauptsächlich unter der Kontrolle des dopaminergen Systems stehen sollten. Beim BIS sollten septo-hippocampale Regionen sowie das Subiculum beteiligt sein. Beim FFS sollten hauptsächlich die *Amygdala*, hier v. a. die basolateralen und centromedialen Kerne und darüber hinaus der ventromediale Kern des Hypothalamus und die Regionen des zentralen Höhlengraus (PAG) des Mittelhirns sowie die somatischen und motorischen Effektor-Nuclei des unteren Hirnstammes beteiligt sein.

Eine klare, punktgenaue anatomische Zuordnung neuronaler Strukturen, wie es in der 1970er Theorie der Fall war, gibt es aber auch seit den Aktualisierungen der RST nicht mehr. Das BIS-System wird in der r-RST (= revised-RST) nun neuronalen Strukturen zugeordnet, die von Anxiolytika beeinflusst werden. Aktuell sind dies das septo-hippocampale System, dessen

elektrische Aktivität beispielsweise durch moderne, angstlösende Medikamente, die nicht am GABA_A Rezeptor wirken, beeinflusst wird. Ebenso scheint die *Amygdala* teilweise involviert, da sie sowohl Angst als auch Furcht moduliert. Dabei ist zu beachten, dass die *Amygdala* eben kein homogener Neuronenverband ist, sondern aus verschiedenen Kernen besteht und sich hierdurch auch funktionale Unterschiede ergeben; eben auch mit den pharmakologischen Konsequenzen, dass Teile der *Amygdala* auf Anxiolytika reagieren, andere hingegen nicht. Genauso verhält es sich mit den Strukturen des Hypothalamus und des PAGs, bei denen auch Unterstrukturen, wenn auch in geringerem Umfang als bei der *Amygdala*, auf Anxiolytika reagieren. Aber gerade dadurch scheint sich die Konfliktvermittlerrolle des BIS auch anatomisch zu erklären. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich auch, dass andere Substrukturen dieser Areale, welche nicht auf Anxiolytika reagieren, das FFFS beeinflussen. Nach aktueller Theorie moduliert BIS, durch Inputs aus FFFS und BAS, gemeinsam die defensive Annäherung (*defensive Approach*, siehe Abb. 15), aus der heraus auch, z. B. bei einer geringen Distanz eines Raubtieres, im Rahmen von Panik ein *Freezing* oder ein *Exploding*, ein rascher Verteidigungsangriff auf ein Objekt erfolgen kann (McNaughton & Corr, 2004). *Defensive Avoidance* wird, wie bereits beschrieben, durch das FFFS moduliert; auch hier spielt die Nähe der Gefahrenquelle eine Rolle und das gezeigte Verhalten kann von komplexen sozialen Ängsten (hohe Distanz), bis hin zu Risikoabwägung (*Risk assessment*) und, bei ganz geringen Distanzen, zur defensiven Ruhe führen (*Defensive Quiescence*).

Die Frage, wann welche Teile der neuronalen Struktur, welche Angst- oder Furchtreaktionen beeinflussen, aktiv sind, hängt in der r-RST also auch immer wie bereits beschrieben von der Distanz zur Gefahrenquelle ab. Außerdem wird nun von einer hierarchischen Ordnung dieser anatomischen Systeme ausgegangen (siehe Abbildung 14). Dies bedeutet konkret, dass je näher die Gefahrenquelle kommt, sind umso mehr neuronale Schaltkreise bei der Reaktion darauf involviert. Bei *defensive Avoidance* wären dies beispielsweise zunächst die präfrontalen Areale, dann das anteriore Cingulum, schließlich die unterschiedlichen Neuronenverbände der *Amygdala* und zum Schluss der mediale Hypothalamus und das PAG. Biochemisch wird vermutet, dass bei der Angst- und Furchtmodulation, Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) eine prominente Rolle spielen (s. Abb. 14).

Diese neuroanatomischen Annahmen hielten zunächst jedoch einer experimentellen Überprüfung durch moderne bildgebende Verfahren nicht stand, was vermutlich an zu kleinen Stichprobengrößen lag. Doch bereits z. B. M. Reuter et al. (2004) gelang es in einer Untersuchung mittels fMRI zu zeigen, dass es die zu erwartenden Korrelationen mit dem BIS und den entsprechenden o. g. Hirnarealen gibt, allerdings konnten keine weiteren mit der Theorie übereinstimmenden anatomischen Zusammenhänge gefunden werden; insbesondere konnte keine Verbindung mit BIS zum septo-hippocampalen System entdeckt werden (M. Reuter et al., 2004). Eine BOLD Untersuchung von Angelides, Gupta und Vickery (2017)

erkannten bei 47 Versuchspersonen eine neue Korrelation zwischen BAS-FS (FS = *Fun-Seeking*, eine Subskala des BIS/BAS Fragebogens von Carver & White, 1994) und einer Ruhezustandskonnektivität von OFC und Putamen im Restingstate MRT; die Autoren schließen daraus, dass diese spontane Synchronizität in den genannten belohnungssensitiven Arealen eine Rolle spielt, und zwar bei Persönlichkeitseigenschaften, die der „Impulsivität“ zugeordnet werden.

Auch eine große strukturelle MRT-Studie von Adrián-Ventura et al. (2019), an über 400 Teilnehmern, die das *Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire* (SPSRQ, Torrubia et al., 2001, zitiert nach Adrián-Ventura et al., 2019) ausfüllten und in einem MRT untersucht wurden, zeigte lediglich, dass es bzgl. des Volumens an grauer Masse in der *Amygdala* positive Korrelationen mit *Sensitivity to Punishment* gab. Hinsichtlich *Sensitivity to Reward* wurden negative Korrelationen in Bezug zu dem Volumen des linken medialen-, lateralen- und präfrontalen Cortex gefunden, allerdings nur bei männlichen Probanden (Adrián-Ventura et al., 2019); die Autoren vermuten, dass Personen mit einem überaktiven BAS Schwierigkeiten damit haben, Belohnungsstreben zu kontrollieren oder zielorientiertes Verhalten zu modulieren. Es sei jedoch kritisch anzumerken, dass der SPSRQ-Fragebogen nicht die revidierte RST abbildet.

In Bezug auf Abhängigkeitserkrankungen konnten Yamamoto, Banich, Regner, Sakai und Tanabe (2017) fMRT-Daten nutzen die zeigten, dass BAS-*Fun Seeking* (FS) mit einer linkshemisphärischen OFC-Aktivität korrelierte, und zwar gleichsam bei den gesunden Kontrollen als auch bei der suchtmittelabhängigen Versuchsgruppe, wobei die beiden Gruppen in der Untersuchung angehalten waren, das IOWA-Gambling zu spielen (Details zu diesem, auch von uns verwendeten Versuchsparadigma, sind im Kapitel 2.7 zu finden).

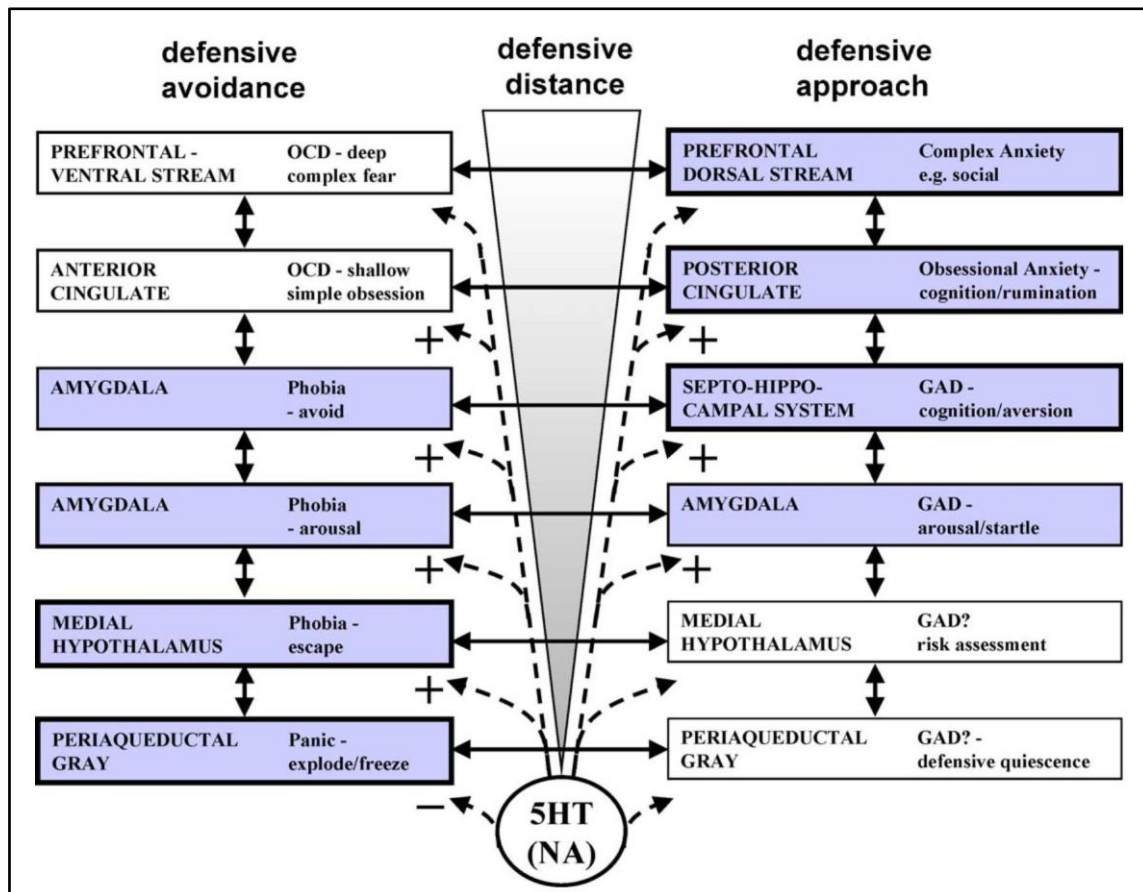


Abbildung 14: Die bei Defensive-Avoidance und Approach jeweils aktiven neuronalen Strukturen in hierarchischer Ordnung. Die defensive Distance determiniert dabei, welche Areale, in absteigender Ordnung, aktiv sind (aus McNaughton & Corr, 2004, S. 293).

Das BAS bleibt in Grays r-RST ein separater „Schaltkreis“ mit einer eigenen neuronalen Grundlage, wobei aber auch für das BAS eine hierarchische Ordnung der beteiligten Neuronenschaltkreise vorgeschlagen wird. Experimentell ist allerdings, wie eben gezeigt wurde, noch nicht exakt geklärt, wann welches Areal in einer bestimmten Situation hauptsächlich aktiv ist; deshalb schlugen bereits McNaughton und Corr (2004) das mesolimbische Dopaminsystem als übergeordnetes Modulationssystem vor.

Zu einer genaueren anatomischen Unterscheidung der besprochenen Systeme (FFFS, BIS & BAS) sowie zu den Unterschieden von Furcht (*Fear*) und Angst (*Anxiety*), als auch deren zugrunde liegenden neuronalen Strukturen und deren pharmakologischen Untermauerungen siehe McNaughton und Corr (2004). Es sind somit Areale und Verhaltensweisen benannt, die auch im Rahmen der Suchtforschung eine große Rolle spielen. Zur Zusammenfassung der revidierten RST und seiner Komponenten ist untenstehende Abbildung 15 empfohlen.

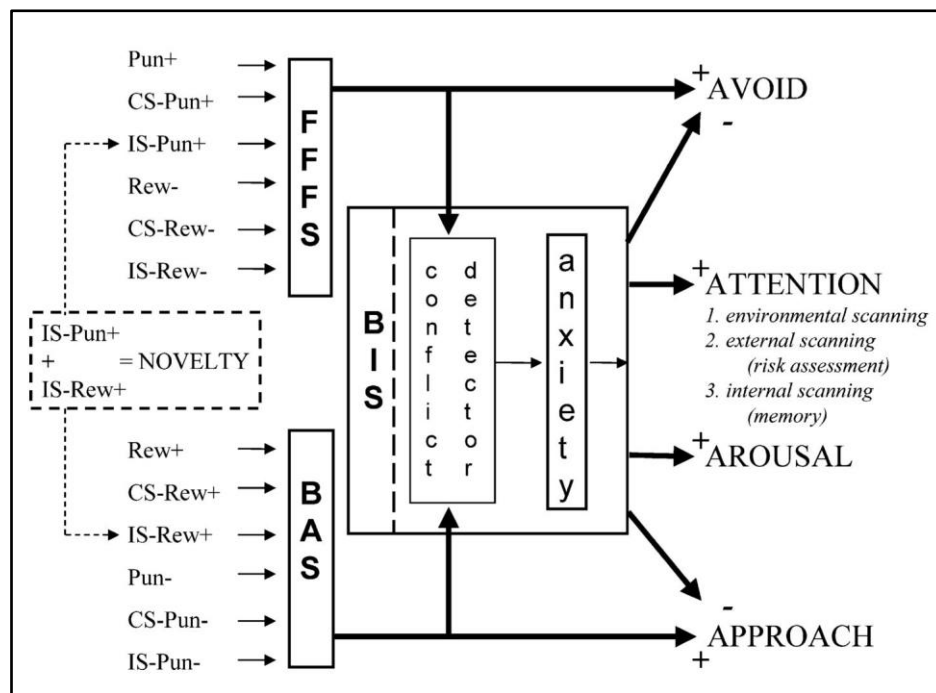


Abbildung 15: Im Schema sieht man abschließend noch einmal zusammenfassend die Komponenten der r-RST. Dabei wird das BAS v. a. von belohnenden Stimuli (Rew) aktiviert, aber auch durch Weglassen von bestrafenden Reizen, mit (Pun -) gekennzeichnet. CS bezeichnet Stimuli, welche konditioniert sind (conditioned), bei IS handelt es sich um Stimuli, die angeboren sind (innate); das BAS führt zu einer Annäherung (Approach). Das FFFS wird v. a. durch „bestrafende“ Stimuli aktiviert (Pun), aber auch über die Erwartung des Wegfalls von Belohnung (CS-Rew -, IS-Rew -); FFFS führt zu einer Vermeidung (Avoid). Im Schaubild sieht man auch, wie das FFFS und das BAS auf das BIS einwirken, welches Zielkonflikte moduliert und zum Gefühl der Angst (Anxiety) führt, dabei aber hemmend auf Annäherung und Vermeidung wirkt; Gedanken wie Grübeln und Sorgen stehen hiermit in Zusammenhang. Gleichzeitig führt eine BIS-Aktivierung zu Aufmerksamkeit und Erregung, verbunden mit dem genauen Prüfen von Umwelt (Environment), externen Faktoren (external Scanning) zur Risikoabschätzung und des Gedächtnisses (Memory), um beispielsweise Lösungsstrategien zu finden. (aus McNaughton & Corr, 2004, S. 298).

2.6.2.4 BIS/BAS und Psychopathologie

In einer Studie von S. L. Johnson, Turner und Noburu aus dem Jahr 2003 wurden 1803 Versuchspersonen aus dem Raum Miami gebeten, die Carver & White BIS/BAS Scale auszufüllen. Die Autoren interessierten sich für die Ausprägungen des BIS/BAS im Zusammenhang mit der Diagnose bisheriger oder aktueller psychischer Störungen, welche sie bei ihren Versuchspersonen mit dem „*Composite International Diagnostic Interview*“ (CIDI) erfassten. Ermittelt wurde, dass das BIS ein Vulnerabilitätsfaktor für Angststörungen und Depressionen ist sowie *BAS-Fun Seeking* einen Vulnerabilitätsfaktor für Drogenmissbrauch und nicht komorbiden Alkoholmissbrauch darstellt. In einer Untersuchung an Alkoholikern und Drogenabhängigen (Kokain und Heroin), welche in stationärer Behandlung waren, zeigte sich, dass die Drogenabhängigen höhere Werte bzgl. BAS und insbesondere seiner Unterskalen *BAS-Drive* und *BAS-Fun Seeking* (FS) hatten, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, nicht aber zu einer Gruppe stationär behandelter Alkoholiker (Franken, Muris & Georgieva, 2006). 2009 fanden Alloy et al. bei ihrer Untersuchung mit 132 Menschen, die an einer *Bipolaren*

Störung litten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (N=153), dass bei den Patienten eine höhere Komorbidität mit der Lebenszeitprävalenz von Suchtmittelstörungen einhergeht; darüber hinaus konnten sie in ihrer einjährigen Beobachtung feststellen, dass eine höhere BAS-Sensitivität nicht nur den Status der *Bipolaren Störung* voraussagen konnte, sondern auch ein problematisches Ansteigen im Suchtmittelkonsum; BAS-FS und Impulsivität waren dabei Mediatoren. Die Exzessivität des Trinkens scheint zudem nicht nur mit Impulsivität zu korrelieren, sondern ebenfalls mit BIS-BAS Skalen (Hamilton, Sinha & Potenza, 2012). So hatten Trinker mit gefährlichem Konsummuster einen höheren BIS-Wert, aber in dieser Studie auch höhere BAS-FS Werte sowie einen höheren BAS-Drive-Wert (Hamilton et al., 2012). In einer Studie mit bildgebendem fMRT von Yamamoto et al. (2017) wiesen die abstinenten Drogenabhängigen aus einer stationären Einrichtung höhere BAS-FS-Werte auf, als die gesunde Kontrollgruppe. Atkinson (2018) fanden bei ihrer Untersuchung an College-Studenten heraus, dass der Schweregrad des Alkoholkonsums (gemessen mittels des AUDIT) direkt positiv korrelierte mit BAS-FS, zudem gab es eine negative Korrelation mit *BAS-Reward Dependence* (RD) sowie eine Korrelation mit BIS und negativer Affektivität. In einer indischen Studie mit 240 Menschen, die an Substanzkonsumstörungen litten, wurde ebenfalls festgestellt, dass diese Menschen signifikant höhere Punktwerte bzgl. BAS-Drive und BAS-FS aufwiesen, wenn sie zu der Gruppen von Menschen mit frühem Konsumbeginn gehörten, im Vergleich zu den Späteinsteigern; die Autoren Ganesh, Kandasamy, Sahayaraj und Benegal (2018) kommen auf Basis ihrer Ergebnisse, die u. a. über Faktorenanalysen ermittelt wurden, außerdem zu dem Schluss, dass es bei Suchtpatienten zwei valide BIS & BAS Persönlichkeitsfaktoren gibt; Menschen die früh ein Sucht entwickelten, hatten hier signifikant höhere Werte auf den Subskalen *BAS-Drive* und *BAS-Fun Seeking*.

Willem, Bijttebier und Claes (2010) fanden in ihrer Studie heraus, dass das Erstkonsumalter von Alkohol sowie die Trinkmenge mit BAS-FS als eindeutigem Prädiktor im Zusammenhang stehen; bezüglich der Trinkfrequenz gab es nur dann einen Zusammenhang, wenn gleichzeitig die Selbstregulationsfertigkeiten der Jugendlichen niedrig waren. Auch Studer et al. (2016) sahen BAS-FS als Risikofaktor, stellen aber zudem *BAS-Drive* und *BAS-RD* als protektiven Faktor gegen das *Binge Drinking*, als auch bei Alkoholkonsumstörungen, im Kontinuum von Missbrauch bis Abhängigkeit, dar. Yen, Ko, Yen, Chen und Chen (2009) fanden bei College-Studenten mit Internetabhängigkeit höhere BIS und BAS-FS Werte, aber bei Studenten mit einem schädlichen Alkoholgebrauch höhere Punktwerte bei *BAS-Drive*, BAS-FS, genau wie niedrigere Werte bei BIS. Yen et al. (2009) erkannten außerdem auch einen Zusammenhang zwischen Internetabhängigkeit und schädlichem Alkoholgebrauch, wobei BAS-FS der gemeinsame Nenner bei beiden Störungen war, was die Autoren zu dem Schluss führt, das BAS-FS einen entscheidenden Beitrag zu beiden Störungen liefert. Es verwundert daher nicht, dass die beiden Subskalen auch bei weiteren Süchten auftreten, wie z. B. bei der von Kim et

al. (2016) untersuchten Smartphonesucht. Hier konnte mittels Regressionsanalyse unter anderem *BAS-Drive* als direkter Prädiktor und *BAS-Reward Dependence* als indirekter Prädiktor (über *BAS-Drive* vermittelt) identifiziert werden. Auch wenn hier BAS-FS nicht als Prädiktor ermittelt werden konnte, war bei den Smartphoneabhängigen BAS-FS im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht (Kim et al., 2016). Darüber hinaus wurden bei Verhaltenssüchten, wie der Spiel- und Kaufsucht, erhöhte BIS und BAS Werte gefunden, die mit der Schwere der Störung korrelierten; außerdem zeigte diese Studie eine höhere Punktzahl bei der Belohnungssensitivität im Zusammenhang mit einer erhöhten Drop-Out-Wahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer (Mestre-Bach et al., 2016).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass hohe Werte auf den Subskalen des BAS, mit Verhaltenssüchten, Alkoholkonsumstörungen und Drogenabhängigkeit einhergehen. Besonders deutlich wird der Zusammenhang von Suchterkrankungen mit BAS-FS, welches in einer Studie explizit als Risikofaktor ausgewiesen wurde (Studer et al., 2016).

2.6.2.5 Zusammenhänge von *r-RST*-Skalenwerten und Stress

Eine spanische Forschergruppe um Corral-Frías, Nadel, Fellous und Jacobs fand (2016) heraus, dass Teilnehmer mit einer Sensitivität für Belohnung positivere Affektlagen nach Stressoren berichteten. Darüber hinaus medierte eine positive Affektlage, sowohl während, als auch nach der Stressinduktion, den Zusammenhang zwischen Belohnungsempfindlichkeit und Resilienz (Corral-Frías et al., 2016). Medikamentös induzierte Cortisolspiegelveränderungen (durch die Gabe von Glucocorticoiden) konnte meines Wissens nach noch keine Zusammenhänge mit den Ausprägungen auf den BAS-Skalen zeigen. Abschließend sei noch erwähnt, dass nach einer Stressinduktion (durch ein 0 bis 4 Grad Celsius kaltes Eisbad der Hand der Versuchspersonen) mit messbaren Cortisolserhöhungen zumindest ein tendenzieller Zusammenhang mit einem sinkenden BAS-FS unter Stress gefunden wurde ($p=0.09$) (Maier, Makwana & Hare, 2015); dies ist umso bemerkenswerter, da es sich bei BAS-FS um einen Trait handeln soll. Die Studie fand aber heraus, dass die über das Eisbad gestressten Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe unmittelbare, also zeitnahe Belohnungen bevorzugten; die Tendenz, diese unmittelbaren Belohnungen zu favorisieren stieg dabei linear mit dem empfundenen Kältestress und den dazu gemessenen Cortisolspiegeln (Maier et al., 2015).

Sowohl die Skalen zum *Temperament and Character Inventory*, als auch z. B. die Carver & White BIS/BAS Skalen weisen inhaltliche Ähnlichkeiten auf, was sich auch in entsprechenden

Interkorrelationen zeigt: z. B. fanden Caseras, X., Avila, C., & Torrubia, R. (2003) u. a. eine Pearsonkorrelation zwischen NS und BAS-FS von $r=0.51$ sowie HA und BIS von $r=0.57$.

2.6.3 Sucht und Impulsivität

Nachdem zu Beginn der theoretischen Herleitung dieser Arbeit aufgezeigt worden ist, dass Menschen mit vmPFC Schädigungen impulsiveres Verhalten zeigen, wurde unter anderem auch berichtet, dass bei Patienten, die von Codeinsirup abhängig waren, speziell im Bereich des vmPFC ein reduziertes Volumen beobachtet werden konnte, was mit erhöhten Impulsivitätswerten in der *Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS 11)* einher ging (Qiu et al., 2014). Auch andere Autoren gehen davon aus, wie z. B. Dalley und Everitt (2009), dass neben *Novelty Seeking* und antisozialer Züge insbesondere der Trait Impulsivität Drogenmissbrauch und -abhängigkeit begünstigen kann. Dabei handelt es sich bei Impulsivität um einen Trait, von dem immer wieder über Zusammenhänge mit Substanzmissbrauch berichtet wird; dieser Sachverhalt wurde u. a. von Jentsch und Taylor (1999) in ihrem Review aus tierexperimentellen Studien bestätigt und wurde auch im Review von Dawe et al. (2004) eindrucksvoll belegt. Es kann also nach derzeitigem Forschungsstand angenommen werden, dass sich Drogenabhängige durch einen Mangel an Impulskontrolle bzw. erhöhte Impulsivitätsscores auszeichnen (Bickel & Marsch, 2001; Jentsch & Taylor, 1999; Petry, Bickel & Arnett, 1998). Auch erhöhter Stress führt zu einer Abnahme von Verhaltenskontrolle und damit zu Impulsivität (Sinha, 2008). Wie ebenfalls bereits erwähnt, scheint es auf neurobiologischer Ebene nicht nur Zusammenhänge zum dopaminergen System zu geben (Dalley & Everitt, 2009), sondern auch zum opioden Neurotransmittersystem; so weisen μ -Rezeptor-Knock-Out-Mäuse eine deutlich reduziertere Impulsivität auf (Baldo, 2016). Wie bereits im Detail erläutert wurde, handelt es sich hierbei um zwei Neurotransmitter Systeme, die eine große Rolle beim Erwerb von Abhängigkeitserkrankungen spielen.

Depue und Collins (1999) gehen von einem starken Zusammenhang zwischen Extraversion, Impulsivität, Aggression und dem Dopamin (DA) -System aus. Die Projektionen aus dem *Ventralen Tegmentum*, welche auch in ihrem Schwellenmodell eine Rolle spielen, sehen sie dabei als übergeordnetes Modulatorsystem an, das dementsprechend durch DA-Agonisten und Antagonisten beeinflusst werden kann. Es ist bekannt, dass es Zusammenhänge, im Sinne einer positiven Korrelation, zwischen Aggressivität und Impulsivität gibt (Bresin, 2019). Es ist daher im Tierversuch legitim, über die Aggression der Versuchstiere Rückschlüsse auf

die Impulsivität zu ziehen. In einem Tierversuch ließ sich nun zeigen, dass DA-Agonisten (die, wie oben beschrieben, die Impulsivität steigern) hier ein induziertes aggressives Verhalten verstärken konnten (Waltes, Chiocchetti & Freitag, 2016).

Außerdem wird vermutet, dass Impulsivität dadurch entsteht, in dem die inhibitorische Impulskontrollwirkung des *Frontalen Cortex* vermindert ist; eine Region, die dopaminerg innerviert wird und darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Abschätzung zukünftiger Konsequenzen spielt, so wie es das Paradigma des Iowa-Gambling als Computerkartenspiel erfasst (siehe Kapitel 2.7). M. Reuter et al. (2002) fanden dementsprechend heraus, dass das *Craving* bei Nikotinabhängigen, die einen DA-Spiegel senkenden Cortisolblocker bekamen, nur bei niedrig impulsiven Rauchern gesenkt wurde. Bei den hoch impulsiven Rauchern zeigte die Cortisolblockade allerdings keine Wirkung, mit der Folge, dass diese Gruppe Craving empfand. Damit kann ein direkter Zusammenhang zwischen Impulsivität, Dopaminspiegel und Craving vermutet werden.

Dawe et al. (2004) geben in ihrer Arbeit einen Überblick über Impulsivität und ihre verschiedenen Operationalisierungen über diverse Persönlichkeitsfragebögen und - Konstrukte hinweg, zum Beispiel über die Assoziationen zwischen Traits wie *Novelty Seeking*, *Behavioural Undercontrol* oder *Disinhibition*. Allgemein wird Impulsivität als Verhalten gesehen, das Überstürztheit, Mangel an Vorhersicht oder mangelhafte Planung beinhaltet, oder als Verhalten, das ohne Reflektion und vorsichtige Überlegung stattfindet.

Die Autoren geben in ihrem Artikel zudem eine Übersicht über viele Studien, bei denen verschiedene Persönlichkeitsfragebögen Verwendung fanden (u. a. den TCI oder die BIS/BAS-Skalen), welche immer wieder einen Zusammenhang zwischen Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und Impulsivität, bzw. ähnlichen Konstrukten fanden. Dabei sehen auch Dawe et al. (2004) das dopaminerge System, welches die Salienz von belohnenden Reizen moduliert sowie den *Orbitofrontalen Cortex* (OFC) als anatomische Grundlage für Impulsivität, denn Schäden im orbitofrontalen Bereich führen unter anderem zu Problemen in der Planung komplexer Aufgaben als auch zur Verhaltensenthemmung (McCormick et al., 2018).

Hamilton et al. (2012) untersuchten, welchen Zusammenhang es zwischen *Binge Drinking* und Impulsivität gibt; sie fanden heraus, dass *Binge Drinker* (oder Hazardous Drinker) im Vergleich zu normalen Trinkern, erhöhte Werte auf allen drei Dimensionen der *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS 11; Patton et al., 1995 zitiert nach Hamilton et al., 2012) hatten; es handelte sich dabei um die Skalen „Motorische-Impulsivität“, „Aufmerksamkeits-Impulsivität“ und „Nichtplanung“. Dieser Befund deckte sich nicht nur mit ihrer Hypothese, sondern auch mit früheren Befunden anderer Forscher (Balodis et al., 2009; Fox et al., 2010 zitiert nach Hamilton et al., 2012). Ähnliche Befunde zeigten sich jüngst bei einer deutschen Stichprobe von

methamphetaminabhängigen Patienten (im folgenden MUD, nach *Methamphetamine Use Disorder*, abgekürzt); hier waren es J. Schultz, Neumann und Steins-Loeber (2019), die der Frage nach Unterschieden bezüglich Rückfällen während der Behandlung im Zusammenhang mit der Impulsivität im Selbstbericht (nach BIS-11) aber auch einer experimentellen go/no-Task nachgingen. Über Selbstauskunftsbögen bewerteten sich die MUDs impulsiver als eine gematchte gesunde Kontrollgruppe; die go/no go Task zeigte darüber hinaus bei den MUDs einen Zusammenhang mit einer eingeschränkten Verhaltenshemmung und der vermehrten Registrierung von Rückfällen während der Behandlung (J. Schultz et al., 2019). Die Autoren der Studie schlossen daraus, dass MUDs mit einer eingeschränkten Verhaltenshemmung ein höheres Risiko haben, während der Behandlung im stationären Rehabilitationssetting einen Rückfall mit Methamphetaminen zu erleiden und daher ein auf diese Gruppe zugeschnittenes Behandlungsmanual benötigen (J. Schultz et al., 2019).

In einer PET Studie wurden zudem Zusammenhänge zwischen der Impulsivität im Selbstbericht und der Dopamin D 2/3-Rezeptordichte im *Ventralen Striatum* und dem *Globus Pallidus* gefunden (Caravaggio et al., 2016). Negative Korrelationen zwischen Impulsivität (TCI) und des post-kommissuralen Putamenvolumens wurden bei Männern gefunden, bei Frauen jedoch war diese Korrelation positiv. Das Ergebnis der Männer konnte mit einer vergrößerten Probandenzahl repliziert werden (Caravaggio et al., 2017). Ich möchte an dieser Stelle noch einmal betonen, dass alle drei der o. g. Areale stark dopaminerg innerviert sind und großen Anteil an der Bewegungssteuerung haben, in das post-kommissurale *Putamen* werden in der Regel die Transplantationen dopaminergner Nervenfasern beim Morbus Parkinson vorgenommen; Dopamin ist aber auch die gemeinsame Endstrecke aller Suchtmittel, wie schon im Kapitel „Dopamin“ erläutert.

Die Zunahme der Impulsivität durch Stress wurde ebenfalls schon im entsprechenden Kapitel (2.2.2.1 Der PFC und vmPFC als wichtige negative Rückkopplungsschleife in der HPA-Achsenregulation) erwähnt (Sinha, 2008), dennoch sei abschließend kurz Lovallo (2013) zitiert, der in seiner Studie bei seinen untersuchten jungen Erwachsenen eine eingeschränkte Cortisolreaktivität auf Basis ihrer Kindheitstraumata feststellte. In seiner Zusammenhangstheorie betonte er, dass während eines akuten Stresses durch Cortisol die Dopaminausschüttung im NAc enthemmt wurde; da die Cortisolausschüttung bei den „traumatisierten“ jungen Erwachsenen reduziert war, könnte dementsprechend auch deren DA Ausschüttung im NAc reduziert gewesen sein, was nach Lovallo (2013) nicht nur zu einem reduzierten Copingverhalten bei Stress, sondern auch zu Dysphorie und zu vermehrtem impulsiven Verhalten führen könnte. Letztendlich wird Impulsivität unter anderem von frontalen und limbischen Hirnarealen moduliert; einen Überblick dazu bieten zum Beispiel Crews und Boettiger (2009).

2.7 Die Iowa Gambling Task (IGT)

Ein hervorragendes Instrument zur Messung von Impulsivität auf der Verhaltensebene und zur Untersuchung der Frontalhirnfunktion stellt die IOWA Gambling-Task dar, wie im Folgenden detailliert erläutert wird.

Bei der Iowa Gambling Task (IGT) handelt es sich, oberflächlich betrachtet, um ein triviales Computerkartenspiel. Die Versuchspersonen werden gebeten, von vier verdeckten Kartenstapeln per Mausklick eine Karte aufzudecken, die einen Gewinn und/oder Verlustbetrag enthält; sie können jederzeit frei zwischen diesen Kartenstapeln wechseln. Dabei werden die Probanden zudem gebeten, eine möglichst hohe Punktzahl zu erzielen; ihre aktuelle Punktzahl ist den Versuchspersonen immer in der unteren Bildschirmmitte ersichtlich (s. Abb. 16). In der Originalversion von Bechara et al. (1994) endet das Spiel automatisch, nachdem 100 Karten gezogen wurden. In der Version dieser Dissertation endet das Spiel nach 80 Kartenzügen, wobei dies den einzigen Unterschied zur Bechara et al. (1994) Originalversion darstellt.

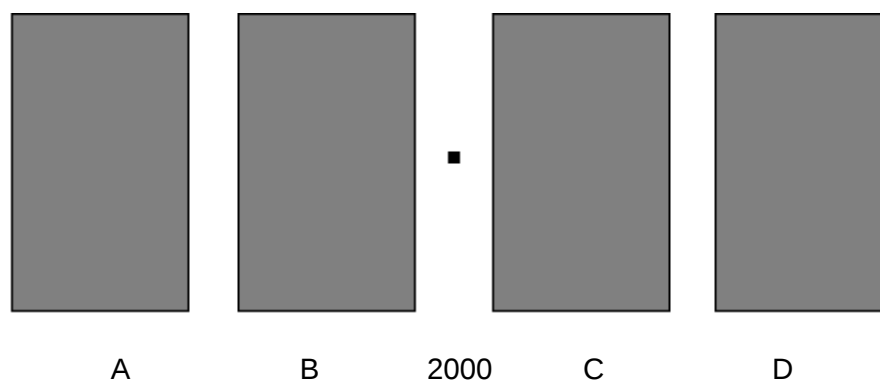


Abbildung 16: Schema des Kartenspiels, mit den 4 verdeckten Kartenstapeln A-D, wie es die Versuchspersonen am Monitor dargeboten bekommen.

Das Spiel würde seinen trivialen Charakter behalten, gäbe es nicht unterschiedliche Kartenstapel. So sind die Kartenstapel A und B dadurch gekennzeichnet, dass man mit 100 Punkten zwar viel gewinnt aber auch immense Verluste realisieren kann, die den Spieler auf lange Sicht in den „Ruin“ (hoher Punktverlust) führen; während man hingegen bei den Kartenstapeln C und D mit 50 Punkten zwar wenig gewinnt, dafür aber über das gesamte Spiel hinweg erfolgreicher ist, da auch die Verluste gering sind.

Ziel bei der Entwicklung des Spiels war es, Entscheidungsprozesse des realen Lebens hinsichtlich Belohnung, Bestrafung und der Unsicherheit der Folgen zu beobachten. Denn ein Spieler ist sich nie genau sicher, wann eine Karte einen Verlust enthält. Dennoch bemerkt er

intuitiv über das Spiel hinweg, dass einige Kartenstapel unvorteilhafter sind als die anderen. Über die Auswertung von Blöcken (ein Block enthält z. B. 10 Karten) an gezogenen Karten erhält man eine „Lernkurve“, die bei den meisten Menschen über den Verlauf des Spiels einen *Shift* hin zu den „guten“ Karten (geringerer Gewinn, geringerer Verlust und langfristig vorteilhaft) erkennen lässt (siehe Abbildung 20). Bei dem dort eingefügten Scoresheet, lässt sich für jeden Kartenstapel erkennen, wo sich die verlustreichen Karten befinden. Massive Verluste setzen demnach erst bei Kartenzug 9 auf dem Stapel B ein, also zu einem späteren Zeitpunkt (-1250 Punkte); bei Stapel A wird zwar schon ab Karte 3 ein Verlust realisiert (-150 Punkte), allerdings „rutscht“ auch hier der Spieler erst ab der 9. Karte mit dem Gesamtergebnis in die Verlustzone. Voraussetzung für die oben genannten Beispiele wäre allerdings, dass der Spieler immer vom gleichen Stapel zieht. Da dies in der Regel nicht der Fall ist, setzen die massiven Verluste für gewöhnlich erst ab den Kartenzügen 11-20 ein.

2.7.1 Klinische Implikationen des Iowa Gambling

In einer Studie von Bechara, Tranel und Damasio aus dem Jahr 2000 wurde dieses Kartenspiel an Patienten mit einer *Ventromedialen Präfrontalen Cortex* (vmPFC) *Läsion* durchgeführt. Diese Personen fallen im Alltag vor allem durch planloses Verhalten oder mit Problemen bei komplexen Aufgabenstellungen, wie auch durch Impulsivität auf, wobei es oft kaum Einschränkungen bei der kristallinen Intelligenz gibt. Obwohl diese Menschen Veränderungen in Bedingungen, auch denen des Alltags, erkennen, fällt es ihnen schwer, ihr Verhalten an diese Veränderungen anzupassen, wie wir im Detail im entsprechenden Kapitel gesehen haben (2.1 *Der Präfrontale Cortex* (PFC) und *Ventromediale Präfrontale Cortex* (vmPFC)).

Auch bei der Applikation des Iowa-Gambling zeigte sich, dass es den vmPFC Patienten (N=10) kaum gelang, sich von den unvorteilhaften Kartenstapeln fernzuhalten. Die vmPFC Patienten bevorzugten die Kartenstapel (A und B) mit einer großen direkten Belohnung, obwohl diese sie in den „Ruin“ trieben. Der gesunden Vergleichsgruppe (N=20) gelang es hingegen, schließlich einen Shift zu den Kartenstapeln C und D durchzuführen, die über das Spiel hinweg Gewinne brachten. In einer Variante des Kartenspiels mit verzögert einsetzenden hohen Gewinnen (E und G Stapel) zeigte sich zudem, dass vmPFC-Patienten diese späten Gewinne ebenfalls ignorierten. Die Gruppe um Bechara et al. (2000) vermutet deshalb, dass vmPFC-Patienten allgemein insensitiv auf zukünftige Konsequenzen reagieren.

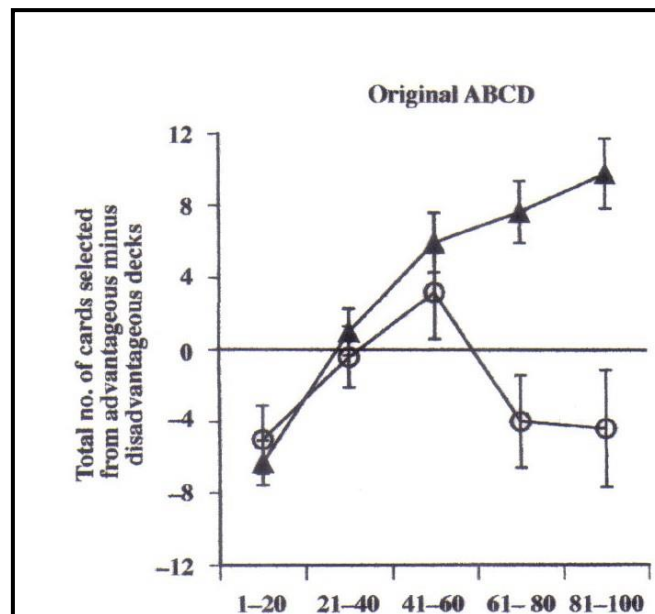


Abbildung 17: Lernkurve der gesunden Vergleichsgruppe (Dreiecke) mit tendenziellem Shift im Spielverlauf zu den „guten“ Karten“. Die Versuchsgruppe mit Läsionen im Bereich des vmPFC (VM-Läsion) - dargestellt am Graph mit den offenen Kreisen - tendierte im Verlauf des Spiels zu den „bösen“ Karten. Auswertung über 5 Blöcke, 20 Karten je Block (X-Achse) und Verhältnis der „guten“ zu den „bösen“ Karten (Y-Achse) (aus Bechara et al. (2000), S. 2195).

2.7.2 Iowa Gambling bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen

Wie bereits ausgeführt, ziehen die Fasern der *mesocorticalen Bahnen*, die ja bei Suchtverhalten eine entscheidende Rolle spielen, bis zum *Präfrontalen Cortex* (PFC), der für höhere kortikale Funktionen, Entscheidungsverhalten und impulsives Verhalten eine gewichtige Rolle spielt. Auch kann bei Suchtkranken davon ausgegangen werden, dass sie insensitiv für zukünftige negative Konsequenzen sind und auch der Trait Impulsivität fällt immer wieder im Zusammenhang mit Suchterkrankungen auf. Nimmt man z. B. die fiktive Fallvignette eines Akademikers, der Alkoholiker ist, so interessieren diesen auch nur die unmittelbaren „positiven“ Effekte des Alkohols, wie z. B. Entspannung, Euphorie, genau wie ein unbewusster Verstärkungseffekt durch eine gekoppelte Dopaminfreisetzung. Die zeitlich verzögerten Effekte körperlicher Schäden sowie von sozialem Abstieg sind dem Suchtkranken zwar oft durchaus klar (vor allem wenn dieser Akademiker vielleicht sogar Arzt ist), scheinen dennoch aber keinen oder nur unzureichenden Effekt auf seine Entscheidungsfindung zu haben. Der Alkoholiker trinkt weiter, trotz der ihm bekannten sich abzeichnenden Gefahren; den Alkoholiker interessiert nur der unmittelbare „positive“ Effekt.

Parallelen zum Verhalten der vmPFC-Patienten beim Iowa Gambling sind deutlich, und so verwundert es auch nicht, dass das Iowa-Gambling in einer Reihe von weiteren Studien mit verschiedenen Suchtkranken durchgeführt wurde; zum Beispiel bei Kokainabhängigen

(Adinoff et al., 2003; Verdejo-Garcia et al., 2007) oder aber bei Glücksspielsucht (Brevers, Bechara, Cleeremans & Noël, 2013; Yan et al., 2014).

So präferierte eine Versuchsgruppe, die Opiode oder Amphetamine missbrauchte, ähnlich wie die vmPFC-Patienten, die schlechten Kartenstapel (A und B), im Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe (Grant, Contoreggi & London, 2000). In einer Studie mit abstinenten Kokainabhängigen fanden Adinoff et al. (2003) jedoch heraus, dass anscheinend Abstinenz dieses Defizit wieder aufhob. Denn in dieser Studie gab es keine Unterschiede zwischen Versuchs- und gesunder Kontrollgruppe; beide Gruppen waren hier beim Spiel gleich gut (Adinoff et al., 2003).

Ähnliche Ergebnisse wie bei den vmPFC-Patienten zeigten sich allerdings bei Heroinabhängigen (Petry et al., 1998; Yan et al., 2014). In einer Stichprobe, bestehend aus 124 heroinabhängigen Männern, fanden Xinyu Li et al. (2013) heraus, dass das schlechtere Abschneiden im IGT nicht mit der Länge der Abstinenz im Zusammenhang stand. Im Gegensatz dazu berichteten Zhang et al. (2011) in ihrer Studie auf der Basis von 370 männlichen heroinabhängigen Versuchspersonen über Unterschiede in der IGT-Performance im Zusammenhang mit der Länge der Abstinenz, welche sie in kurz (3 bis 30 Tage) und lang (3 bis 24 Monate) unterteilten; so erzielten hier die Langzeitabstinenten signifikant bessere Ergebnisse. Die 24 Monate Abstinenten erzielten gleich gute Ergebnisse wie die Gruppe der gesunden Kontrollen. Diese Leistungen der abstinenten Heroinuser verschlechterten sich aber nach der Induktion von Stress, durch den „*Trier Social Stress Test*“, (Zhang et al., 2011). Yamamoto et al. (2017) fanden in ihrer fMRT-Studie heraus, dass Suchtmittelabhängige schlechtere Entscheidungen in der IGT trafen. Zu dieser Studie wurde bereits aufgezeigt, dass Suchtmittelabhängige höhere *BAS-Fun Seeking* Werte aufweisen; es wurde von Yamamoto et al. (2017) zudem durch die fMRT-Bildgebung festgestellt, dass es sowohl bei den gesunden Kontrollen (N=21) als auch bei der suchtmittelabhängigen Versuchsgruppe (N=31) eine positive Korrelation zwischen *BAS Fun Seeking* und der linkshemisphärischen OFC-Aktivität während der Bearbeitung der IGT gab; die Autoren dieser Studie gelangten daher unter anderem zu der Ansicht, dass der linke OFC eine wichtige Rolle bei der Wahl riskanter Entscheidungen spielt.

Wenn wir uns noch einmal die Studie von Petry et al. (1998) genauer anschauen, dann fällt bei den N=34 Probanden auf, dass diese nicht nur weniger Geld gewannen als die gesunde Kontrollgruppe (N=59), sondern dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe lediglich mehr Karten von Stapel B und weniger von Stapel C zogen. Noch interessanter war aber, dass die erhobenen Ergebnisse des *Stanford Time Perception Inventory* (STPI) und des *Future Time Perspective* (FTP) zeigten, dass Heroinabhängige in der Tat zukünftige Ereignisse schlechter einschätzen und planen können, also über einen kleineren Zeithorizont

verfügen (Pertry et al., 1998). Zu einem ähnlichen Ergebnis den Zeithorizont betreffend, kamen seinerzeit schon Manganiello (1978) bei Heroinabhängigen und Smart (1968) bei einer Stichprobe von Alkoholikern. Im direkten Zusammenhang mit dem IGT fand 2002 ein Team um Bechara et al. bei einer Subgruppe von Abhängigkeitserkrankten ebenfalls einen eingeschränkten Zeithorizont.

Die Arbeitsgruppe von Mazas, Finn und Steinmetz (2000) setzte das Iowa Gambling bei Alkoholikern ein; wobei sie herausfanden, dass die antisozialen Alkoholiker höhere unmittelbare Gewinne präferierten. Es wurden zudem die antisozialen (ASP) und die nicht antisozialen Alkoholiker in ihren Persönlichkeitseigenschaften miteinander verglichen, da ASP im Zusammenhang mit früh einsetzender Alkoholsucht steht (vor dem 21. Lebensjahr). Unter dem Terminus *Antisocial Personality* (nach DSM IV,) finden sich auch Eigenschaften analog zur Impulsivität, dem *Novelty Seeking* und einer geringeren *Harm Avoidance*.

Mazas et al. (2000) hatten drei Versuchsgruppen: 13 Personen, die Alkoholiker mit ASP waren, 14 Alkoholiker ohne ASP sowie acht Personen mit ASP, welche aber keine Alkoholiker waren. Entgegen den Ergebnissen von Bechara et al. (2000) waren in der Mazas et al. (2000) Studie lediglich die Antisozialen, unabhängig davon, ob sie Alkoholiker waren oder nicht, schlechter beim Iowa-Gambling; alle Gruppen tendierten trotzdem im Verlauf des Spiels zu den vorteilhaften Karten. Mazas et al. (2000) stellten fest, dass ASP, nach Kontrolle der Alkoholsucht, der Hauptprädiktor mit 10 % Varianzaufklärung für das Abschneiden in der Iowa-Gambling-Task (IGT) waren. Allerdings zeigte die Tendenz der ASP'ler zu den unvorteilhaften Karten einen Zusammenhang mit einer größeren Trinkmenge und einem niedrigeren IQ (Shipley-Test). Der Gesamtzusammenhang zwischen IQ und dem Abschneiden in der IGT lag in der Mazas et al. Studie bei $r=.32$.

An diesen Beispielen wird vor allem noch einmal der Aspekt der Impulsivität deutlich; denn der Suchtkranke handelt impulsiv, indem er unfähig ist, verzögerte Belohnungen zu realisieren, obwohl ihm die Möglichkeit, diese verzögerten Belohnungen in naher Zukunft doch noch zu erhalten ja durchaus bewusst ist!

Im Jahre 2004 veröffentlichten Fein et al. eine Studie, bei der langzeit- abstinente Alkoholiker (N=44), genau wie gesunde Kontrollen (N=58) eine Iowa-Gambling Variante bearbeiten mussten; wobei hier die Tatsache, dass ein Deck 60 anstelle von 40 Karten beinhaltete, der einzige Unterschied zur Original Version war. Auch hier generierten die abstinenten Alkoholiker die schlechteren Leistungen, da sie bei der Iowa-Gambling-Task ganz offensichtlich schlechte Entscheidungen getroffen hatten (Fein et al., 2004). Die durchschnittliche Abstinenzdauer betrug in dieser Gruppe 6,6 Jahre. Darüber hinaus ergab diese Studie eine signifikante Korrelation zwischen *Taskperformance* und *Socialisation Scores*, was konkret bedeutet, dass antisoziale Tendenzen, ähnlich wie in der Mazas Studie, zu

schlechteren Spielergebnissen führten (Fein et al., 2004). Hinsichtlich der Gesamttrinkdauer in Jahren und den Spitzenmengen beim Alkoholkonsum wurde eine negative Korrelation mit der *Taskperformance* gefunden, wobei dieses Ergebnis hinsichtlich des Spitzenkonsums auch unter Herauspartialisierung des Alters Bestand hatte; Frauen hatten in dieser Studie, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, die besseren Spielergebnisse (Fein et al., 2004).

Ein Review von Kovács, Richman, Janka, Maraz und Andó (2017), welches zunächst 1198 Studien zum Thema IGT und Alkohol-/Spielsucht sichtete, von denen 17 Studien in eine Metaanalyse inkludiert werden konnten, zeigte eine beeinträchtigte IGT-Leistung, sowohl bei alkoholsüchtigen Patienten (N=500; $d=-0.581$, CI: $-89.5 < \delta < -26.6$ %) als auch bei ein noch größeres Defizit bei Spielsuchtpatienten (N=292; $d=-1.034$, CI: $-156.1 < \delta < 50.7$ %).

2.7.3 Dopamin, Cortisol und ihr Einfluss auf die IGT

In einer Studie von Sevy et al. (2006) wurde ein Zusammenhang zwischen dopaminergem Aktivität und dem *emotion based decision making*, wie es die IGT misst, untersucht. Dabei wurde vermutet, dass eine niedrigere dopaminerge Aktivität zu einem schlechteren Abschneiden in der IGT führt. Sevy et al. (2006) gaben in ihrer Studie eine Branched-Chain-Amino-Acid (BCAA)-Supplement bestehend aus den Aminosäuren Valine, Isoleucine und Leucine im Verhältnis 3:3:4 (18 g, 18 g und 24 g) an Versuchspersonen, was dazu führte, dass deren Prolaktinspiegel anstieg. Bzgl. des Prolaktins gibt es eine bekannte negative Wechselwirkung mit Dopamin (DA), so dass auch Sevy und Kollegen davon ausgingen, dass die Gabe des BCAA den DA-Spiegel senkte. Es wurde darüber hinaus herausgefunden, dass Personen unter Einfluss dieses Supplements schlechtere Leistungen im IGT erzielten; andere kognitive Funktionen waren durch die DA-senkende Substanz unbeeinflusst, so dass die Autoren vermuteten, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei der Modulation zeitlicher Ereignisse, wie z. B. vergangene und zukünftige Gewinne spielt (Sevy et al., 2006). Unterstützt wurde diese Vermutung durch Tierversuche, die zeigten, dass eine durch Amphetamingabe erhöhte dopaminerge Aktivität dazu führte, dass die Valenz von verzögerten Belohnungen, im Vergleich zu direkten Belohnungen, anstieg (Cardinal, Robbins & Everitt, 2000); ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei Untersuchungen beim Menschen (Wit, Enggasser & Richards, 2002). Es scheint, dass, je höher die dopaminerge Aktivität ist, desto größer ist auch der zeitliche (Planungs-)Horizont. Wie bereits erwähnt, leiden Parkinsonpatienten unter einem Dopaminmangel. Welche Auswirkungen dies auf das Abschneiden in der IGT hat, wurde in zahlreichen Studien untersucht und in einer Metaanalyse von Evens, Hoefler, Biber und Lueken im Jahr 2016 zusammengefasst; von 211 gefundenen Studien inkludierten die Autoren 25. Es zeigte sich, dass Parkinsonpatienten, obwohl sie medikamentös behandelt waren,

schlechter in der IGT abschnitten; eine DA-Überdosierung konnte dabei ausgeschlossen werden (Evens et al., 2016).

Darüber hinaus wurde eine entscheidende Rolle von Stress auf die Entscheidungsfindung bei gesunden Teilnehmern und Patienten mittels der IGT untermauert. S. D. Preston, Buchanan, Stansfield und Bechara (2007) berichteten, dass gesunde Probanden, die in Erwartung einer *Public Speaking-Aufgabe* massiv gestresst wurden, länger brauchten, um herauszufinden, welche Deckauswahl zu günstigeren Ergebnissen in der IGT führt; darüber hinaus wurden erste Hinweise auf unterschiedliche Auswirkungen von Stress bei Männern und Frauen gefunden, wobei Frauen mehr vorteilhaftere Kartenstapel wählten. Crespo et al. (2014) beobachteten eine Beeinträchtigung der Entscheidungsfindung bei Patienten mit medizinisch behandeltem und geheiltem Cushing-Syndrom, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (das Cushing-Syndrom ist gekennzeichnet durch Hypercortisolismus). Diese Patienten wählten eine geringere Anzahl sicherer Karten und hatten auch mehr Schwierigkeiten, die korrekten Gewinne und Verluste für jedes Kartendeck zu ermitteln (Crespo et al., 2014).

Eine psychoneuroendokrinologische Studie zur Messung des Speichelcortisols ließ einen negativen Zusammenhang zwischen den stressinduzierten Cortisolwerten und der anschließenden Leistung in der IGT bei männlichen Probanden erkennen (van den Bos, Harteveld & Stoop, 2009). Im Gegensatz dazu war die Leistung von Frauen zunächst etwas besser, während sie bei sehr hohen Cortisolwerten sank. Auch Wemm und Wulfert (2017) berichteten, dass Teilnehmer unter Stressbedingungen weniger vorteilhafte Entscheidungen in der IGT trafen. Obwohl die Herzfrequenzerhöhungen bei Männern in einem linearen Zusammenhang mit dem Ziehen riskanter Karten in der IGT standen, war bei Frauen eine solche lineare Beziehung nicht zu beobachten (Wemm & Wulfert, 2017). Dennoch liegt der Schluss nahe, dass auch Frauen durch hohe Cortisollevel schlechtere IGT-Leistungen erzielen; genau dies wurde auch an einer nur mit Frauen durchgeführten Untersuchung festgestellt (Santos-Ruiz et al., 2012). In einer elaborierten Studie von Witbracht, Laugero, van Loan, Adams und Keim (2012) wurden in einer Klinik, in der Übergewicht behandelt wurde, zu verschiedenen Zeitpunkten Cortisolproben genommen, zum Beispiel nach dem Aufstehen oder vor und nach den Mahlzeiten. Nach der 12-wöchigen Diätintervention wurden die Frauen gebeten, die Iowa-Gambling Task zu bearbeiten. Höhere Tagesdurchschnittsspiegel an Cortisol führten bei den untersuchten Frauen zu einer signifikant schlechteren Leistung in der IGT ($r=-0.367$; $p>0.02$); höhere Cortisolspiegel führten im Übrigen zu einer höheren Energie- und Fettaufnahme bei den Mahlzeiten über den Gesamtbehandlungszeitraum (Witbracht et al., 2012). 2015 unterteilten Verdejo-Garcia et al. in ihrer Studie die teilnehmenden Jugendlichen in Normal- versus Übergewichtige. Es zeigte sich hier, dass die Jugendlichen mit Übergewicht höhere Cortisolreaktionen nach dem *Trier-Social-Stress - Test* (TSST)

aufwiesen als die Normalgewichtigen; beide Gruppen zeigten nach dem TSST signifikant schlechtere Leistungen in der IGT (Verdejo-Garcia et al., 2015).

Diese Studien belegen die starke Auswirkung der HPA-Achse auf die IGT-Leistung, die eventuell durch geschlechtsspezifische Einflüsse moderiert wird.

2.7.4 Auswirkungen von Impulsivität Persönlichkeitseigenschaften auf den IGT-Spielverlauf

Vielmehr als die Abhängigkeit von diversen Drogen, scheint Impulsivität das Abschneiden im Iowa-Gambling zu beeinflussen, wie bereits oben angeschnitten. Dabei wird auch der Terminus „Impulsivität“ in den verschiedenen Persönlichkeitstheorien leicht akzentuiert verwendet. Zermatten, van der Linden, d’Acromont, Jermann und Bechara (2005) verwendeten in ihrer Studie daher den multifaktoriellen Impulsivitätsterminus von Whiteside und Lynman (2001). Diese unterteilen Impulsivität in die Komponenten *Urgency* als eine Art starkes Impulsempfinden, *Premeditation*, was einem Reflektieren der möglichen Konsequenzen eines Handelns entspricht, sowie *Preseverance*, dem konzentrierten Beibehalten einer Aufgabe und dem schon bekannten *Sensation Seeking*, also der Offenheit für neue Erfahrungen und dem Genießen aufregender Aktivitäten.

Bei Zermatten et al. (2005) zeigten von insgesamt 30 Versuchspersonen nur Personen mit einer geringen Punktzahl in *Lack of Premeditation* ein langsames Lernverhalten, schließlich die guten Karten zu wählen. Im Rahmen der verschiedenen Facetten von Impulsivität scheint daher die eingeschränkte Fähigkeit, die Konsequenzen seines Handelns zu erkennen, zumindest bei gesunden Versuchspersonen, hauptsächlich für die Kartenwahl des Spiels von Bedeutung zu sein. Tomassini et al. (2012) fanden zudem heraus, dass die schlechteren Leistungen von Alkoholikern in der IGT mit dem *Novelty Seeking* ($r=-0.46$, $p<0.05$) und *Reward Dependence* ($r=-0.50$, $p<0.005$) assoziiert war. In einer gesunden Versuchsgruppe konnten, zu dem inhaltlich mit dem NS Verwandten *BAS-Fun Seeking*, mittels Clusteranalyse herausgefunden werden, dass die Personen mit den höchsten BAS-FS Werten am schlechtesten in der IGT abschnitten (Suhr & Tsanadis, 2007).

Es zeigte sich bereits im Kapitel über den vmPFC, dass Impulsivität und Einschränkungen im planvollen, zukunftsorientierten Verhalten ein Kernsymptom bei vmPFC-Schäden sind. Es liegt daher nach der Aggregation der Befunde dieses Kapitels der Schluss nahe, dass Abhängigkeitserkrankte Defizite darin haben, vorteilhafte Entscheidungen zu treffen (Xinyu Li et al., 2013) und dass Impulsivität und nonadaptive Verhalten typisch bei den Substanzabhängigen sind (Tomassini et al., 2012). Das IGT ist daher für uns ein ideales Messinstrument.

2.7.5 Anatomische Zusammenhänge zur IGT

Wie bereits berichtet, fand die Iowa Gambling Task (IGT) ursprünglich bei Patienten mit Frontalhirnläsionen seine Anwendung. Bei den frühen Studien zur IGT wurde vermutet, dass die neuronalen Strukturen des *Präfrontalen Cortex*, des *Ventromedialen Präfrontalen Cortex* sowie des *Orbitofrontalen Cortex* hauptverantwortlich für das Abschneiden im Spiel sind (Bechara et al., 1994; Bechara, Damasio, Damasio & Lee, 1999; Bechara et al., 2000).

In der bereits erwähnten Studie von Adinoff et al. (2003) wurden Kokainabhängige und gesunde Kontrollen zudem beim Bearbeiten der Iowa Gambling Task in einem „*Single-Emission-Photonen-Tomograph*“, kurz SPECT, beobachtet. Hier zeigte sich, dass bei abstinenten Kokainabhängigen der Blutfluss im *Orbitofrontalen Cortex* geringer war als bei den gesunden Kontrollen. Involviert beim Gambling waren dabei das *Anteriore Cingulum* und der *Dorsolaterale Präfrontale Cortex (dlPFC)*. Es wurde zudem untersucht, welche anderen Areale bei der Entscheidungsfindung im Iowa-Gambling eine Rolle spielen. Bereits frühere Untersuchungen stellten fest, dass hierbei auch die *Amygdala* eine Rolle spielt; denn auch Patienten mit Amygdalaläsionen schnitten beim Spiel schlechter ab (Bechara et al., 1999). Inzwischen zeigen fMRT Studien sehr präzise die involvierten Hirnareale, (z. B. X. Li, Lu, D'Argembeau, Ng und Bechara (2010)); u. a., der dlPFC, der vmPFC, das *Ventrale Striatum* und der *Anteriore-Cinguläre-Cortex (ACC)* waren hier im Rahmen der Bearbeitung bei gesunden Probanden beteiligt. Transkraniale Stimulation des dlPFC führte dementsprechend zu besseren Ergebnissen im IGT (Soyata et al., 2018).

2.8 Gene und Verhalten

Nach dem bereits die evolutionsbiologische Komponente der HPA- Achse, aber auch die historisch lange Nutzung der Stoffklassen der Opioide und des Alkohols beim Menschen aufgezeigt wurden, soll abschließend zur theoretischen Herleitung dieser Arbeit auf die genetische Komponente der Abhängigkeitserkrankungen eingegangen werden.

Es gibt für die starke Heritabilität von Persönlichkeitseigenschaften schon lange eine gute wissenschaftliche Unterstützung. Um die Varianz in einem Merkmal (Phänotyp) in genetische und umweltbedingte Einflüsse zu zerlegen, bedient man sich quantitativ genetischer Methoden. Die Methode der Wahl sind hier Zwillingsstudien, die meist die Ähnlichkeit von ein- und zweieiigen Zwillingen vergleichen. Aber auch Adoptionsstudien kommen zum Einsatz. So berichtete Burks (1928) erstmals über Erbe-Umwelt-Einflüsse bezüglich der Intelligenz zwischen leiblichen Eltern und ihren zur Adoption freigegebenen Kindern (Burks, 1928, zitiert

nach Amelang & Bartussek, 2001). Burks hatte seinerzeit die Intelligenzwerte der von ihm untersuchten 178 adoptierten Kindern mit denen ihrer Adoptiveltern ($r=.20$) korreliert; diese Werte verglich sie anschließend mit einer parallelisierten Kontrollgruppe von Kindern ($N=105$), welche bei ihren leiblichen Eltern aufwuchsen ($r=.52$). Die signifikante Differenz zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten gaben einen Hinweis darauf, dass dort, wo Erbe-Umwelt-Einflüsse zusammenspielten, die Ähnlichkeiten des Intelligenzquotienten höher waren als dort, wo die Umweltfaktoren alleine wirkten (Burks, 1928, zitiert nach Amelang & Bartussek, 2001). Eine bessere Methode, den Faktor „Erbe“ (h^2) näher zu erforschen, ist es nun, eineiige Zwillinge zu untersuchen, die durch Adoption getrennt aufgewachsen sind. Diese Vorgehensweise erlaubt nämlich eine einfache Unterscheidung zwischen Erb- und Umwelteinflüssen, da man davon ausgeht, dass die Umwelten unkorreliert sind und alle Ähnlichkeiten (gemessen durch intra-class Korrelationen) auf genetischen Einflüssen beruhen. Tellegen et al. waren dann auch 1988 die ersten, die sich diese Methode zu Nutze machten und eine Heritabilität von 50 bis 60 % von Persönlichkeitseigenschaften feststellten. Bouchard, Lykken, McGue, Segal und Tellegen (1990) konnten nicht nur diese Ergebnisse bezüglich der Persönlichkeitseigenschaften bestätigen, sie fanden darüber hinaus bei Betrachtung von Intelligenz eine Heritabilität von 70 % Prozent. Dabei lagen dieser Studie die Daten von mehr als 56 monozygoten Zwillingspaaren vor, die getrennt aufgewachsen waren und pro Phänotyp immer mindestens zwei Tests bearbeiteten. Bezüglich der Erblichkeit von Abhängigkeitserkrankungen gab es daraufhin einige Studien, die z. B. die Heritabilität von Drogenproblemen und antisozialem Verhalten bestätigten (Grove et al., 1990); van den Bree, Johnson, Neale und Pickens fanden (1998) Erblichkeitsraten zu einzelnen Substanzklassen, die bei Männern stärker ausgeprägt waren, wie in Abbildung 18 dargestellt. Es ist allerdings zu beachten, dass es sich hier um eine – in den „früheren Tagen“ dieses Forschungszweiges nicht ungewöhnlich – kleine Stichprobe von 56 monozygoten Männern (MZM), 66 dizygoten Männern (DZM), 38 monozygoten Frauen (MZF) und 28 dizygoten Frauenpaaren (DZF) handelt, was dann bei Betrachtung der einzelnen Substanzen zu Zellenbestzungen von 4 bis 20 Probanden führt.

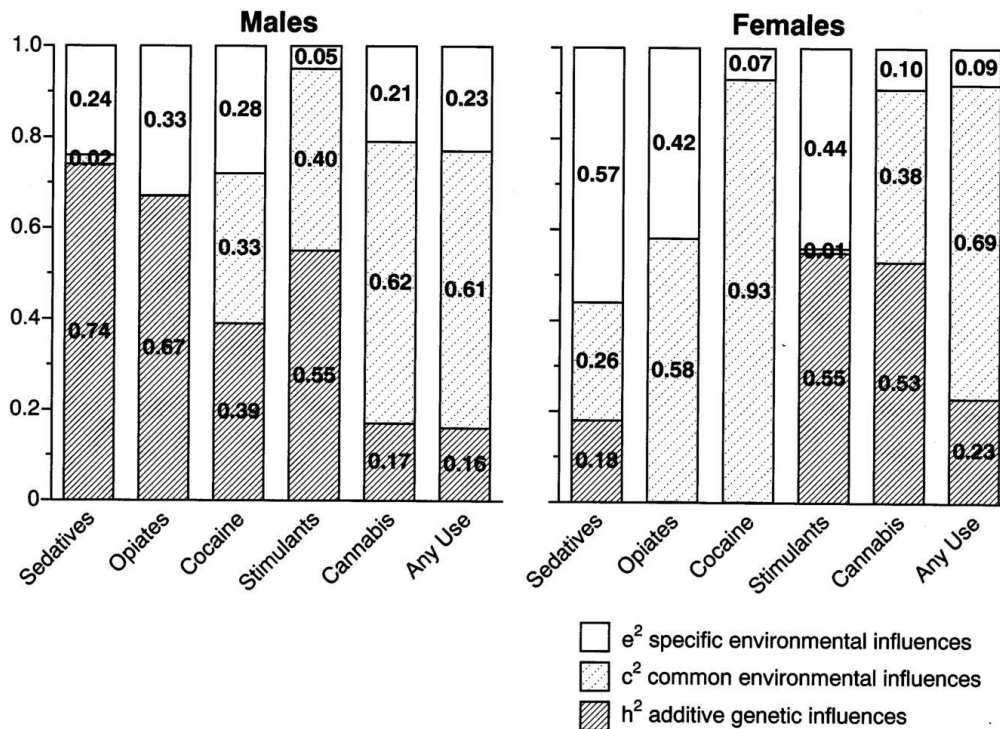


Abbildung 18: Erbe-Umwelt Schätzungen bzgl. verschiedener Substanzklassen. H^2 stellt damit den Anteil der „Erblichkeit“ am Phänotyp dar. (van den Bree, Johnson, E.O., Neale, & Pickens R.W., 1998, S. 236) Der genetische Anteil, h^2 bei den Opioidkonsumenten, die einen abhängigen oder schädlichen Konsum betrieben, sind mit 0.67 (Männer) und 0.58 (Frauen) bei angegeben.

Es setzte sich, auf Basis der damaligen Forschung, rasch durch, dass der Erbe-Umwelt-Effekt jeweils bei ca. 50/50 % liege, dass das h^2 vermutlich sogar größer sei, da Messfehler dem Umweltanteil zugeordnet werden müssten. Bezüglich der Alkoholabhängigkeit fassten Walters (2002) in einer Metaanalyse den ihnen bis dahin bekannten Forschungsstand zusammen und konstatierten, dass sie bezüglich der Heritabilität des Alkoholmissbrauchs, in den von ihnen untersuchten 50 Studien, lediglich eine Effektstärke von .12 fanden (entspricht einem h^2 von ca. 20 bis 26 %); wurden Studien betrachtet, die lediglich männliche Probanden einbezogen hatten, erhöhte sich die Effektstärke auf 0.18 (entspricht einem h^2 von 30 bis 36 %). Es ist dabei zu beachten, dass Alkoholmissbrauch ein breiteres Spektrum beinhaltet als Alkoholabhängigkeit, wobei Missbrauch oder schädlicher Konsum (ICD F10.1) in einem Kontinuum von - mildem über exzessiven, bis schädlichem Konsum - eine weniger starke pathologische Ausprägung darstellt als die Abhängigkeit (F10.2.). Die Stärke der Metaanalyse von Walters (2002) ist, dass hier 50 Studien eruiert worden waren; als eindeutige Schwäche muss aber der Umstand angesehen werden, dass diese Studien nicht nur eine unterschiedliche Güte aufweisen, was insbesondere die Anzahl der Probanden betrifft, sondern dass bei diesen Studien die Ermittlung der genetischen Komponente in keinem Fall

auf Basis von Zwillingsadoptionsstudien erfolgte, sondern auf Basis von Verwandten ersten, in einigen Studien gar zweiten Grades ermittelt worden war.

Agrawal et al. (2012) ermittelten in ihrem Review, welches Studien mit meist großen Stichproben beinhaltet, regelhaft aber Zwillingsstudien sichtete, h^2 -Raten von 33 bis 71 % für die Nikotinabhängigkeit, 48 bis 66 % für die Alkoholabhängigkeit, 51 bis 59 % für die Cannabisabhängigkeit (Metanalyse), 42 bis 49 % für die Kokainabhängigkeit, 49 % für die Spielsucht und 23 bis 54 % für die Opioidabhängigkeit (zwei Studien); im Überblick in Tabelle 2 dargestellt. Bezüglich der Opioidabhängigkeit zitierten auch Crist, Reiner und Berrettini (2018) in ihrem Review lediglich die beiden bereits von Agrawal (2012) aufgenommenen Studien von Kendler (2000) und Tsuang (1998).

Tabelle 2: Nach dem Review von (Agrawal et al., 2012).

Substanz	Heritabilität	Anmerkung
Nikotinabhängigkeit	33–71 %	
Alkoholabhängigkeit	48–66 %	
Cannabisabhängigkeit	51–59 %	Metanalyse
Kokainabhängigkeit	42–49 %	
Spielsucht	49 %	
Opioidabhängigkeit	23–54%	Lediglich 2 geeignete Studien, nur Männer

Die Feststellung, dass mindestens ca. 50 % der Persönlichkeitseigenschaften oder auch der Intelligenz (Plomin, Owen & McGuffin, 1994) sowie psychopathologische Eigenschaften wie Abhängigkeitserkrankungen „vererbt“ werden, sind rein deskriptive Erkenntnisse; sie verraten uns noch nicht, welche Gene genau hier eine Rolle spielen. Die Erkenntnis, welche Gene oder Polymorphismen - zum Beispiel für eine pathologische Störung wie den Abhängigkeitserkrankungen - verantwortlich sind, ist aber bedeutend, um eine Krankheit besser zu verstehen oder gegebenenfalls eine Therapie zu optimieren.

Die genauere Entschlüsselung von Polymorphismen des serotonergen Systems haben es zum Beispiel möglich gemacht, dass Medikamenten-Treatment bei Depressiven, die sich auf Grund verschiedener Polymorphismen unterscheiden und dementsprechend auf einige Medikamente besser ansprechen, zu optimieren und ganz entscheidend dazu beigetragen, deren Lebensqualität zu erhöhen (z. B. Serretti, Benedetti, Zanardi & Smeraldi, 2005); dieser Ansatz

hat darüber hinaus z. B. ebenfalls zu einer Verbesserung der Nikotinsubstitutionstherapie geführt (Belsky & Pluess, 2009).

2.8.1 Technische Auswertungshilfsmittel: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) & Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI) - Time-of-Flight (TOF)-Verfahren

Wir nutzen für unsere genetischen Auswertungen zwei Verfahren; eines davon war die PCR. Die PCR ist ein wichtiges und zugleich starkes Instrument zur Detektion von Allelvarianten an polymorphen Genregionen (Polymorphismen). Seit ihrer Etablierung im Jahre 1985 hat sie die genetische Forschung quasi revolutioniert, da sie eine sehr ökonomische Methode darstellt, mittels selektiver Amplifikation genetische Polymorphismen zu entdecken. Moderne Geräte können Milliarden von Kopien (Amplifikate) einer bestimmten DNA-Sequenz erstellen, die es möglich machen, ein Signal zu erzeugen, welches stark genug ist, einzelne Genotypen mit einer perfekten Reliabilität zu detektieren.

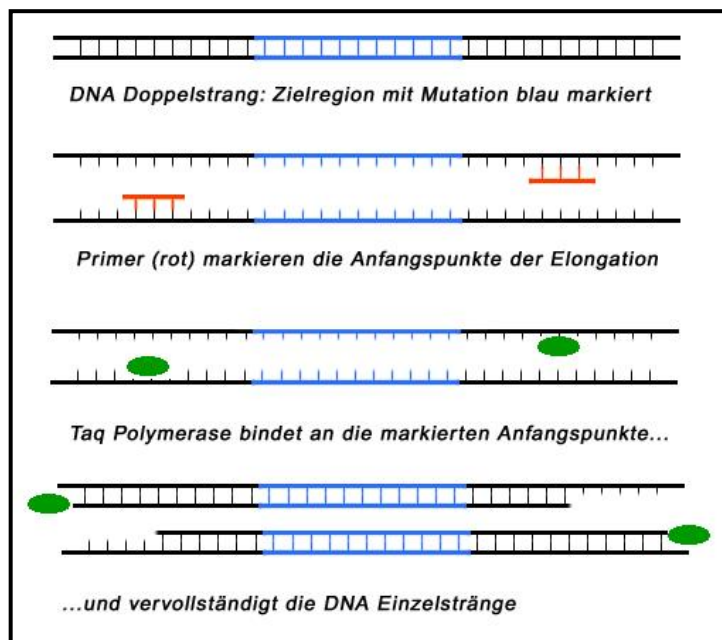


Abbildung 19: „Funktionsprinzip“ der PCR: Zunächst wird der DNA-Doppelstrang durch Erhitzung in zwei Einzelstränge zerlegt. (Die „mutierte“ Sequenz ist hier blau gekennzeichnet). Anschließend markieren Primer die „mutierte“ Sequenz, so dass die Polymerase sich an diesen Stellen beginnend anheften kann und nun die Einzelstränge wieder komplettiert. Man erhält so pro Zyklus 2^n Amplifikate (Martin Reuter, Felten & Montag, 2016).

(Einen ausführlichen Überblick zur PCR bietet z. B. Erlich & Arnheim, 1992 und Martin Reuter et al., 2016).

Zusätzlich wurde das MALDI-TOF-Massenspektrometrie-Verfahren genutzt. Dieses Verfahren wurde lt. Jurinke, Paul Oeth und van den Boom (2004) von Karas und Hillenkamp 1988 beschrieben. Es können mittels MALDI-TOF die verschiedensten Biomoleküle effizient

untersucht werden, auch die für diese Arbeit wichtigen SNP-Analysen wurden mittels MALDI-TOF möglich.

2.9 Hypothesen

In der vorgelegten Arbeit wurden schließlich zwei Studien durchgeführt. In der zentralen Fragestellung standen zunächst Opioidabhängige im Fokus, was zum Titel des Opus Magnum und Gesamtprojekts führte: „Molekulargenetische und behaviorale Grundlagen der Opioidabhängigkeit“. Mit dem Anspruch, die gefundenen Ergebnisse bei anderen Abhängigkeitserkrankungen zu verifizieren und mögliche Extrapolationen zu realisieren, wurden in einem zweiten Studienabschnitt alkoholabhängige Versuchspersonen rekrutiert. Es wird im Folgenden daher von Studie I (Opioidabhängige) und Studie II (Alkoholiker) gesprochen.

2.9.1 Hypothesenkomplex 1: Unterschiede in der IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Versuchsgruppe

Es wurde dargelegt, dass bei Suchterkrankungen, insbesondere bei der Opioidsucht, der PFC eine entscheidende Rolle spielt, denn die mesocorticale dopaminerge Bahn projiziert direkt in den *Präfrontalen Cortex* (z. B. Birbaumer & Schmidt, 1996); alle Suchtmittel führen zu einem Anstieg von Dopamin und damit auch zu einer Beeinflussung des PFC (Crowley & Kash, 2015; Gerrits et al., 2002; S. W. Johnson & North, 1992; Lüscher & Ungless, 2006; Nestler, 2005). Zahlreiche Studien und Reviews zeigen eine hohe Dichte von μ - *Opioid-Rezeptoren* im OFC (Baldo, 2016; Castro & Berridge, 2017).

Viele Autoren gehen bei Suchterkrankungen von einer generellen Frontalhirnpathologie aus (z. B. Koob & Volkow, 2010; Moselhy et al., 2001), meist im Sinne einer „Frontalhirn–Unterfunktion“, was in einigen Studien auch bildgebend an geringerem PFC-Volumen gezeigt werden konnte (Nakamura-Palacios et al., 2014). Eine Volumenverringerung konnte auch bei einer Gruppe Codein-Sirup–Abhängiger im vmPFC gezeigt werden, die ebenfalls erhöhte Impulsivitätswerte aufwiesen (Qiu et al., 2014). Es ist allgemein bekannt, dass Suchterkrankungen mit einer erhöhten Impulsivität einhergehen (Hamilton et al., 2012; J. Schultz et al., 2019; Tomassini et al., 2012).

Es kann weiterhin als gesichert gelten, dass Opioide zudem die Cortisolausschüttung unter Stress dämpfen (Bershad et al., 2015; Groh et al., 2017). Umgekehrt führt ein Anstieg von

Stress zu Craving bis hin zu Rückfällen, was sich im Tierversuch mit einer Wiederaufnahme nach Abstinenz (Rückfällen) und/oder einer Erhöhung des Opioidkonsums zeigt (Edwards et al., 2012; Goeders & Guerin, 1996; Shaham et al., 1998; Shalev et al., 2006).

Ein etabliertes Verfahren, welches auf Schädigungen des PFC, insbesondere des vmPFC reagiert, ist die IOWA Gambling Task (Bechara et al., 1994). Empirische Befunde zeigen, dass u. a. opioidabhängige Menschen schlechtere IGT Leistungen erbringen (Xinyu Li et al., 2013; Petry et al., 1998; Yamamoto et al., 2017; Yan et al., 2014), diese Ergebnisse sind auch von Alkoholikern bekannt (Fein et al., 2004; Mazas et al., 2000). Untersuchungen konnten auch zeigen, dass ein erhöhtes Stresslevel, was sich zum Teil auch mittels erhöhten Cortisolwerten nachweisen lässt, die Performance in der IGT signifikant verschlechterte (Crespo et al., 2014; K. L. Preston & Epstein, 2011; Wemm & Wulfert, 2017; Witbracht et al., 2012). Wir haben mit der IGT also ein Messinstrument, was auf die o. g. Faktoren reagiert. Gleichzeitig wissen wir, dass Sucht zum Teil erblich bedingt ist (Agrawal et al., 2012), aber auch eine multifaktorielle Pathogenese aufweist. Neben genetischen Aspekten des Dopamins, Serotonin – und Opioid-Systems sollten daher auch insbesondere Gene des „Stresssystems“ in diesem multifaktoriellen Prozess involviert sein. Darüber hinaus zeigten sich dosisabhängige Auswirkungen von kumulativen Stressoren auf das Suchtrisiko unabhängig von Ethnie und Geschlecht (Sinha, 2008). Empirische Arbeiten hierzu wurden im Theorieteil dieser Arbeit in der Breite berichtet.

Hypothesen zum Hypothesenkomplex 1:

- H 1.1** Studie I: Wir vermuten, dass die Gruppe der Opioidabhängigen eine geringere Gesamtpunktzahl als die Kontrollgruppe in der IGT erreicht.
- H 1.2** Studie II: Wir vermuten, dass die Gruppe der Alkoholiker eine geringere Gesamtpunktzahl als die Kontrollgruppe in der IGT erreicht.
- H 1.3** Die Gesamtpunktzahl der Opioidabhängigen und Alkoholiker unterscheiden sich nicht signifikant. (Anmerkung: Die Nullhypothese kann man zwar nicht bestätigen, dennoch vermuten wir inferenzstatistisch keine signifikanten Gruppenunterschiede).
- H 1.4** Studie I: Die „Lernkurve“ in der IGT ist bei Opioidabhängigen „schlechter“ als die der gesunden Kontrollen.
- H 1.5** Studie II: Die „Lernkurve“ in der IGT ist bei Alkoholiker „schlechter“ als die der gesunden Kontrollen.

H 1.6 Die „Lernkurven“ von Alkoholikern und Opioidabhängigen unterscheiden sich nicht signifikant. (Anmerkung: Die Nullhypothese kann man zwar nicht bestätigen, dennoch vermuten wir inferenzstatistisch keine signifikanten Gruppenunterschiede).

2.9.2 Hypothesenkomplex 2: Genetische Effekte auf die IGT-Lernkurve

In der vorgelegten Dissertationsschrift wurden im zweiten Hypothesenkomplex sechs SNPs des CRH-Gens untersucht (rs6999780, rs7816410, rs3176921, rs1870393, rs1814583, rs11996294). Trotz dünner Quellenlage konnten zumindest Smoller et al. (2003) Verbindungen zwischen einem dinukleotid repeat Marker 23.4 kb 3' des CRH Gens und *Behavioral Inhibition* (BI = Responsivität auf ungewohnte Situationen, ein Endophänotyp von Angsterkrankungen) an einer Stichprobe von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren finden. Es wurde weiterhin festgestellt, dass dieser Marker mit drei CRH SNPs sich in einem *Linkage Disequilibrium* befindet, welches den rs1870393 beinhaltet. Im Jahr 2005 fanden Smoller et al. eine direkte Beziehung zwischen rs1870393 und BI. Obwohl diese Studien sich nicht direkt auf Sucht beziehen, ist es allgemein bekannt, dass BI und andere angstassoziierte Persönlichkeitstraits in Verbindung mit Abhängigkeitserkrankungen stehen (Atkinson, 2018; Karsinti et al., 2016; Somkuwar et al., 2018); o. g. Projektionen des Stresssystems in die Amygdala mögen dabei eine neuronale Grundlage sein. Darüber hinaus gibt es in zahlreichen Tierstudien Belege für eine Verbindungen zwischen BI und angstbezogenem *Freezing* (Goldsmith & Lemery, 2000; Kalin, Larson et al., 1998; Kalin, Shelton et al., 1998; Takahashi, 1996); weitere relevante Assoziationen wurden im Kapitel Stress geschildert.

Wie in Kapitel 2.7.3 ausführlich berichtet, gibt es Zusammenhänge von stressinduzierten Cortisolwerten und der Bearbeitung und Spielleistung in der IGT (Crespo et al., 2014; S. D. Preston et al., 2007; Santos-Ruiz et al., 2012; van den Bos et al., 2009; Verdejo-Garcia et al., 2015; Wemm & Wulfert, 2017; Witbracht et al., 2012).

Hypothesen zum Hypothesenkomplex 2: Auswirkungen von SNPs des CRH auf die IGT-Leistung:

H 2.1 Wir vermuten Assoziationen zwischen den SNPs des CRH-Gens und den Leistungen in der IGT. Bei den Opioidabhängigen (Studie I) haben SNPs des CRH-Gens eine Auswirkung auf die Lernkurve, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

H 2.2 Wir vermuten Assoziationen zwischen den SNPs des CRH-Gens und den Leistungen in der IGT. Bei den Alkoholabhängigen (Studie II) haben SNPs des CRH-Gens eine

Auswirkung auf die Lernkurve, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (Anmerkung: Es werden nur die SNPs getestet, die in Studie I einen Effekt hatten).

2.9.3 Hypothesenkomplex 3: Hypothesen zu Unterschieden in den Persönlichkeitsausprägungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Wie bereits ausführlich berichtet, geht Cloninger beim Alkoholismus von zwei Typen aus. Typ 1, gekennzeichnet durch niedrige Werte beim *Novelty Seeking* und hoher *Harm Avoidance* sowie hoher *Reward Dependence*; Typ 2 soll demnach durch hohe *Novelty Seeking*, aber niedrigere Werte bei *Harm Avoidance* (HA) und *Reward Dependence* (RD) gekennzeichnet sein (Cloninger, 1987). Auch wenn die Typisierungen nicht konsistent von anderen Forschungsgruppen repliziert werden konnten, zeigten sich häufig signifikante Unterschiede in den Ausprägungen der TCI-Skalen. So fanden Weijers et al. (1999) bei Alkoholikern auf Subskalenebene erhöhte Werte bei *Self Directedness 3* und *Reward Dependence 1*. Basiaux et al. (2001) fanden unter anderem bei Alkoholikern höhere Punktzahlen beim Trait *Novelty Seeking* im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei Le Bon et al. (2004) punkteten auf der Gesamtskala NS sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige höher als die Kontrollgruppe, auf der Skala HA hatten sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige signifikant höhere Werte, bei der Skala SD signifikant niedrigere Werte als die gesunde Kontrollgruppe; bei der Subskala SD1 „unzuverlässig vs. zuverlässig“ hatten Alkoholiker die niedrigsten Werte, die Opioidabhängigen die zweitniedrigsten Werte, und die gesunden Kontrollen die höchsten Werte; alle drei Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander (Le Bon et al., 2004). Bei Heroinabhängigen fanden Le Bon et al. (2004) höhere *Novelty Seeking* Werte im Vergleich zu Alkoholikern. Opioidabhängige zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere Werte auf den Skalen *Novelty Seeking* (NS) und *Self-Transcendence* (ST) und niedrigere Werte auf der Skala RD (*Reward Dependence*) (Milivojevic et al., 2012). Darüber hinaus wurde in der Studie von Milivojevic et al. (2012) herausgefunden, dass Alkoholiker im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls höhere NS-Werte sowie höhere Werte auf der Skala HA aufwiesen. Es wurde zusätzlich ein Vergleich zwischen Opioidabhängigen und Alkoholikern durchgeführt, wobei die Opioidabhängigen signifikant höhere Werte auf den Skalen NS und ST besaßen (Milivojevic et al., 2012).

Basiaux et al. (2001) wie auch Umut et al. (2017) fanden bei ihren Untersuchungen zu den mittels TCI gemessenen Persönlichkeitsausprägungen zudem Zusammenhänge zum Trait Impulsivität. Basiaux et al. (2001) betonen neben Zusammenhängen mit dem Trait Impulsivität auch Befunde, die Relationen zu erhöhtem Explorationsverhalten, Extravaganz und Persönlichkeitsstörungen des Clusters B, welches unter anderem die *Antisoziale*

Persönlichkeitsstörung (ASP) enthält, aufwiesen (Cloninger, 1987a; Svrakic et al., 1993; American Psychiatric Association, 1994; zitiert nach Basiaux, 2001. Umut et al. (2017) stellte fest, dass in seinen beiden Vergleichsgruppen Heroinabhängige mit ASP 47 % und ohne Antisoziale Persönlichkeitsstörung 53 % - die Heroinabhängigen mit einer ASP eine höhere Impulsivität zeigten.

Über Zusammenhänge zwischen Impulsivität und Abhängigkeitserkrankungen wurde ebenfalls in dieser Arbeit berichtet (z. B. Dalley & Everitt, 2009; Dawe et al., 2004; Jentsch & Taylor, 1999; Qiu et al., 2014; van Steenbergen et al., 2019).

Mittels eines explorativen Vorgehens wird daher geprüft, wie sich drei vorliegende Stichproben (Opioidabhängige, Alkoholiker und gesunde Kontrollen) signifikant bei den TCI-Skalenausprägungen und damit in ihren Persönlichkeitsausprägungen unterscheiden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und mit dem Ziel, extrapolative Erkenntnisse zu gewinnen, schlossen wir die Versuchsgruppen aus Studie I (Opioidabhängige) und II (Alkoholiker) in den folgenden Hypothesenbildungen zusammenfassend ein.

- H 3.1** Wir vermuten bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen höhere Werte auf der *Novelty Seeking*-Gesamtskala im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- H 3.2** Insgesamt erwarten wir, dass Suchtmittelabhängige impulsiver sind als die gesunden Kontrollen. (TCI NS2: „Impulsivität“).
- H 3.3** Wir vermuten bei Alkoholikern und Opioidabhängigen höhere Werte auf der Harm-AvoidanceGesamtskala (HA) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Signifikant unterschiedliche Ausprägungen der Reinforcement Sensitivity Theory-Skalen bei Menschen mit einer Suchtmittelabhängigkeit, im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen, wurden in zahlreichen Studien gefunden (s. Kapitel. 2.6.2.4). Dies betrifft zum Beispiel höhere *BAS-Fun Seeking*-Werte (BAS-FS) als Vulnerabilitätsfaktor zum Erwerb einer Abhängigkeit (S. L. Johnson et al., 2003) als auch Unterschiede auf den BAS Subskalenebenen, hier insbesondere höhere BAS-FS-Werten bei Abhängigen (Franken et al., 2006; Yamamoto et al., 2017). Auch bei nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen wurden ähnliche Abweichungen gefunden (Kim et al., 2016; Yen et al., 2009). BAS-FS scheint zudem auch mit Beginn des Alkoholkonsums bzw. mit der frühen Manifestation von Abhängigkeitserkrankungen im Zusammenhang zu stehen (Ganesh et al., 2018; Willem et al., 2010). Studer et al. (2016) kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass BAS-FS ein Risikofaktor

zum Erwerb einer Abhängigkeitserkrankung darstellt. In einer von uns zitierten Studie hatten Trinker mit gefährlichem Konsummuster einen höheren BIS-Wert, aber auch höhere BAS-FS Werte sowie einen höheren BAS-Drive-Wert (Hamilton et al., 2012).

Hypothesen zu Persönlichkeitseigenschaften nach RST / rRST:

H 3.5 Auch bei den Untersuchungen zur RST/rRST gehe wir explorativ vor. Wir vermuten aber, dass Suchtmittelabhängige signifikant höhere BAS-Scores aufweisen als die Kontrollgruppe. Dies sollte sich im Besonderen bei der Subskala BAS-FS zeigen.

H 3.6 Wir vermuten, dass Alkoholiker und Opioidabhängige höhere BIS-Werte haben als die Kontrollgruppe.

2.9.4 Hypothesenkomplex 4: Wird die IGT-Gesamtergebnis durch Novelty Seeking beeinflusst?

Wir vermuten einen Einfluss von *Novelty Seeking* auf das Gesamtergebnis in der IGT. Wir vermuten, dass eine höheres NS zu einer schlechteren Spielleistung führt.

3. Material und Methoden

3.1 Versuchspersonen

Die gesunde Kontrollgruppe (KG) bestand aus 160 Probanden, diese waren Teilnehmer des *Bonn Gene Brain Behaviour Project (BGBBP)* im Alter von 18 bis 58 Jahren ($M=22,57$ Jahre, $SD=5,86$) und einer Männer-Frauen-Quote von 27,2 % Männern vs. 72,8 % Frauen. Die Alters- und Geschlechtsunterschiede zwischen beiden Gruppen wurden durch einen hohen Anteil von Psychologiestudenten in der KG verursacht. Die Kontrollgruppe bestand aber auch aus Personen der Normalbevölkerung.

Die Teilnehmer der verschiedenen Gruppen (Kontrollgruppe, Patienten der Studie I und II) hatten keine Erfahrungen mit der IGT. Das Experiment wurde von der örtlichen Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn genehmigt. Die Teilnehmer wurden über den Inhalt und die Ziele der Studie informiert und stimmten mittels einer schriftlichen Einwilligung zu (s. Anhang A). Die Untersuchung wurde gemäß der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde - im Falle von Studierenden - für die Teilnahme mit Versuchspersonenstunden, die notwendig waren, um ihren Bachelor Abschluss zu erhalten, entschädigt. Alle Probanden hatten die Chance, bei einer Lotterieverlosung einen von fünf Geldpreisen zu gewinnen (siehe Anhang B).

3.1.1 Studie I: Opioidabhängige Versuchspersonen

138 Freiwillige kaukasischer Abstammung aus einer Klinik für Suchtbehandlung und Rehabilitation (Kliniken Wied, Deutschland) im Alter von 21 bis 67 Jahren ($M=38,63$ Jahre, $SD=9,15$) mit der Hauptdiagnose einer Opioidabhängigkeit (ICD 10, F11.2) nahmen an der Untersuchung teil. Von diesen waren 95 % heroinabhängig, der Rest missbrauchte Opioid-Analgetika. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Teilnahme abstinent. Das Verhältnis von Männern und Frauen betrug 72,3 % Männer vs. 27,7 % Frauen.

3.1.2 Studie II: Alkoholabhängige Versuchspersonen

In einer zweiten Studie rekrutierten wir eine Vergleichsgruppe in der Fachklinik Eschenburg und in der ambulanten Suchthilfe „Im Wingert“ in Bonn (einer Kooperationseinrichtung von Caritas und Diakonie mit alkoholabhängigen Personen ($N=215$) kaukasischer Abstammung

($M=46,66$ Jahre, $SD=11,299$), das Geschlechterverhältnis betrug 76,2 % männliche Versuchsteilnehmer vs. 23,8 % weibliche Versuchsteilnehmer.

3.1.3 Versuchspersonen in Abhängigkeit von der Fragestellung

Die in den Kapiteln 3.1.1 und 3.1.2 angegebenen maximalen Versuchspersonenzahlen variieren in Abhängigkeit von den Hypothesen und den beteiligten abhängigen Variablen. Vereinzelt fehlen von den Probanden Gen- oder IOWA-Gambling-Daten, so dass die Versuchspersonenzahlen geringer ausfallen als die maximal vorhandene Probandenzahl.

3.2 Versuchsablauf

Die Patienten der Versuchsgruppen (Studie I und II) gaben 3 ml Blut bei einer Routineuntersuchung in den jeweiligen Rehakliniken ab (meist war dies die Abschlussuntersuchung), die Kontrollgruppe gab Zellen mittels Backenabstrich ab (Bukkalzellen). Nach dem Ausfüllen von Persönlichkeitsfragebögen - TCI (Cloninger, 1987), BIS/BAS (Carver & White, 1994), deutsche Version von Strobel et al.(2001), BIS/BAS/FFFS (Martin Reuter, Cooper, Smillie, Markett & Montag, 2015), nahmen die Teilnehmer an der IGT teil. Die IGT wurde auf einem PC in einem Experimentallabor durchgeführt. Außer dem Versuchsleiter befanden sich keine weiteren Personen im Raum. Die IGT (Details siehe Kapitel 2.7) beinhaltet die Auswahl von Karten aus Kartendecks. Die Spieler wurden aufgefordert, zu versuchen, so viel virtuelles Geld wie möglich zu verdienen, indem sie aus vier Kartenstapeln 80-mal selektiv ziehen sollten, beginnend mit einem Darlehen von 2000 virtuellen Spielgeldpunkten (VSGP). Außerdem bekamen sie die Anweisung, das virtuelle Geld wie echtes Geld zu behandeln. Zwei Decks signalisierten anfangs hohe Belohnungen (+ 100 VSGP), waren aber auf lange Sicht mit hohen Verlusten (-100 VSGP bis hin zu -1250 Punkten) verbunden (die Verluste in diesen Kartendecks traten nach 3 bis 9 Zügen auf). Die beiden anderen Decks generierten moderate Gewinne (+50 VSGP, jedoch mit einem vorteilhaften langfristigen Ergebnis aufgrund geringerer Verluste, meist nur -50 VSGP). In dieser Studie haben wir eine kurze Version des IGT verwendet (80 statt 100 Karten). Details können dem „Scoresheet“ in Abbildung 20 entnommen werden.

Ursprünglich wurde dieses Kartenspiel als reales Spiel gestaltet, wobei sich schnell zeigte, dass die Probanden hierbei zu stark abgelenkt wurden. Darüber hinaus ist die

Computerversion noch schneller durchzuführen; je nach Geschwindigkeit der Versuchsperson dauert das Spiel zwischen 4 und 7 Minuten. Die diesem Experiment zu Grunde liegende Computerversion für das Programm *Presentation* (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) wurde von Prof. Kirsch (ZI Mannheim) programmiert, und zwar nach Vorbild der Bechara Version (Bechara et al., 2000). Das heißt, dass sich die Kartenreihenfolgen in den einzelnen Stapeln immer nach demselben Schema ergeben (siehe Abbildung 20) und somit jeder Proband die gleichen Voraussetzungen hat.

Original Task (ABCD)																																								
Deck	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
A(+100)			-1 5 0		-3 0 0		-2 0 0		-2 5 0	-3 5 0		-3 5 0		-2 5 0	-2 0 0		-3 0 0	-1 5 0				-3 0 0		-3 5 0		-2 0 0	-2 5 0	-1 5 0			-3 5 0	-2 0 0	-2 5 0				-1 5 0	-3 0 0		
B(+100)	0	0		0		0			-1 2 5		0	0		-1 2 5		0	0				-1 2 5		0	0		0		0			0	-1 2 5		0		0		0		
C(+50)			-5 0		-5 0		-5 0		-5 0	-5 0		-2 5	-7 5				-2 5	-7 5			-5 0			-5 0	-2 5	-5 0			-7 5	-5 0				-2 5	-2 5		-7 5		-5 0	-7 5
D(+50)	0		0			0	0			-2 5 0		0	0			0			0		-2 5 0		0			0	0	0		-2 5 0			0		0		-2 5 0	0		0

Abbildung 20: Kartenreihenfolgen der einzelnen Kartendecks A–D. Stapel A und B bringen pro Zug einen Gewinn von je 100 Punkten; C und D einen Gewinn von 50 Punkten. Am Beispiel von Stapel B erkennt man, dass sich hinter Kartenzug 9, 14, 21 und 32 ein Verlust von jeweils 1250 Punkten verbirgt; die in der Abbildung dargestellten -125 in Stapel B sind ein Druckfehler, es müsste -1250 lauten; aus Bechara et al. (2000), S. 2193.

Obwohl das Programm *Presentation* für Experimente im fMRT gedacht ist, läuft es einwandfrei auf jedem anderen handelsüblichen Windows PC und wurde im Rahmen der Dissertation auf einem Laptop installiert, an dem die Versuchspersonen die IGT durchführten. Dabei wurden ihnen unmittelbar vor dem Beginn des Spiels die Instruktionen (Anhang B) auf dem Bildschirm dargeboten. Den Spielern wurde mitgeteilt, dass sie jederzeit zwischen den Kartenstapeln wechseln können, dass sie ihren aktuellen Punktestand stets am unteren Bildschirmrand erkennen können sowie dass einige Kartenstapel unvorteilhafter als andere seien und dass, „egal wie viel Sie verlieren, Sie immer noch gewinnen können, wenn sie sich von diesen Kartenstapeln fernhalten“. Außerdem waren sich die Teilnehmer darüber im Klaren, dass es sich hierbei zwar um Spielgeldpunkte handele, sie dieses aber wie echtes und ihr eigenes Geld behandeln sollten, da sie die Chance hätten, an einer Geldpreisverlosung teilnehmen zu können, unter der Voraussetzung, dass ihre Gesamtpunktzahl zu den besten 50 % aller Teilnehmer gehöre. Über die Bedeutung der roten oder blauen Farbe der aufgedeckten Karten wurden die Versuchspersonen nicht aufgeklärt, um diese nicht unnötig zu verwirren. Die

Farben teilen dem Spieler lediglich mit, ob er eine Karte gezogen hat, die nur einen Gewinn zeigt (blau) oder ob der Spieler eine Karte gezogen hat, die auch oder nur einen Verlust zeigt (rot); das heißt konkret, wenn ich eine Karte mit einem blauen Blatt gezogen habe, so wird diese Karte immer nur einen Gewinn anzeigen und niemals einen Verlust. Diese über die Farben gegebene Information ist aber redundant, da der Spieler bei jeder aufgedeckten Karte den jeweiligen Gewinn und Verlust sieht und ihm dies darüber hinaus auch anhand seiner Gesamtpunktzahl ersichtlich ist.

Wie bereits besprochen, führen die Kartenstapel A und B zwar immer zu einem Gewinn von 100 Punkten, allerdings auch zu großen Verlusten, die bei Kartenstapel B beispielsweise bis zu 1250 Punkte betragen können. So ergibt sich auf den Kartenstapeln A und B über alle gezogenen Karten je ein Gesamtgewinn von 4000 Punkten, aber auch ein Verlust von 5000 Punkten! Bei den Stapeln C und D, die jeweils den Wert von 50 Punkten haben, ergibt sich zwar lediglich ein Gesamtgewinn von 2000 Punkten, allerdings auch nur ein Gesamtverlust von 1000 Punkten. Jeder Kartenstapel, der von den Probanden zu jeder Zeit des Spiels frei gewählt werden kann, enthält 40 Karten. Sind diese aufgebraucht, ist der Spieler gezwungen, die verbleibenden 3 Stapel zu verwenden. Im Unterschied zur Originalversion endet die Version von Peter Kirsch allerdings nicht nach 100 gezogenen Karten, sondern, wie bereits erwähnt, nach 80, wobei der Spieler nicht weiß, wann das Spiel vorbei ist und in den Instruktionen (s. Anhang B) aufgefordert wird, das Spiel so lange fortzusetzen, bis das Programm automatisch endet.

Das Programm *Presentation* erstellt nach Beendigung des Spiels eine Textdatei (.txt), bei der zu jedem Zug eines Spielers erkennbar ist, von welchem Stapel er eine Karte gezogen hat und welcher Gewinn oder Verlust durch diese Karte realisiert wurde. Die jeweiligen Kartenzüge wurden bei Bechara et al. (2000) zu Blöcken von je 20 Kartenzügen, im Rahmen dieser Arbeit zu Blöcken von je 10 Zügen zusammengefasst, wobei das Verhältnis der Züge von den „guten“ Stapeln (C und D) im Kontrast zu den „bösen“ Stapeln (A und B) betrachtet wird (siehe Abschnitt 2.7.1). Über diesen Weg lassen sich die bereits dargestellten „Lernkurven“ bilden, an denen erkennbar ist, wie belohnungs- und bestrafungssensitiv eine Versuchsperson oder eine Gruppe von Personen ist. Es ist davon auszugehen, dass eine Person, welche stark belohnungsempfänglich und bestrafungsinsensitiv ist, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei den „bösen“ bzw. verlustreichen Kartenstapeln bleibt, bzw. ihre „Lernkurve“ flacher ist.

3.3 Genotypisierung

Vor der Genotypisierung wurde DNA aus Vollblutproben oder Backenepithelzellen extrahiert. Dies erfolgte unter Verwendung einer automatisierten Aufreinigung genomischer DNA mittels des MagNA Pure® 96-Systems und eines kommerziellen Extraktionskits (MagNA Pure LC-DNA-Isolationskit; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Es wurde für sechs SNPs genotypisiert (siehe Tab. 4 und 5), die das CRH-Gen und angrenzende Regionen (GRCh38/hg38; chr8: 66.176.382..66.178.725) abdecken, und zwar mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie unter Verwendung des MassARRAY-4-Systems, Complete iPLEX Gold-Genotypisierungsreagens-Set und der GenoTYPER-Software (Agena Bioscience).

3.4 Haplotypanalysen

Linkage-Analysen zwischen SNPs zur Auffindung von Haplotypblöcken wurden mit Haploview 4.2 (<http://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>) durchgeführt. Haplotypblöcke wurden nach der Methode von Gabriel et al. (2002) gebildet. Einzelne Haplotypen für jede Versuchsperson wurden mit PHASE Version 2.1 berechnet. PHASE implementiert eine statistische Bayes-Methode zur Rekonstruktion von Haplotypen aus Bevölkerungsgenotypdaten. In Simulationsexperimenten stellte sich heraus, dass die mittlere Fehlerrate bei Verwendung von PHASE etwa die Hälfte der durch den EM-Algorithmus (Erwartungs-Maximierung) erzielten Rate war (Stephens & Donnelly, 2003). Die Hardy-Weinberg-Equilibria wurden ebenfalls von Haploview berechnet.

3.5 Datenauswertung und statistische Analyse

Alle statistischen Tests wurden mittels SPSS 25-28 (IBM) durchgeführt. In Bezug auf die IGT haben wir zwei Leistungsindizes ausgewertet. Zunächst wurde die Gesamtleistung berechnet, die sich aus der Summe der virtuellen Spielgeldpunkte (VSGP) ergibt. Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen wurden durch Varianzanalysen (ANOVAs) getestet. Zweitens wurden die Lernkurven des Experiments ausgewertet. Die 80 Kartenentnahmen/ -züge wurden in acht Blöcke mit jeweils zehn Karten eingeteilt. Die acht Blöcke bildeten die Ebenen des Messwiederholungsfaktors (Block) der multivariaten Varianzanalysen (MANOVAs), wobei der Genotyp/Haplotyp und die Gruppe (Patienten versus Kontrollen) als

Zwischen-Subjektfaktoren in die statistischen Modelle eingingen. Im Detail sah die Datenaufbereitung für den IGT wie folgt aus:

Das Programm *Presentation* zur Versuchssteuerung, welches den Probanden das IGT auf dem von uns benutzten Laptop-PC zur Bearbeitung vorlegte, erstellt eine .txt-Datei mit Daten zu der IGT; diese Datei beinhaltet u. a. den Namen des pro Zug benutzten Kartenstapels (A-D), den Wert der gezogenen Karte (50 oder 100) und den evtl. Verlust sowie die Nummer des Zuges (von 1-80). Die Datei wurde anschließend in SPSS eingelesen und die Daten mittels einer Syntax so transformiert, dass mit Hilfe von SPSS ermittelt werden konnte, wieviel Karten eines Blockes à 10 Zügen, „schlechte“ (Decks A und B, langfristig verlustbringend) oder „gute“ Karten waren (Decks C und D, langfristig gewinnbringend); darüber hinaus wurde die Gesamtpunktzahl aufsummiert; da das Spiel insgesamt 80 Züge vorsieht, ergaben sich 8 Blöcke à 10 Zügen. Die so gewonnenen Daten, die Information über die jeweilige Anzahl gezogener Karten von den „guten“ und „schlechten“ Kartendecks und dem jeweiligen Quotienten guter Karten pro Block, wurden anschließend in SPSS den jeweiligen Probanden zugeordnet und in einer SPSS-Auswertungsdatei aggregiert. Durch die Betrachtung über die acht Blöcke hinweg war es nun auch möglich, entsprechende „Lernkurven“ über den Verlauf des Spiels darzustellen und mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung statistisch auszuwerten.

Die Rohdaten aus den Persönlichkeitsfragebögen (TCI, BIS/BAS, BIS/BAS/FFS) wurden ebenfalls in SPSS eingegeben und mittels Syntax die jeweiligen Skalenwerte berechnet. Besonderes Augenmerk legte ich in späteren Untersuchungen auf die TCI-Hauptskala *Novelty Seeking* (NS). Diese Variable teilten wir nach dem Median in *NS_high* und *NS_low*; dabei vergaben wir bei den über dem Median liegenden NS-Werten die Ziffer 1 (high), bei unter dem Median liegenden Werten die Ziffer 0 (low). Anschließend führten die Daten einem Chi-Quadrat Test im Rahmen einer Kreuztabelle (Novelty Seeking x Gruppe) zu.

Alle weiteren relevanten Daten (Genpolymorphismen etc.) wurden den jeweiligen Probanden in SPSS zugeordnet und standen so der statistischen Auswertung zur Verfügung.

Bezüglich der Persönlichkeitsmaße wurden MANOVAS mit „listenweisem Fallausschluss“ gerechnet. Im Falle signifikanter Mittelwertsunterschiede wurden Post-Hoc-Analysen mittels der Bonferroni-Methode berechnet. Bei der Ergebnisdarstellung wurden bonferroniadjustierte Mittelwerte und als Maß der Streuung die Standardfehler der Mittelwerte (SEM) berichtet.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 1: Unterschiede in der IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Versuchsgruppe

Es gab einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe in Bezug auf die IGT-Gesamtpunktzahl. Die Gruppe der Kontrollen zeigte hier bei Berechnung einer *Univariaten Varianzanalyse* eine bessere Gesamtleistung im Vergleich zu den Opioidabhängigen. Kontrollen: $M = -193.91$, $SD = 771.87$; Opioid: $M = -377.54$, $SD = 580.96$; siehe Abb. 21 ($F_{(1, 296)} = 5.246$, $p = 0.023$, $\eta^2 = 0.0174$). Die **H 1.1** konnte damit bestätigt werden.

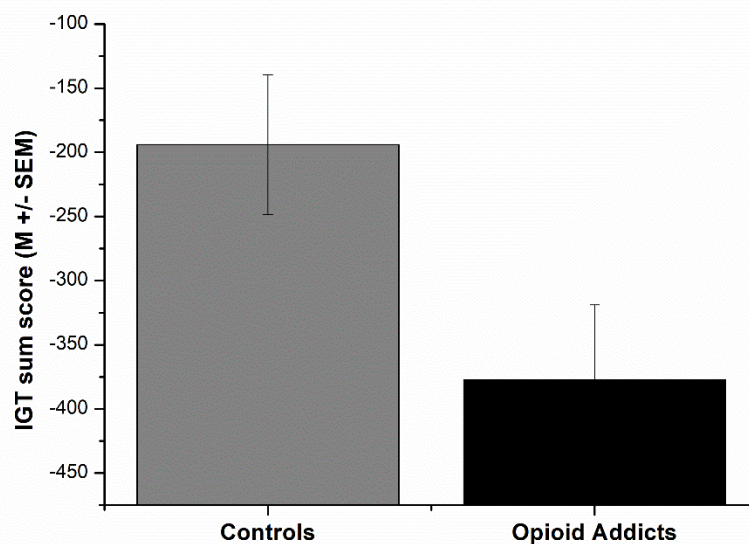


Abbildung 21: Gesamtpunktzahl in der IGT in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit Kontrollen/Opioidabhängige. Die in der Grafik erkennbaren Unterschiede waren statistisch signifikant. Probanden in der Gruppe der Opioidabhängigen verloren signifikant mehr „Virtuelle-Spielgeld-Punkte“ als die Kontrollgruppe, in der Grafik als negative durchschnittliche Gesamtpunktzahl erkennbar (Seeliger, Lippold & Reuter, 2020). Fehlerbalken stellen SEMs dar.

Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen, SEM sowie Minimum und Maximum der erreichten Gesamtpunktzahl der untersuchten Gruppen (listenweiser Fallausschluss).

	M	SD	SEM	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe (N = 160)	-193.91	771.871	61.022	-2400	2625
Opioidabhängige (N = 138)	-377.54	580.958	49.454	-1800	1250
Alkoholiker (N = 215)	-344.77	734.584	50.098	-1600	2550

Bei Studie II wurde in **H 1.2** wurde vermutet, dass die Gruppe der Alkoholiker eine geringere Gesamtpunktzahl als die Kontrollgruppe in der IGT erreicht. Die Tendenz der gerechneten *Univariaten Varianzanalyse* geht zwar in die vermutete Richtung, dennoch wird bei den Alkoholikern dieses Ergebnis knapp verfehlt: $M = -344.77$, $SD = 734.584$; $F_{(1, 373)} = 3.705$, $p = 0.055$, $\eta^2 = 0.010$.

Die Gesamtpunktzahl der Opioidabhängigen unterscheidet sich gemäß der aufgestellten Hypothese nicht signifikant von der Gesamtpunktzahl der Alkoholiker (**H 1.3.**): $(F_{(1, 351)}=0.196$, $p = 0.658$, $\eta^2 = 0.001$).

Im zweiten Teil des Hypothesenkomplex 1 wurden MANOVAS durchgeführt, um über die Spielblöcke zu je 10 Kartenzügen Erkenntnisse über die jeweiligen „Lernkurven“ in der IGT zu erfahren. Es wurden stets die Werte nach Greenhouse–Geisser–Adjustierung verwendet.

Unter **H 1.4** (Studie I) wurde vermutet, dass die Lernkurven der Opioidabhängigen „schlechter“ sind als die der Kontrollgruppe. Die MANOVA Gruppe x Block zeigte folgendes Ergebnis: $(F_{(5, 740, 1698.953)} = 1.201$, $p = 0.304$, $\eta^2 = 0.004$). Beide Gruppen zeigten einen Lerneffekt, jedoch kam es bei den Opioidabhängigen im Kartenblock 6 zu einem „Einbruch“ der Lernkurve, was bedeutet, dass hier wieder vermehrt unvorteilhafte Karten vom Kartenstapel C und D gezogen worden waren. Auch insgesamt bewegt sich bei den Opioidabhängigen die Lernkurve deskriptiv ab dem 3. Kartenblock etwas unterhalb der Kurve der gesunden Kontrollen, was sich allerdings nicht als Interaktionseffekt widerspiegelte.

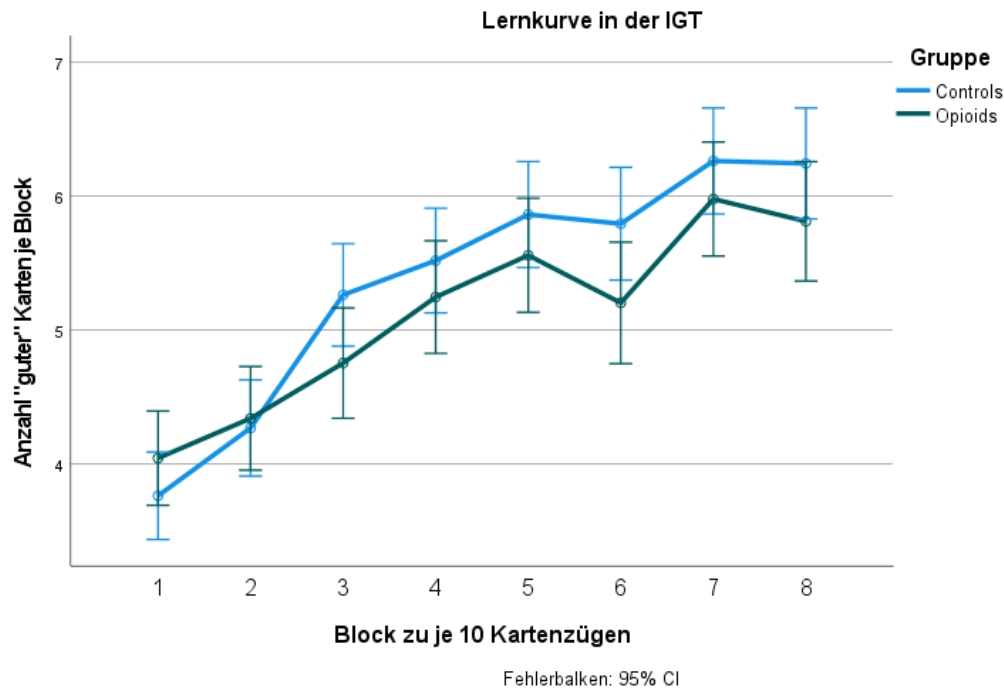


Abbildung 22: „Lernkurven“ über 8 Blöcke in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit „gesunde Kontrollen“ versus „opioidabhängige Patienten“. Obwohl die Inspektion der Kurven eine grafische Abweichung zeigt, konnte keine statistisch signifikante Interaktion Gruppe $\times$ Block gefunden werden. Im Block 6 ist dennoch der in der spezifischen IGT-Forschung oft berichtete „Bechara – Knick“ bei den „Süchtigen“ zu erkennen.

In Studie II wurde unter **H 1.5** die analoge Hypothese bezüglich der Alkoholiker geprüft. Dabei zeigte sich ein signifikantes Ergebnis im Sinne eines Interaktionseffektes ($F = 2.858$ (5.988, 2233,352), $p = 0.009$, $\eta^2 = 0.008$). Während hier die Kontrollen in den ersten beiden Blöcken schlechter starteten, also vermehrt unvorteilhafte Karten im Vergleich zu den Alkoholikern zogen, wählten sie ab dem vierten Block mehr Karten von den vorteilhaften Kartenstapeln (A und B). Der Einbruch in Block 6 ist auch hier bei den Alkoholikern deutlich zu erkennen und bedingt den signifikanten Interaktionseffekt (s. Abbildung 23).

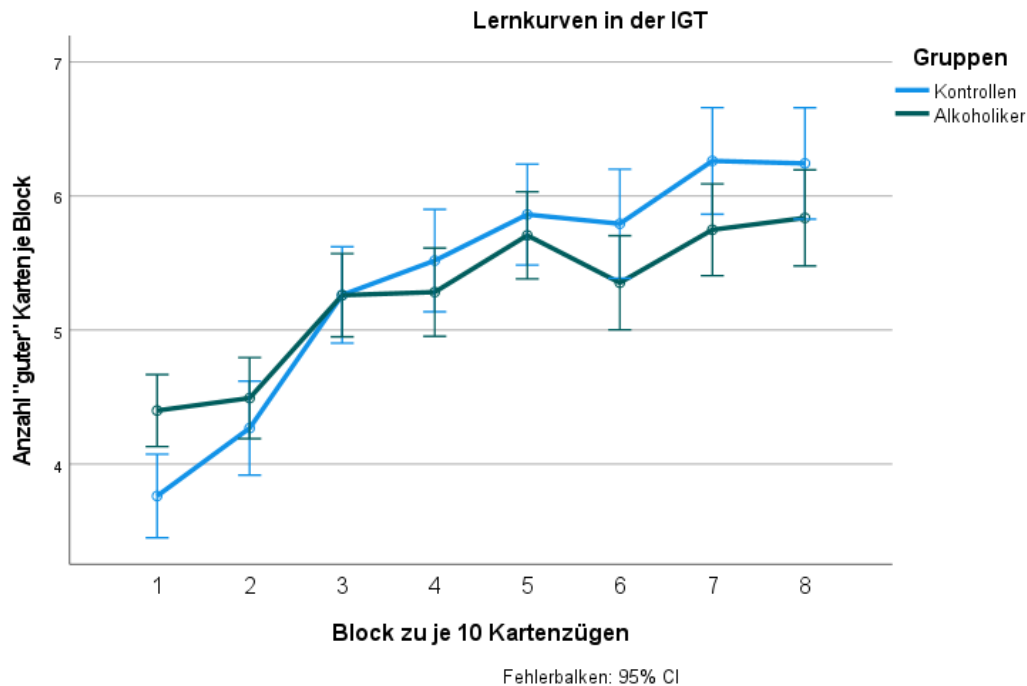


Abbildung 23: „Lernkurven“ über 8 Blöcke in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit „gesunde Kontrollen“ versus „alkoholabhängige Patienten“. Dargestellt ist die berichtete Interaktion Gruppe x Block. Es zeigt sich auch hier im Block 6 der in der spezifischen IGT-Forschung oft berichtete „Bechara – Knick“ bei den Alkoholikern.

In **H 1.6** wurde schließlich postuliert, dass sich die „Lernkurven“ der Alkoholiker aus Studie II und die Kurve der Opioidabhängigen (Studie I) nicht unterscheiden, es daher keinen Interaktionseffekt gibt. Mit dem Folgenden Ergebnis nehmen wir es als bestätigt an, dass es keine signifikanten Gruppenunterschiede gibt: $F = 0.913$ (5.717, 2006.525), $p = 0.481$, $\eta^2 = 0.003$.

4.2. Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 2: Auswirkungen von SNPs des CRH auf die IGT – Leistung

4.2.1 Studie I (Opioidabhängige)

Alle sechs SNPs befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium (siehe Tabelle 4). Fünf von sechs SNPs bilden einen Haplotypblock, der 15 kb des CRF-Gens überspannt (siehe Abb. 22 und Tab. 5). Es konnten sieben von 32 (2^5) theoretisch möglichen Haplotypen beobachtet werden, von denen 3 Haplotypen 98,7 % der Proben ausmachen (siehe Tabelle 4). Nur diese drei Haplotypen waren häufig genug, um in den folgenden Analysen berücksichtigt zu werden. Bei allen sechs SNPs und den Haplotypen gab es weder einen Haupteffekt der genetischen

Variante noch einen Wechselwirkungseffekt der genetischen Variante mit der Gruppe auf den IGT-Gesamtscore.

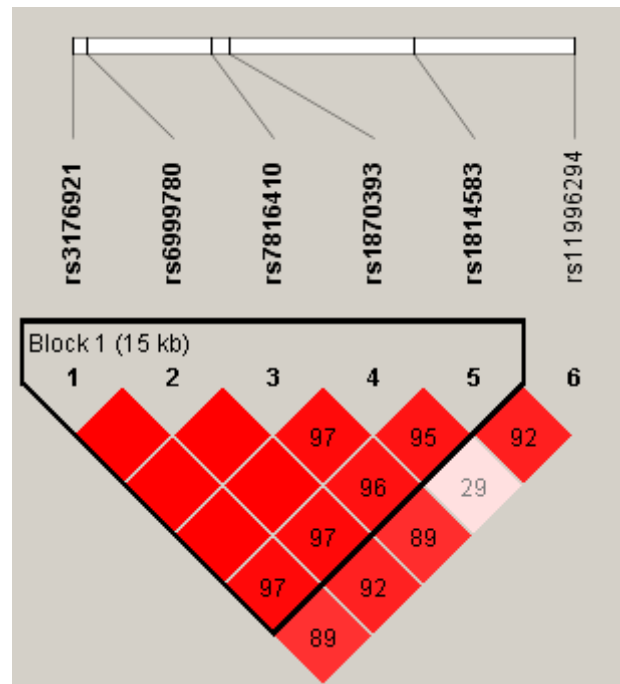


Abbildung 24: Ergebnisse der Haplotypanalyse mittels Haploview. Fünf der sechs SNPs bilden dabei einen Haplotypblock, welches sich über 15 kb des CRF-Gens erstreckt.

Tabelle 4: Informationen über die Single-Nucleotid-Polymorphismen, welche auf dem CRH-Gen analysiert wurden.

name	position	obsHET	predHET	HWpval	%Geno	MAF
rs3176921	66179144	.141	.159	.0815	93.3	.0857
rs6999780	66179841	.153	.156	.9434	90.7	.085
rs7816410	66185601	.153	.169	.1436	92.8	.093
rs1870393	66186502	.255	.265	.5934	96.9	.157
rs1814583	66195030	.14	.157	.0898	97.4	.086
rs11996294	66202503	.409	.402	.8864	93.3	.279

obsHET: observed heterozygosity (beobachtete Heterozygotie); predHET: predicted heterozygosity (vorhergesagte Heterozygotie); HWpval: p-value (p-Wert) of the Hardy-Weinberg-Equilibrium; %Geno: percentage of genotyped samples (Prozentsatz der genotypisierten Proben); MAF: minor allele frequencies (Häufigkeit des selteneren Allels).

Tabelle 5: Ergebnisse der Haplotyp-Analyse hinsichtlich des fünf SNPs umfassenden Haplotyp-Blocks. Individuelle Haplotypen der Probanden wurden mit dem Programm PHASE berechnet, unter Verwendung der statistischen Methode nach Bayes.

Haplotype	n	of	E(frequency) observed	E(frequency)	Standard Error (S.E)
TGTCA	45		0.075503	0.078191	0.002191
TGTAA	492		0.825503	0.822782	0.002178
TGTAG	2		0.003356	0.003373	0.000167
TGCAA	1		0.001678	0.001678	0.000002
CGCCG	2		0.003356	0.003456	0.000399
CACCA	1		0.001678	0.001745	0.000329
CACCG	53		0.088926	0.088742	0.000525

Der Haplotyp-Block besteht aus den folgenden SNPs auf dem CRH-Gen: rs3176921, rs6999780, rs7816410, rs1870393, rs1814583, rs11996294. Beobachtete (E(freq) observed) und erwartete Haplotyp-Frequenzen (E(freq)) und jeweilige Standardfehler (S.E.).

In Bezug auf die IGT-Leistung über alle acht Blöcke (Block ging als Messwiederholungsfaktor in die Modelle ein) wurden unabhängige MANOVA-Modelle für jeden der sechs SNPs berechnet, für jeden der drei häufigen Haplotypen mit mindestens einer Kopie des entsprechenden Haplotyps und zusätzlich für den homozygoten TGTAA-Haplotyp. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Drei-Wege-Interaktion für Gruppe x SNP x -Block für rs1870393 auf Genotyp- ($F_{(11.487, 1625.430)} = 2.426$, $p = 0.005$, $\eta^2 = 0.017$) und Allel-Ebene ($F_{(5.749, 1638.379)} = 4.285$, $p = 0.0003$, $\eta^2 = 0.015$) (siehe Abb. 25 und Tab. 6). Aufgrund der Tatsache, dass Personen, die das C-Allel homozygot tragen, sehr selten sind, verdienen nur die Ergebnisse auf Allelebene Beachtung. In der Kontrollgruppe zeigten Träger des AA-Genotyps eine steilere lineare Lernkurve über die acht Blöcke, wohingegen Träger von mindestens einem C-Allel in den letzten drei Blöcken einen Leistungsabfall aufwiesen. Bei opiatabhängigen Probanden waren gegenläufige Kurven zu beobachten. Träger von mindestens einem C-Allel hatten die steileren Lernkurven (siehe Abb. 25). Bei den restlichen fünf SNPs gab es keine signifikanten Haupt- oder Wechselwirkungseffekte (siehe Tab. 6)

Tabelle 6: Ergebnisse der MANOVA-Analysen zu allen 6 CRH SNPs, sowohl auf Genotyp-, als auch auf Allellevel. Die 3 – Wege Interaktion (Block x SNP x Gruppe) bei rs1870393 wird ausführlich berichtet.

rs6999780	F / df	p	η^2		AA	AG	GG	total
Genotyplevel	(11.317, 1623.988) = .746	= .698	= .005	Controls	2	21	134	157
				Opioids	1	25	110	136
						AG/AA	GG	
Allellevel	(5.662, 1636.199) = 1.316	= .249	= .005	Controls	23	134		
				Opioids	26	110		
rs7816410					CC	CT	TT	total
Genotyplevel	(11.454, 1672.340) = .777	= .674	= .005	Controls	4	21	135	160
				Opioids	1	26	111	138
						CT/CC	TT	
Allellevel	(5.725, 1683.244) = 1.316	= .249	= .004	Controls	25	135		
				Opioids	27	111		
rs3176921					CC	CT	TT	total
Genotyplevel	(11.366, 1602.640) = 1.149	= .317	= .008	Controls	4	20	133	157
				Opioids	1	22	108	131
						CC/CT	TT	
Allellevel	(5.682, 1613.810) = 2.037	p = .062	η^2 = .007	Controls	24	133		
				Opioids	23	108		
rs1870393					CC	CA	AA	total
Genotyplevel	(11.487, 1625.430) = 2.426	= .005	= .017	Controls	9	40	110	159
				Opioids	2	38	90	130
						CC/CA	AA	
Allellevel	(5.749, 1638.379) = 4.285	= .0003	= .015	Controls	49	110		
				Opioids	40	90		

rs1814583	F / df	p	η^2		GG	GA	AA	total
Genotyplevel	$F_{(11.540, 1661.762)} = .885$	$p = .575$	$\eta^2 = .006$	Controls	5	19	132	156
				Opioids	1	25	112	138
						GA/GG	AA	
	$F_{(5.772, 1673.793)} = 1.390$	$p = .217$	$\eta^2 = .005$	Controls		24	132	
				Opioids		26	112	
rs11996294					TT	TG	GG	total
Genotyplevel	$F_{(11.488, 1648.538)} = .471$	$p = .927$	$\eta^2 = .003$	Controls	9	70	78	157
				Opioids	12	62	62	136
						GT/T	GG	
Allellevel	$F_{(5.753, 1662.761)} = .685$	$p = .655$	$\eta^2 = .002$	Controls		79	78	
				Opioids		74	62	

Interessanterweise gab es auch eine Dreifachinteraktion Gruppe x-Haplotyp (TGTA) x-Block ($F_{(5.778, 1698.639)} = 3.775$, $p = 0.001$, $\eta^2 = 0.013$). Träger, die auf dem TGTA-Haplotyp homozygot waren, unterschieden sich je nach Gruppe in der IGT-Leistung. In der Kontrollgruppe wiesen die für den TGTA-Haplotyp homozygoten Probanden über die Kartenblöcke hinweg eine lineare Lernkurve auf, die bei Kontrollen ohne Homozygotie für den TGTA-Haplotyp nicht zu beobachten war. In der Gruppe der Opioidabhängigen fanden sich diametrale Effekte, d. h. steilere Lernkurven bei Teilnehmern ohne Homozygotie für den TGTA-Haplotyp.

Die Analyse des Alters der Teilnehmer, die schließlich als Kovariate in den Modellen überprüft wurde, änderte nichts an den Ergebnissen. Auch nach der Einbeziehung des Geschlechts der Probanden als dritten Zwischensubjektfaktor änderte sich weder etwas an den o. g. Haupteffekten, noch an den oben berichteten Dreifachinteraktionseffekten auf die „Lernkurven“. Darüber hinaus zeigte das Geschlecht keinen Haupt- oder Interaktionseffekt auf die IGT-Leistung. Gruppe $\times$ 1870393 C Allel $\times$ Block ($F_{(5.753, 1599.425)} = 2.308$, $p = 0.034$, $\eta^2 = 0.008$) und Gruppe $\times$ Haplotyp (TGTA) $\times$ Block ($F_{(5.778, 1649.575)} = 2.418$, $p = 0.027$, $\eta^2 = 0.008$). Wir sehen **H 2.1** damit als bestätigt an (siehe Abbildung 25).

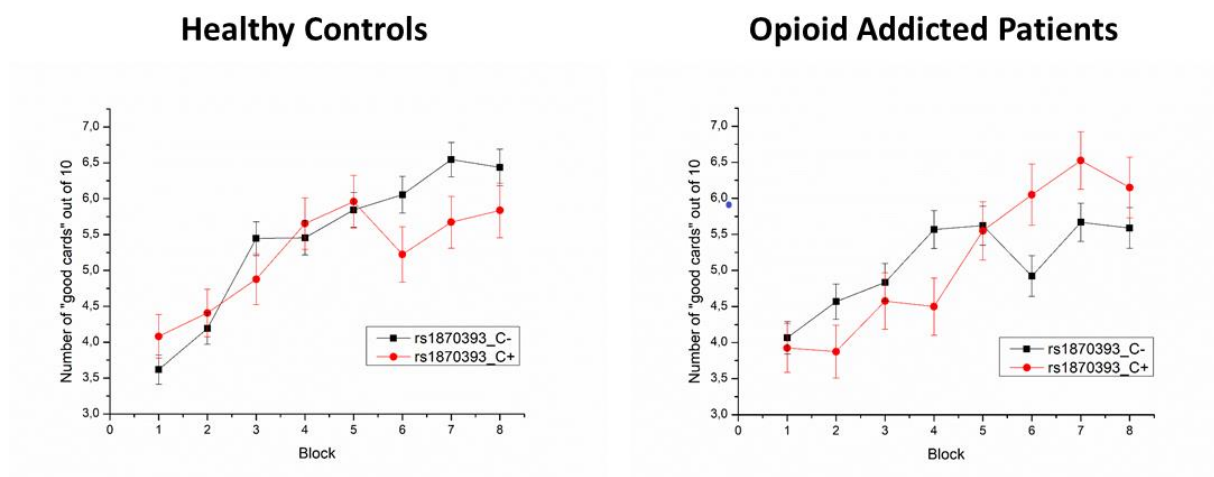


Abbildung 25: „Lernkurven“ in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit „gesunde Kontrollen“ versus „opioidabhängige Patienten“. Dargestellt ist die berichtete signifikante Dreifachinteraktion Gruppe x Haplotyp x Block. Die Lernkurven der Genotyp-Gruppen verlaufen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit gegensätzlich (Seeliger et al., 2020).

4.2.2 Studie II: MANOVA mit Messwiederholung bei Opioidabhängigen und Alkoholikern

Zur Überprüfung der „Robustheit“ der Dreifach-Interaktion, die in Studie I bei den Opioidabhängigen entdeckt wurde, und um „Anhaltspunkte“ zur Extrapolation auf andere Suchterkrankungen zu finden, rechneten wir eine weitere MANOVA und nahmen die Gruppe der Alkoholiker (aus Studie II) hinzu. Auch bei den Alkoholikern befand sich rs1870393 im Hardy-Weinberg-Equilibrium $\chi^2 = 1.6952$, $p = 0.1929$. Da inzwischen in unseren Studien auch die Persönlichkeitsvariablen an Relevanz gewonnen hatten, wählten wir im folgenden Untersuchungsabschnitt nur die Fälle aus, bei denen Persönlichkeitsdaten bezüglich *Novelty Seeking*, der IGT-Gesamtscore und Daten zur rs1870393 vorlagen. Wir schlossen daher lediglich 112 Opioidabhängige, 176 Alkoholiker und 157 Kontrollen ein (*Listenweiser Fallausschluss*).

Wie auch schon in Studie I (Vergleich Opioidabhängige vs. Kontrollen) gab es bei der Betrachtung aller drei Gruppen keinen Haupteffekt des rs1870393_C ($F_{(1,465)} 0.243$, $p = 0.623$, $\eta^2 = 0.001$). Jedoch zeigte sich auch hier eine Dreifachinteraktion auf der Allelebene, wenn zusätzlich die dritte Gruppe der alkoholabhängigen Probanden hinzugenommen wurde; Greenhouse–Geisser–Adjustierung ($F_{(11.585, 2542.946)} 2.186$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.010$). Auch hier änderten Alter als Kovariate und Geschlecht als Zwischensubjektfaktor nichts an dem Ergebnis der Dreifachinteraktion (siehe Abbildung 26). Dieser Interaktionseffekt basiert aber allein auf dem oben ausführlich dargestellten Effekt der Opioidabhängigen und gesunden Kontrollen mit dem rs1870393_C-Allel. Unter Einbezug aller verfügbaren Fälle verbesserte

sich sogar die „Signifikanz“ ($F_{(11.653, 2709.256)} = 2.792$, $p = 0.000978$, $\eta^2 = 0.012$; 159 Kontrollen, 130 Opioidabhängige, 182 Alkoholiker). Dies bedeutet in der Gesamtschau, dass rs1870393_C in unserer Untersuchung allein keinen statistisch bedeutsamen Einfluss auf das IGT-Spielverhalten/die „Lernkurve“ bei den Alkoholikern hatte. Dies wurde unterstrichen, in dem wir die MANOVA lediglich im Vergleich Alkoholiker versus gesunde Kontrollen rechneten. Nach der Berechnung einer MANOVA mit Messwiederholung für die Alkoholiker vs. gesunde Kontrollen, zeigte sich bei rs1870393_C (**H2.2**) ebenfalls kein statistisch bedeutsamer Interaktionseffekt auf der Allel-Ebene: ($F_{(5.921, 1995.540)} = 1.474$, $p = 0.184$, $\eta^2 = 0.004$, „Listenweiser Fallausschluss: hier $N = 182$ Alkoholiker, und $N = 159$ Kontrollen).

Die folgenden Abbildungen 26 und 27 zeigen „Lernkurven“ in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit *gesunde Kontrolle*, *Opioidabhängig* (Studie I) und *Alkoholiker* (Studie II) und den Bedingungen des *Listenweisen Fallausschlusses*. Die Lernkurven der Genotyp-Gruppen verlaufen nur bei den Opioidabhängigen (cyan) und gesunden Kontrollen (gelb) in Abhängigkeit von der Allel-Gruppenzugehörigkeit gegensätzlich. Die Kurve der Alkoholiker (rot) verändert sich nicht statistisch signifikant, wie auch die Inspektion der Grafik zeigt, egal ob das C-Allel bei rs1870393 vorhanden oder abwesend ist (**H2.2**). Die Hypothese 2.2 konnte sich damit nicht statistisch bestätigen lassen.

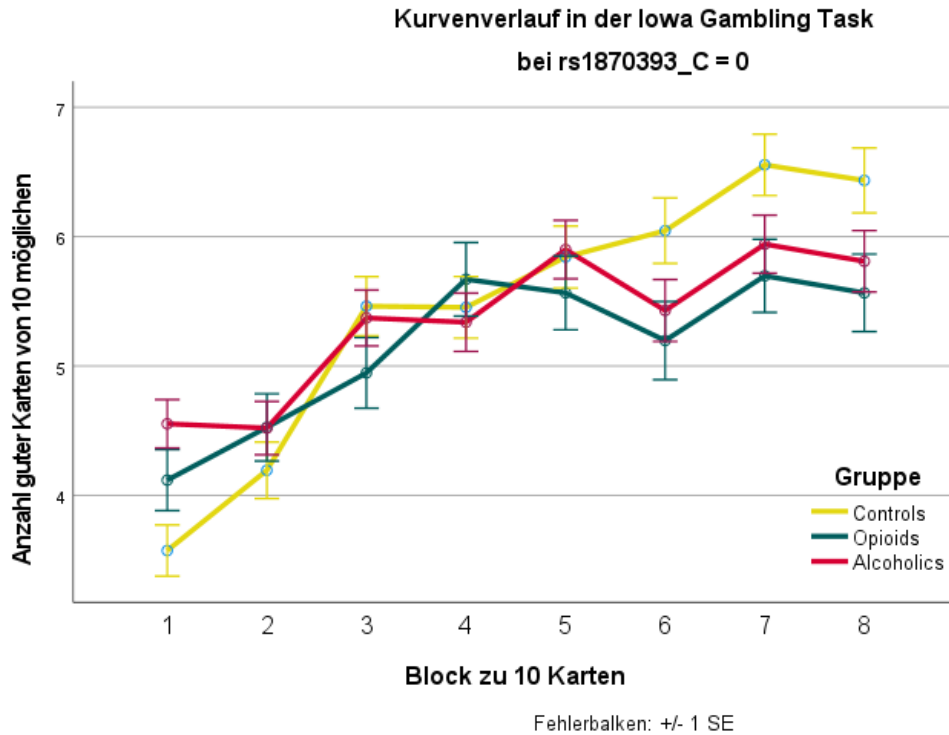


Abbildung 26: Zwar zeigen A-Allel-Doppelträger im sechsten Block den „Bechara-Knick“ bei den beiden süchtigen Gruppen.

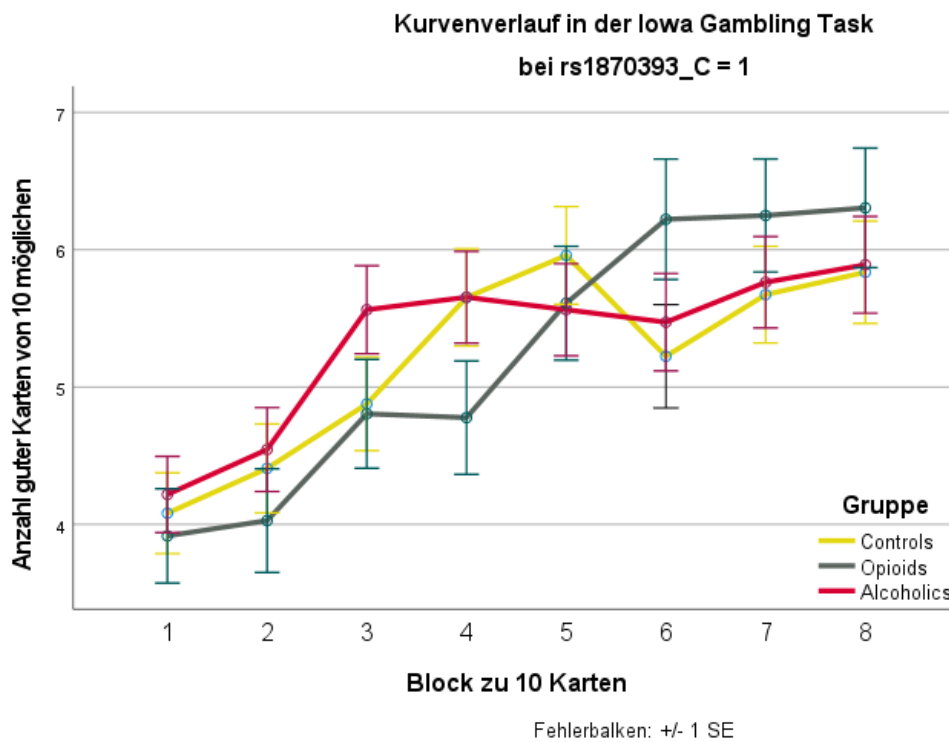


Abbildung 27: Aber durch das C-Allel gibt es bei der Kurve der Alkoholiker weder eine Annäherung an die Gruppe der Opioidabhängigen noch der gesunden Kontrollen. Es verwundert daher nicht, dass sich in Studie II (bei den Alkoholikern) statistisch kein Interaktionseffekt zeigt.

4.3 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 3

Bezüglich der Persönlichkeitsmaße haben wir uns dazu entschieden, Opioidabhängige, Alkoholiker und Kontrollen in der Gesamtschau tabellarisch darzustellen. Ziel war es einerseits, die Übersichtlichkeit zu verbessern, andererseits sollte dieses Vorgehen Gemeinsamkeiten und Unterschiede auf einen Blick zugänglich machen. Der Hypothesenkomplex 3 wurde in der Darstellung zudem unterteilt in Tabellen zum TCI und zu den rRST/RST-Ergebnissen. Gerade der TCI hat das Potential, mit seinen zahlreichen Skalen und Unterskalen, differenzierte Persönlichkeitsmuster aufzuzeigen. Wir hoffen damit, Schlüsse auf eine allgemeine Suchtpersönlichkeit ziehen zu können.

4.3.1: Unterschiede in den Persönlichkeitsausprägungen zwischen Opioidabhängigen, Alkoholikern und gesunden Kontrollen, gemessen mit dem Temperament and Character Inventory (TCI)

Wir rechneten mit SPSS 27 *Varianzanalysen* mit den TCI-Skalen und Subskalen als Zwischensubjektfaktoren, und *listenweisem Fallausschluss*. Da methodisch gesehen auf Basis der TCI-Skalen das Alpha-Niveau hätte adjustiert werden müssen, entschieden wir uns in unserem explorativen Vorgehen auf eine Alpha-Adjustierung zu verzichten. Bei den Post-Hoc-Tests (drei Gruppen) wurden die Werte Bonferroni korrigiert. Alle Ergebnisse wurden um das Alter (Kovariate) und das Geschlecht (zusätzlicher Zwischen-Subjekt-Faktor) kontrolliert.

Tabelle 7: Signifikante Ergebnisse der Novelty Seeking (NS) – Skala des TCI, Vergleich von 3 Gruppen (N = 157 Kontrollen, 112 Opioidabhängige und 175 Alkoholiker). Post – Hoc Signifikanzen (Bonferroni-Methode): $p \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opiode, K = Kontrollen. Df = 2, 437. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

Skala	Gruppe	M	SEM	p / Eta ²	F	Post-Hoc p = * - *** Mittelwerts- differenz
‘NS1 „unflexibel vs. aufgeschlossen’	Kontrollgruppe	7.332	.329	p = .105	2.265	
	Opioidabhängige	6.317	.314	$\eta^2 = 0.010$		
	Alkoholiker	6.671	.312			
‘NS2 bedachtsam vs. impulsiv’	Kontrollgruppe	4.083	.352	p = .004	5.529	K < O * -1.301 K < A * -1.840
	Opioidabhängige	5.384	.335	$\eta^2 = 0.025$		
	Alkoholiker	5.923	.333			
‘NS3 genügsam vs. großzügig’	Kontrollgruppe	4.994	.244	p < .001	12.506	K < O *** -1.774 K < A ** -1.319
	Opioidabhängige	6.768	.233	$\eta^2 = 0.054$		
	Alkoholiker	6.314	.232			
‘NS4 korrekt vs. ungezwungen’	Kontrollgruppe	4.344	.313	p = .020	3.871	K < A * -1.358
	Opioidabhängige	4.955	.298	$\eta^2 = 0.017$		
	Alkoholiker	5.701	.296			
‘NS: Neugierigkeit’	Kontrollgruppe	20.752	.940	p = .031	3.384	K < A * -3.857
	Opioidabhängige	23.424	.896	$\eta^2 = 0.015$		
	Alkoholiker	24.609	.891			

Die Effekte von Alter und Geschlecht wurden weder für die NS-Gesamtskala noch für die Unterskalen signifikant. Die Bonferroni adjustierten Post – Hoc-Mehrfachvergleiche zeigten bis auf NS1 auf allen NS-Unterskalen sowie auf der NS-Gesamtskala signifikante Gruppenunterschiede. Dabei wiesen bei der Gesamtskala NS die Alkoholiker signifikant

höhere Werte auf als gesunde Kontrollen. Alkoholiker und Opioidabhängige unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander. Lediglich auf der Skala NS 1 „unflexibel vs. aufgeschlossen“ hatte die Kontrollgruppe höhere Werte, wobei diese Werte keine statistische Signifikanz aufwiesen. Auf der Subskala NS2 „bedachtsam vs. impulsiv“ hatten sowohl Opioidabhängige als auch die Alkoholiker signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollen; die beiden suchtmittelabhängigen Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander. Die statistische Auswertung der Skala NS3: „genügsam vs. großzügig“ zeigte bei der Kontrollgruppe signifikant niedrigere Punktwerte als bei den Opioidabhängigen und den Alkoholikern. Auf der Subskala NS4: „korrekt vs. ungezwungen“ punkteten Alkoholiker höher als gesunde Kontrollen.

Tabelle 8: Signifikante Ergebnisse der Harm–Avoidance (HA)–Skala des TCI, Vergleich von 3 Gruppen (N = 157 Kontrollen, 112 Opioidabhängige und 175 Alkoholiker). Post–Hoc Signifikanzen (Bonferroni-Methode): $p = \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opiode, K = Kontrollen. Df = 2, 437. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

Skala	Gruppe	M	SEM	p / Eta²	F	Post-Hoc p = * - *** Mittelwerts- differenz
HA1: unbeschwert vs. besorgt	Kontrollgruppe	4.034	.325	$p = <.001$ $\eta^2 = .067$	15.767	K < O * -1.315 K < A *** -2.854
	Opioidabhängige	5.349	.310			
	Alkoholiker	6.888	.308			
HA2: zuversichtlich vs. ängstlich	Kontrollgruppe	4.133	.239	$p = .001$ $\eta^2 = .031$	6.910	O < A *** -1.136
	Opioidabhängige	3.748	.228			
	Alkoholiker	4.884	.227			
HA3: gesellig vs. schüchtern	Kontrollgruppe	3.501	.267	$p = .045$ $\eta^2 = .014$	3.117	K < A * -1.063
	Opioidabhängige	4.158	.255			
	Alkoholiker	4.564	.253			

<u>Skala</u>	<u>Gruppe</u>	<u>M</u>	<u>SEM</u>	<u>p / Eta ²</u>	<u>F</u>	<u>Post-Hoc</u> p = * - *** Mittelwerts- differenz
‘HA4: dynamisch vs. kraftlos’	Kontrollgruppe	3.594	.302	p = .028 $\eta^2 = .016$	3.590	K < A * -1.259
	Opioidabhängige	4.147	.288			
	Alkoholiker	4.853	.286			
‘HA: Vorsichtigkeit’	Kontrollgruppe	15.262	.921	p < .001 $\eta^2 = .040$	9.075	K < A *** -5.927
	Opioidabhängige	17.402	.878			
	Alkoholiker	21.189	.873			O < A ** -3.787

Die Effekte von Alter und Geschlecht wurden weder für die HA-Gesamtskala noch für die Unterskalen signifikant. Die Gruppe der Alkoholiker hatte bei den Bonferroni adjustierten Post-Hoc-Mehrfachvergleichen bei der Gesamtskala „*Harm Avoidance*“ (HA) signifikant höhere Punktzahlen als die gesunden Kontrollen und Opioidabhängige, was bedeutet, dass Alkoholiker sich als vorsichtiger einschätzen als die gesunden Kontrollen.

Bei der Subskala HA1: „unbeschwert vs. besorgt“ zeigte sich, dass die Kontrollgruppe sowohl im Vergleich zu den Alkoholikern als auch den Opioidabhängigen signifikant niedrigere Werte aufwies. Die Kontrollgruppe bewertete sich damit als unbeschwerter, beziehungsweise bewerteten sich sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige als besorgter. Zwischen den beiden suchtmittelabhängigen Gruppen gab es hier keine signifikanten Unterschiede. Alkoholiker zeigten sich zudem signifikant ängstlicher (HA2) als die Opioidabhängigen sowie schüchterner (HA3) und kraftloser (HA4) als die Kontrollgruppe.

Tabelle 9: Signifikante Ergebnisse der Reward Dependence (RD)–Skala des TCI, Vergleich von 3 Gruppen (N = 157 Kontrollen, 112 Opioidabhängige und 175 Alkoholiker). Post-Hoc Signifikanzen (Bonferronimethode): $p \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opiode, K = Kontrollen. Df = 2, 437. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

Skala	Gruppe	M	SEM	p / Eta ²	F	Post-Hoc p = * - *** Mittelwerts- differenz
RD1: pragmatisch vs. empfindsam	Kontrollgruppe	6.492	.334	$p < .001$ $\eta^2 = .039$	8.952	O < A *** -1.770 K < A * -1.515
	Opioidabhängige	6.237	.318			
	Alkoholiker	8.006	.317			
Beharrungsver- mögen	Kontrollgruppe	4.777	.259	$p = .003$ $\eta^2 = .026$	5.840	O < A ** -1,120
	Opioidabhängige	4.197	.247			
	Alkoholiker	5.317	.245			
RD3: zurückgezogen vs. zugewandt	Kontrollgruppe	6.236	.257	$p = .001$ $\eta^2 = .031$	6.908	O < K *** -1.377
	Opioidabhängige	4.858	.245			
	Alkoholiker	5.399	.244			
RD4: unabhängig vs. abhängig	Kontrollgruppe	3.848	.169	$p = .593$ $\eta^2 = .002$	.524	
	Opioidabhängige	3.647	.161			
	Alkoholiker	3.831	.160			
RD: Belohnungsabh- hängigkeit	Kontrollgruppe	16.576	.531	$p < .001$ $\eta^2 = .033$	7.526	O < A *** -2.493
	Opioidabhängige	14.742	.506			
	Alkoholiker	17.236	.503			

Die Effekte von Alter und Geschlecht wurden weder für die RD-Gesamtskala noch für die Unterskalen signifikant. Bezüglich der Skala RD1: „pragmatisch vs. empfindsam“ hatten Alkoholiker signifikant höhere Werte als die Opioidabhängigen oder die Alkoholiker.

Bei der Skala „Beharrungsvermögen“ unterschieden sich die Alkoholiker mit signifikant höheren Werten von der Gruppe der Opioidabhängigen. Auf der Skala RD3: „zurückgezogen vs. zugewandt“ punkteten Opioidabhängige signifikant niedriger als die Alkoholiker. Auf der Gesamtskala RD: „Belohnungsabhängigkeit“ hatten Opioidabhängige ebenfalls signifikant niedrigere Werte, diesmal im Vergleich zu den Alkoholikern.

Tabelle 10: Signifikante Ergebnisse der Self Directedness (SD)–Skala des TCI, Vergleich von 3 Gruppen (N = 157 Kontrollen, 112 Opioidabhängige und 175 Alkoholiker). Post–Hoc Signifikanzen (Bonferroni-Methode): $p = \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opioid, K = Kontrollen. Df = 2, 437. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

Skala	Gruppe	M	SEM	p / Eta ²	F	Post-Hoc p = * - *** Mittelwerts- differenz
‘SD1: unzuverlässig vs. zuverlässig’	Kontrollgruppe	6.644	.247	$p < .001$ $\eta^2 = .055$	12.628	K > O *** 1.698 K > A *** 1.722
	Opioidabhängige	4.946	.236			
	Alkoholiker	4.922	.234			
‘SD2: ziellos vs. zweckdienlich’	Kontrollgruppe	6.518	.225	$p < .001$ $\eta^2 = .060$	13.919	K > O *** 1.640 A > O ** .912
	Opioidabhängige	4.878	.214			
	Alkoholiker	5.790	.213			
‘SD3: ineffektiv vs. einflussreich’	Kontrollgruppe	4.242	.189	$p < .001$ $\eta^2 = .062$	14.386	K > O *** 1.464 K > A *** 1.164
	Opioidabhängige	2.778	.180			
	Alkoholiker	3.077	.179			
‘SD4: unzufrieden vs. selbstzufrieden’	Kontrollgruppe	6.655	.331	$p = .060$ $\eta^2 = .013$	2.827	
	Opioidabhängige	6.641	.316			
	Alkoholiker	7.597	.314			
‘SD5: schwach vs. diszipliniert’	Kontrollgruppe	9.145	.443	$p < .001$ $\eta^2 = .034$	7.614	K > O ** 2.021 A > O ** 1.819
	Opioidabhängige	7.124	.422			
	Alkoholiker	8.943	.420			
‘SD: Selbststeuerungsfähigkeit’	Kontrollgruppe	33.203	1.030	$p < .001$ $\eta^2 = .051$	11.723	K > O ** 6.837
	Opioidabhängige	26.366	.982			
	Alkoholiker	30.328	.976			

Das Alter hatte hier als Kovariate einen Effekt auf alle Skalen, außer bei den Skalen SD3: „ineffektiv vs. einfallsreich“ und SD5: „schwach vs. diszipliniert“. Ältere Menschen sind dabei weniger zuverlässig und zweckdienlich, dafür aber selbstzufriedener und insgesamt mehr selbststeuerungsfähig (SD-Gesamt). Die Variable Geschlecht, als Zwischensubjektfaktor, zeigte hingegen keinen statistisch bedeutsamen Interaktionseffekt.

Auf der Skala SD1: „unzuverlässig vs. zuverlässig“ wiesen die gesunden Kontrollen signifikant höhere Werte auf, die Gruppen der Süchtigen unterschieden sich hingegen nicht. Das Gleiche gilt für die Sub-Skala SD3: „ineffektiv vs. einfallsreich“. Bezüglich SD2: „ziellos vs. zweckdienlich“ waren es die Opioidabhängigen, die sowohl im Vergleich zu den Kontrollen, als auch den Alkoholikern die signifikant niedrigsten Werte aufwiesen. Die Opioidabhängigen hatten jeweils auch signifikant niedrigere Werte auf der Skala SD5: „schwach vs. diszipliniert“, selbst im Vergleich zu den Alkoholikern. Auch auf der Gesamtskala unterschieden sich die Werte der Opioidabhängigen signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe.

Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse der Cooperativeness (C)–Skala des TCI, Vergleich von 3 Gruppen (N = 157 Kontrollen, 112 Opioidabhängige und 175 Alkoholiker) Post-Hoc Signifikanzen (Bonferroni-Methode): $p \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **, ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opiode, K = Kontrollen. Df = 2, 437. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

Skala	Gruppe	M	SEM	p / Eta ²	F	Post-Hoc p = * - *** Mittelwerts- differenz
C1: intolerant vs. tolerant	Kontrollgruppe	7.136	.175	$p = .003$ $\eta^2 = .028$	5.871	K > O ** .868 K > A * .800
	Opioidabhängige	6.268	.167			
	Alkoholiker	6.336	.183			
C2: teilnahmslos vs. einfühlsam	Kontrollgruppe	5.887	.158	$p < .001$ $\eta^2 = .053$	11.447	K > O *** 1.067 K > A *** 1.074
	Opioidabhängige	4.820	.151			
	Alkoholiker	4.813	.165			
C3: egoistisch vs. hilfsbereit	Kontrollgruppe	6.086	.144	$p = .340$ $\eta^2 = .005$	1.080	
	Opioidabhängige	5.792	.137			
	Alkoholiker	5.775	.151			

<u>Skala</u>	<u>Gruppe</u>	<u>M</u>	<u>SEM</u>	<u>p / Eta²</u>	<u>F</u>	<u>Post-Hoc</u> p = * - *** Mittelwerts- differenz
‘C4: nachtragend vs. vergebend’	Kontrollgruppe	8.047	.305	p < .001 $\eta^2 = .062$	13.456	A > O * 1.169
	Opioidabhängige	5.816	.291			K > O *** 2.231
	Alkoholiker	6.985	.320			
‘C5: gewissenlos vs. aufrichtig’	Kontrollgruppe	7.492	.174	p < .001 $\eta^2 = .056$	12.172	K > O *** 1.167
	Opioidabhängige	6.325	.166			K > A *** 1.293
	Alkoholiker	6.199	.182			
‘C: Kooperativität’	Kontrollgruppe	34.648	.677	p < .001 $\eta^2 = .072$	15.863	K > O *** 5.627
	Opioidabhängige	29.021	.647			K > A *** 4.540
	Alkoholiker	30.108	.711			

Das Alter hatte hier als Kovariate einen Effekt bei den Skalen „nachtragend vs. vergebend“ (C4), „gewissenlos vs. aufrichtig“ (C5) und „Kooperativität“ (C-Gesamt). Insgesamt sind ältere Menschen weniger kooperativ, mit Ausnahme der Skala C4, dort sind sie weniger nachtragend. Über alle Probandengruppen hinweg hatten die Männer jeweils niedrigere Werte auf der Skala C5. Auf der Skala C4 hatten hingegen innerhalb der Kontrollgruppe die Männer höhere Kooperativitätswerte. Auf der Gesamtskala „Kooperativität“ wiesen in allen 3 Probandengruppen die Frauen wieder die höheren Kooperativitätswerte auf.

Die Variable Geschlecht, als Zwischensubjektfaktor, hatte hingegen keinen statistisch signifikanten Interaktions-Effekt mit der Probandengruppe.

Die Mehrfachvergleiche zeigen, dass auf der Gesamtskala C: „Kooperativität“ die gesunden Kontrollen signifikant höhere Werte aufwiesen als die Suchtmittelabhängigen; die Opioidabhängigen und Alkoholiker unterschieden sich dabei nicht. Dies leitet sich daraus ab, dass außer auf der Subskala C4: „nachtragend vs. vergebend“ die Süchtigen niedrigere Werte erreichen als die gesunden Kontrollen. Auf der Skala C4 bewerten sich die Opioidabhängigen als signifikant nachtragender als die gesunde Kontrolle aber auch nachtragender als die Alkoholiker; die beiden letztgenannten Gruppen unterscheiden sich hingegen nicht. Bei der

Skala C3: „egoistisch vs. hilfsbereit“ deutet die Inspektion der Mittelwerte zwar an, dass die gesunden Kontrollen hilfsbereiter sind, dies wird aber statistisch nicht untermauert.

Tabelle 12: Signifikante Ergebnisse der Self Transcendence (ST)–Skala des TCI, Vergleich von 3 Gruppen (N = 157 Kontrollen, 112 Opioidabhängige und 175 Alkoholiker). Post-Hoc Signifikanzen (Bonferronimethode): $p = \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opiode, K = Kontrollen. Df = 2, 437. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

Skala	Gruppe	M	SEM	p / Eta ²	F	Post-Hoc p = * - *** Mittelwerts- differenz
‘ST1: selbstbewusst vs. selbstvergessen’	Kontrollgruppe	5.029	.416	p = .010 $\eta^2 = .021$	4.676	O < A * -1.624
	Opioidabhängige	4.342	.396			
	Alkoholiker	5.967	.394			
‘ST2: individualistisch vs. idealistisch’	Kontrollgruppe	2.441	.340	p < .001 $\eta^2 = .035$	7.812	K < A * -1.393 O < A *** -1.692
	Opioidabhängige	2.142	.324			
	Alkoholiker	3.833	.322			
‘ST3: materialistisch vs. spirituell’	Kontrollgruppe	6.488	.508	$p = .698$ $\eta^2 = .002$	.360	
	Opioidabhängige	5.880	.484			
	Alkoholiker	5.931	.481			
‘ST: Selbsttranszen- denz’	Kontrollgruppe	13.958	1.145	$p = .071$ $\eta^2 = .012$	2.667	
	Opioidabhängige	12.364	1.092			
	Alkoholiker	15.731	1.086			

Im Bereich der Selbsttranszendenz hatte der Zwischensubjektfaktor „Geschlecht“ lediglich auf die Subskala ST3: „materialistisch vs. spirituell“ einen signifikanten Einfluss. In der Gruppe der Alkoholiker und Opioidabhängigen hatten die Männer jeweils niedrigere Werte, bei den Kontrollen war es umgekehrt. Die Kovariate Alter hatte auf allen Skalen außer ‘ST1:

selbstbewusst vs. selbstvergessen´ einen Einfluss. Umso älter die Probanden waren desto höher waren die ST–Werte, waren die Menschen spiritueller.

Die ST1: „selbstbewusst vs. selbstvergessen“ zeigt bei den Opioidabhängigen signifikant niedriger Werte an als bei den Alkoholikern.

Auf der Subskala ST2: „individualistisch vs. idealistisch“ wiesen die Alkoholiker signifikant höhere Werte auf als die Opioidabhängigen und die Kontrollgruppe.

4.3.2 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 3: Unterschiede in den Persönlichkeitsausprägungen zwischen Opioidabhängigen, Alkoholikern und gesunden Kontrollen, nach RST und rRST

Tabelle 13: Ergebnisse rRST beim Vergleich aller 3 Gruppen (mit Daten von N= 111 Kontrollen, 111 Opioidabhängigen und 169 Alkoholikern), Post–Hoc Signifikanzen (Bonferronimethode): $p = \leq 0.05$ *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opiode, K = Kontrollen. DF = 2, 384. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate.

<u>Skala</u>	<u>Gruppe</u>	<u>M</u>	<u>SEM</u>	<u>p / Eta ²</u>	<u>F</u>	<u>Post-Hoc</u> p = * - *** Mittelwerts- differenz
RRST_BAS	Kontrollgruppe	2.946	.072	$p = .898$ $\eta^2 = .001$	.107	
	Opioidabhängige	2.983	.056			
	Alkoholiker	2.957	.056			
RRST_BIS	Kontrollgruppe	2.487	.086	$p = .473$ $\eta^2 = .004$	.751	
	Opioidabhängige	2.609	.066			
	Alkoholiker	2.631	.067			
RRST_FFF	Kontrollgruppe	2.745	.060	$p = .171$ $\eta^2 = .009$	1.775	
	Opioidabhängige	2.636	.047			
	Alkoholiker	2.580	.047			
FIGHT	Kontrollgruppe	2.703	.071	$p = .254$ $\eta^2 = .007$	1.37	
	Opioidabhängige	2.724	.055			
	Alkoholiker	2.600	.055			

<u>Skala</u>	<u>Gruppe</u>	<u>M</u>	<u>SEM</u>	<u>p / Eta ²</u>	<u>F</u>	<u>Post-Hoc</u> p = * - *** Mittelwerts- differenz
FLIGHT	Kontrollgruppe	2.274	.088	p = .475	.746	
	Opioidabhängige	2.342	.068	$\eta^2 = .004$		
	Alkoholiker	2.425	.069			
FREEZING	Kontrollgruppe	3.174	.183	p = .110	2.221	
	Opioidabhängige	2.702	.142	$\eta^2 = .011$		
	Alkoholiker	2.662	.143			

Es zeigten sich, kontrolliert nach der Kovariate „Alter“ und dem Zwischensubjektfaktor „Geschlecht“, in Abhängigkeit der Gruppe keine signifikanten Unterschiede in den Persönlichkeitsskalen (siehe Tab. 13).

Tabelle 14: Ergebnisse RST beim Vergleich aller 3 Gruppen (mit Daten von N= 108 Kontrollen, 112Opioidabhängigen und 175Alkoholikern), Post-Hoc Signifikanzen (Bonferronimethode): p = ≤ 0.05 *; ≤ 0.01 **; ≤ 0.001 ***. Abkürzungen A = Alkoholiker, O = Opioide, K = Kontrollen. DF = 2, 388. Deskriptive Statistiken des Mittelwerts (M) bereinigt um die Kovariate Alter.

<u>Skala</u>	<u>Gruppe</u>	<u>M</u>	<u>SEM</u>	<u>p / Eta ²</u>	<u>F</u>	<u>Signifikanz- niveau</u> p = * - *** Mittelwerts- differenz
Summe BAS drive	Kontrollgruppe	11.795	.574	p = .347	1.062	
	Opioidabhängige	12.380	.438	$\eta^2 = .005$		
	Alkoholiker	11.547	.426			
Summe 'BAS fun seeking'	Kontrollgruppe	11.467	.269	p = .032	3.484	O > A * .687
	Opioidabhängige	12.022	.205	$\eta^2 = .018$		
	Alkoholiker	11.335	.199			

<u>Skala</u>	<u>Gruppe</u>	<u>M</u>	<u>SEM</u>	<u>p / Eta²</u>	<u>F</u>	<u>Signifikanz-niveau</u> p = * - *** Mittelwerts-differenz
Summe BAS reward responsiveness	Kontrollgruppe	16.769	.312	p = .007 $\eta^2 = .025$	5.057	K > O ** 1.260 K > A * 1.162
	Opioidabhängige	15.509	.238			
	Alkoholiker	15.606	.231			
<i>BAS total</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>40.030</i>	<i>.837</i>	<i>p = .223</i> $\eta^2 = .008$	<i>1.508</i>	
	<i>Opioidabhängige</i>	<i>39.911</i>	<i>.639</i>			
	<i>Alkoholiker</i>	<i>38.489</i>	<i>.621</i>			
<i>Summe BIS total</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>20.085</i>	<i>.521</i>	<i>p = .755</i> $\eta^2 = .001$	<i>.281</i>	
	<i>Opioidabhängige</i>	<i>20.178</i>	<i>.398</i>			
	<i>Alkoholiker</i>	<i>20.541</i>	<i>.387</i>			

Es gab keinen Interaktionseffekt „Geschlecht“ x *Gruppe*. Das „Alter“ als Kovariate hatte keinen Einfluss auf die RST-Skalen. Bei der Skala „BAS-Fun-Seeking“ hatten Opioidabhängige höhere Werte als die Alkoholiker. Bei „BAS-Reward-Responsiveness“ hatte die Kontrollgruppe sowohl signifikant höherer Werte als die Alkoholiker als auch im Vergleich zu den Opioidabhängigen.

Suchtmittelabhängige wiesen in unserer Untersuchung keine signifikant höheren *BAS(-total)* Werte auf. Lediglich die Opioidabhängigen hatten signifikant höhere *BAS-FS* Werte als Alkoholiker. Auch die Hypothese, dass Süchtige, insbesondere die Alkoholiker höhere *BIS(-total)* Werte haben, konnte nicht bestätigt werden.

4.3.3 Ergebnisse zum Hypothesenkomplex 3: Zusammenfassende und tabellarische Darstellung der überprüften Hypothesen

Wir prüften die Hypothese, ob sich auch unsere Stichproben signifikant bei den TCI – Skalenausprägungen unterschieden. Insbesondere bei Opioidabhängigen erwarteten wir eine höhere Ausprägung auf der Gesamt- und den Subskalen der Skala *Novelty Seeking* (NS). Ähnliche Ergebnisse nahmen wir auf Basis der oben berichteten Erkenntnisse anderer Forschergruppen, für die Gruppe der Alkoholiker im Vergleich zur Kontrollgruppe, an. Insbesondere erwarteten wir, dass Suchtmittelabhängige impulsiver sind. Zudem stellten wir die Hypothese auf, dass die beiden suchtmittelabhängigen Gruppen höher auf der Skala Harm Avoidance (HA) punkten.

Auch wenn wir ein vornehmlich exploratives Vorgehen wählten, erwarteten wir höhere *BAS–Fun-Seeking* (FS) Werte bei Abhängigen (Franken et al., 2006; Yamamoto et al., 2017), welche auch bei nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen von Kollegen gefunden worden waren (Kim et al., 2016; Yen et al., 2009). Eine von uns zitierte Studie fand bei Trinkern mit gefährlichem Konsummuster einen höheren BIS-Wert, aber in dieser Studie auch höhere *BAS–FS*-Werte sowie einen höheren *BAS–Drive*-Wert in der besagten Gruppe (Hamilton et al., 2012).

Obwohl die oben berichtete ausführliche Darstellung der Ergebnisse zu den Fragebogendimensionen (TCI, rRST; RST) interessante Einblicke in die „Suchtpersönlichkeiten“ liefert, welche in der Diskussion dieser Dissertationsschrift näher betrachtet werden, wollen wir an dieser Stelle tabellarisch und übersichtlich die von uns geprüften Hypothesen präsentieren.

Tabelle 15: Unterschiede in den Persönlichkeitsdimensionen in Abhängigkeit von der Gruppe. ☒ = Hypothese bestätigt, ☑ = Hypothese nicht bestätigt.

Hypothese	Ergebnis
H 3.1 Wir vermuteten bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen höhere Werte auf der Novelty Seeking-Gesamtskala im Vergleich zur Kontrollgruppe.	☒
Die Erwartung höherer NS – Werte wurde lediglich für die Gruppe der Alkoholabhängigen im Vergleich zur Kontrollgruppe bestätigt.	☑

H.3.2 Insgesamt erwarteten wir, dass Suchtmittelabhängige impulsiver sind, als die gesunden Kontrollen. (TCI NS2: „Impulsivität“): $K < O$; $K < A$	☒
H 3.3 Wir vermuteten bei Alkoholikern und Opioidabhängigen höhere Werte auf der Harm-Avoidance–Gesamtskala (HA) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Hypothese bestätigte sich lediglich bei den Alkoholikern,nicht aber bei den Opioidabhängigen	☐ ☒ ☐
H 3.5 Bezüglich der <u>Untersuchungen zur RST /rRST</u> vermuteten wir, dass Suchtmittelabhängige signifikant höhere BAS-Scores aufweisen als die Kontrollgruppe. Dies sollte sich im Besonderen bei der Subskala BAS-FS zeigen. Dabei hatten lediglich Opioidabhängige höhere BAS-FS–Werte im Vergleich zu den Alkoholikern. H 3.6 Wir vermuteten, dass Alkoholiker und Opioidabhängige höhere BIS–Werte haben als die Kontrollgruppe.	☐ ☒ ☐

4.4 Ergebnisse zu Hypothesenkomplex 4: Einfluss der Persönlichkeit auf die Bearbeitung der IGT

4.4.1 Chi – Quadrattest mit dichotomisierter Novelty Seeking Variable x drei Gruppen

Da wir den diametral gegenläufigen IGT-Lerneffekt in Abhängigkeit des rs1870393_C Allels nur bei Opioidabhängigen, nicht aber bei den gesunden Kontrollen sahen, die Kurve der Alkoholiker aber nicht durch einen Interaktionseffekt durch rs1870393_C beeinflusst wurde, legte dies den Schluss für uns nahe, dass der Effekt des SNPs eventuell nicht im Zusammenhang mit „Sucht“ per se steht, sondern moderierende Effekte der Persönlichkeit

einen Einfluss haben. Nach der Inspektion und Auswertung der Ergebnisse zu den Persönlichkeitsfragebögen zeigte sich, dass nur wenige Hypothesen bestätigt werden konnten. Immerhin ergaben sich bei zwei von drei Skalen aus dem Spektrum *Novelty–Seeking* signifikante Ergebnisse. Da dieses Persönlichkeitskonstrukt immer wieder in Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen untersucht und genannt wird sowie die Kontrollen hier auf den Skalen NS2 („Impulsivität“) und NS3 („Großzügigkeit“) niedrigerer Werte als die Opioidabhängigen aufwiesen, dichotomisierten wir die Variable NS-Gesamt am Median in *NS_high* und *NS_low* und führten die Daten einem Chi–Quadrat Test zu (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Kreuztabelle: Versuchspersonengruppen * *NS_high* (0 = niedrige Ausprägung, 1 = hohe Ausprägung auf der Skala Novelty Seeking)

Anzahl Prozent		Novelty Seeking		Gesamt
		Low	High	
Gruppe	Kontrollen	98 (62.42 %)	59 (37.58 %)	157
	Opioidabhängige	43 (38.40 %)	69 (61.60 %)	112
	Alkoholiker	89 (50.57 %)	87 (49.43 %)	176
Gesamt		230 (51.69 %)	215 (48.31 %)	445

Der Chi²–Test zeigte einen signifikanten Unterschied der Zellenbesetzungen an ($p < 0.001$; df 2; Prüfwert 15.2581). Dieses Ergebnis ergab sich dabei aus dem Sachverhalt, dass die Verteilung für *NS-high* bei den Opioidabhängigen diametral der Verteilung bei den Kontrollen gegenüberstand, während die Verteilung bei den Alkoholikern ausgewogen war.

4.4.2 Betrachtung unter Einbezug der IGT – Gesamtpunktzahl

Die Hypothese 4 wurde mittels einer ANOVA untersucht, welche wir unter Einbeziehung der dichotomisierten NS-Variable und der Gruppe (Controls, Opioids und Alcoholics) als Zwischensubjektfaktoren rechneten sowie die Gesamtpunkte in der IGT als abhängige Variable einbezogen. Es zeigte sich dabei ein Interaktionseffekt NS (dichotom: high vs. low) * Gruppe ($p = 0.004$; $\text{Eta}^2 = 0.023$; df = 2; df Fehler = 477; Mittlere Quadrate. = 2830858,248). Die folgende Abbildung 28 veranschaulicht diesen Interaktionseffekt. Hohes NS führt bei den gesunden Kontrollen zu einem sehr schlechten IGT-Gesamtergebnis (zum Vergleich: die

Durchschnittspunktzahl lag in unserer Untersuchung in der IGT bei -193.91 VSGP), während NS bei den Opioidabhängigen keinen Einfluss auf die Gesamtpunktzahl hatte. Bei den beiden Suchtgruppen zeigte sich in jedem Fall ein deutlich inverser Zusammenhang im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Kontrollgruppe mit NS-high zeigte ein ähnlich schlechtes Spielverhalten wie die Opioidsüchtigen.

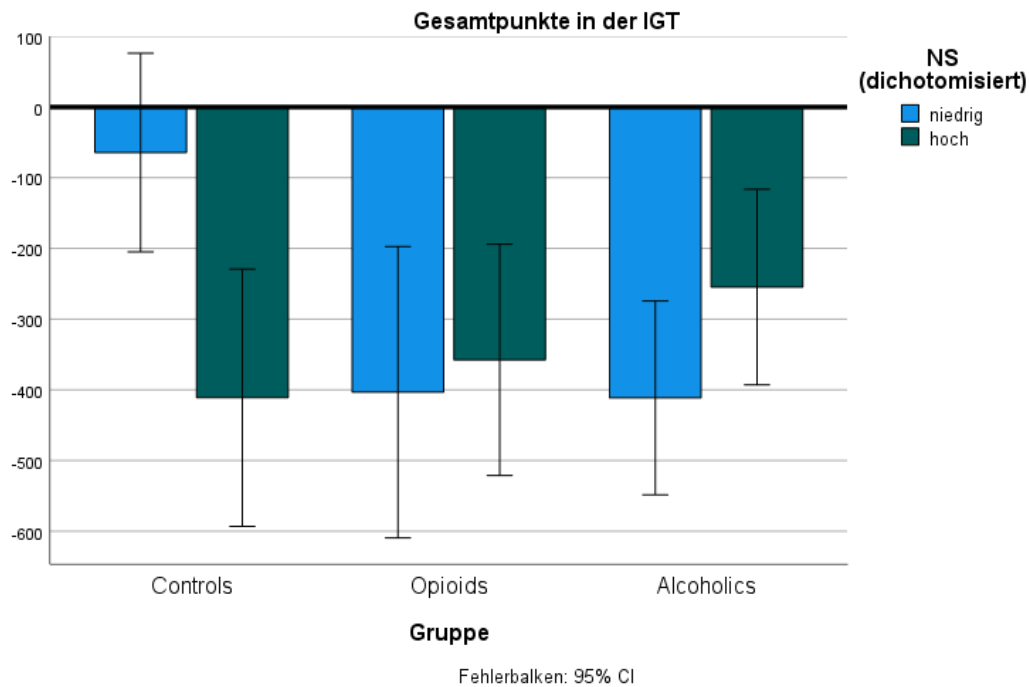


Abbildung 28: Auswirkungen auf die IGT-Gesamtpunktzahl in der Interaktion Gruppe x NS-high vs. low ($p = 0.004$). Hohes NS führt bei den gesunden Kontrollen zu einem sehr schlechten IGT-Gesamtergebnis (zum Vergleich: die Durchschnittspunktzahl lag in unserer Untersuchung in der IGT bei -193.91 VSGP), während NS bei den Opioidabhängigen keinen Einfluss auf die Gesamtpunktzahl hat. Bei den beiden Suchtgruppen zeigt sich ein deutlich inverser Zusammenhang im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Kontrollgruppe mit NS-high zeigt ein ähnlich schlechtes Spielverhalten wie die Opioidabhängigen.

5. Diskussion

5.1 Zum Hypothesenkomplex1: Unterschiede in der IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Versuchsgruppe

Ein charakteristisches Defizit bei Abhängigkeitserkrankungen besteht u. a. darin, gute Entscheidungen zu treffen. Ursächlich dafür sind ein eingeschränkter Zeithorizont, verbunden mit Impulsivität und „Blindheit“ für langfristige Ergebnisse. Dies sind in der Literatur häufig und oft untersuchte „Symptome“, wie in der theoretischen Herleitung dieser Arbeit eingehend erläutert wurde (siehe Kapitel 2.7.2). Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen bevorzugen zeitnahe Belohnungen, während sie die damit verbundenen Risiken und negativen Folgen ignorieren. Das neuronale Korrelat der impulsiven, unmittelbar belohnungsorientierten Entscheidungsfindung, während langfristige Ergebnisse ignoriert werden, ist der vmPFC (Bechara et al., 2000). Defizite in der Funktionalität dieser Gehirnregion können mit der IGT gut gemessen werden. Neben Patienten mit Läsionen im vmPFC wurden auch Suchtmittelabhängige mit der IGT-Task „untersucht“. So zeigen zum Beispiel Heroinabhängige (z. B. Petry et al., 1998; Yan et al., 2014) aber auch Alkoholiker ähnliche Beeinträchtigungen in der IGT-Leistung (z. B. Mazas et al., 2000; Fein et al., 2004; Kovacs et al. 2017). Dabei ähneln sich die Lernkurven in der IGT von Menschen, die unter einer Abhängigkeit von Suchtmittel leiden, denen von Menschen mit Schädigungen des vmPFC.

Eine IGT-Spielleistung kann am einfachsten über die Gesamtpunktzahl am Ende des Kartenspiels ermittelt werden. Unsere Ergebnisse bestätigten die erwartete bessere IGT-Gesamtpunktleistung bei den Kontrollen im Vergleich zu den Opioidabhängigen (**H1.1**): (siehe Abb. 21 und Tabelle 3). Auch die Alkoholiker zeigen tendenziell eine schlechtere Spielleistung, wobei nur knapp keine Signifikanz erreicht werden konnte (**H 1.2**). Erwartungsgemäß unterscheiden sich Opioidabhängige und Alkoholiker hinsichtlich der IGT-Gesamtpunktzahl nicht, **H 1.3**.

Dieser Befund stützt erneut die Hypothese, dass bei Opioidabhängigen – und tendenziell auch bei unserer Alkoholikergruppe - die Entscheidungsfindung beeinträchtigt ist. Eine negative Gesamtleistung in der IGT deutet auf den bereits mehrfach geschilderten verkürzten Zeithorizont bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen hin (*Myopia for the future*, Bechara et al., 2002). Dies bedeutet konkret, dass auch wir in unseren Ergebnissen sehen, dass die Opioidabhängigen auf kurzfristige Belohnungen sensitiv reagieren und eine langfristig negative Spielentwicklung außer Acht lassen bzw. in Kauf nehmen, da sie für „Bestrafungen“ unempfindlich sind (Kartenstapel mit höheren Verlusten in Kauf nehmen, um die Chance auf sehr hohe Gewinne zu wahren), was sich dann in schlechteren Gesamtergebnissen zeigt.

Eine weitere Möglichkeit, das Entscheidungsverhalten der Substanzabhängigen näher zu untersuchen, ist es, sich neben der Gesamtleistung in der IGT auch die Lernkurven über die Zeit anzuschauen. Hierfür wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet, bei der die Trials (Spielkartenzüge) in Blöcke unterteilt wurden und somit die Entscheidungen über die Zeit abgebildet werden konnten. Ergebnisse, die auf Basis der „Lernkurven“ ermittelt werden, können also helfen, die Theorie der „*Myopia for the future*“ bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen zu erhärten.

Auch wenn alle Gruppen lernen, das heißt, schließlich vermehrt „gute“ Karten ziehen, sieht man bei den Gruppen der Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen (Opiode, Studie I und Alkoholiker, Studie II) einen „Impulsdurchbruch“ in Kartenblock 6 (siehe Abb.: 29). Süchtige versuchten sich hier wieder an den Kartendecks, deren Karten mitunter einen hohen Belohnungswert (Punkte) versprechen, wobei die Decks aber viele „strafende“, also Karten mit hohen Punktabzügen beinhalten, was die Decks langfristig sehr nachteilhaft macht. Dass alle Gruppen dies eigentlich gelernt haben, wie man in den Kurven von Block 1 bis Block 5 deutlich erkennen kann, macht den Impulsdurchbruch der Süchtigen noch bemerkenswerter.

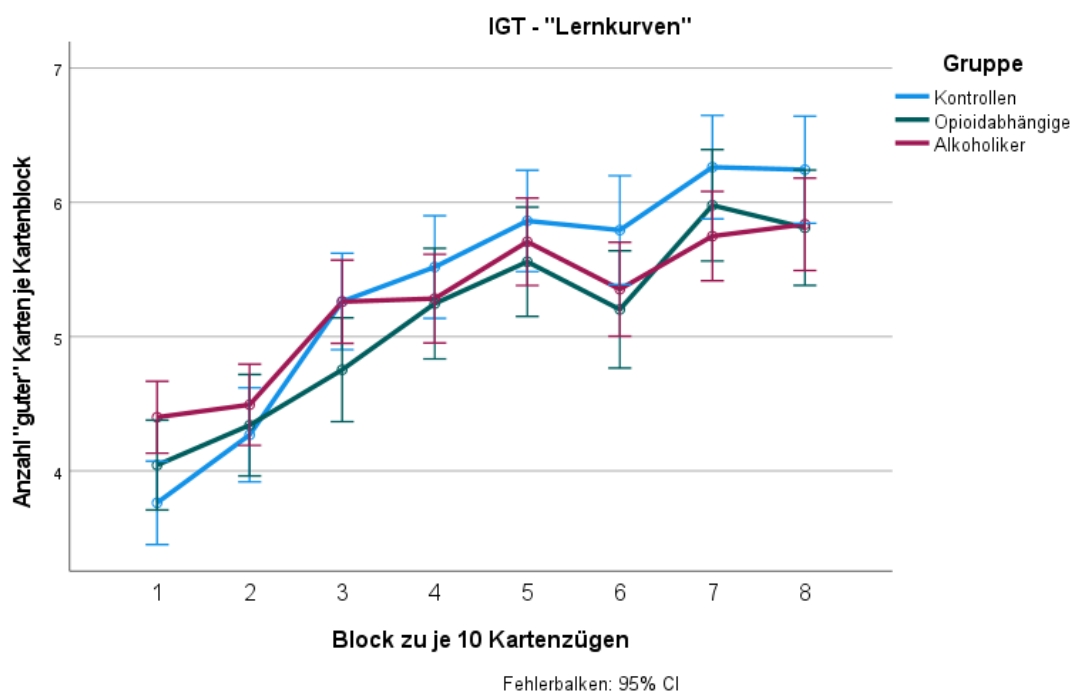


Abbildung 29: Deutlich zu erkennen ist die Steigung der Verlaufslinien („Lerneffekt“) über die 80 Kartenzüge (8 Blöcke hinweg) in allen 3 Gruppen, was grafisch veranschaulicht, dass alle Gruppen „lernen“. Trotz dieses Lernprozesses greifen Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen in Block 6 vermehrt auf die „bösen/unvorteilhaften“ Kartenstapel zurück.

Eine Interaktion Block x Gruppe (Opiode vs. Kontrollen) zeigte sich entgegen **H 1.4** in Studie I zwar nicht, es konnte aber in Studie II in der Betrachtung Alkoholiker vs. Kontrollen ebendiese

Interaktion gefunden werden, **H 1.5** hat sich damit bestätigt. **H 1.6** lautete wie folgt: „Die „Lernkurven“ von Alkoholikern und Opioidabhängigen unterscheiden sich nicht signifikant. (Anmerkung: Die Nullhypothese kann man zwar nicht bestätigen, dennoch vermuten wir inferenzstatistisch keine signifikanten Gruppenunterschiede)“. Und wie schon die Inspektion des Graphen aus Abb.: 29 erahnen lässt, hatten sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige statistisch signifikant ähnliche „Lernkurven“: womit sich unsere **H 1.6** bestätigt hat. Unseres Erachtens sehen wir grafisch, als auch in zwei von drei unserer belegten Hypothesen einen weiteren Hinweis darauf, dass Suchtmittelabhängige unter einer *Myopia for the future* leiden. Diese „Kurzsichtigkeit bezüglich zukünftiger Konsequenzen“ hat wahrscheinlich maßgeblichen Einfluss auf das Rückfallrisiko von Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen.

Warum wurde nur ein Interaktionseffekt Alkoholiker vs. Kontrollen, nicht aber Opioidabhängige vs. Kontrollen gefunden? Wir vermuten in erster Linie, dass bei der Analyse der Opioidabhängigen die statistische Power zu gering war. Hier müssen u. a. die uns vorliegenden unterschiedlichen Stichprobengrößen in diskutiert werden (215 Alkoholiker vs. 138 Opioidabhängige). Auch die Versuchsbedingungen konnten aufgrund unterschiedlicher Kliniken nicht exakt gleich gehalten werden. Eine Erhöhung der Stichprobe Opioidabhängiger ist daher für zukünftige Studien wünschenswert. Tatsächlich hatten wir ca. 200 freiwillige Opioidabhängige gefunden, die aber zum Teil aufgrund des desolaten Venenstatus keine Blutprobe abgeben konnten, die Persönlichkeitsfragebögen nicht ausgefüllt haben oder wegen Rückfälligkeit/Therapieabbruch/vorzeitiger Entlassung nicht alle relevanten Daten produzieren konnten und diese Versuchspersonen daher nicht in unsere Analysen eingegangen sind.

5.2 Hypothesenkomplex 2: Genetische Einflüsse

Vor dem Hintergrund der entscheidenden Rolle von Stress für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Drogensucht, wurden in den vorliegenden Studien zusätzlich genetische Variationen auf Genen der HPA-Achse sowie das Entscheidungsverhalten unter Belohnungs- und Bestrafungsaspekten, zunächst bei Opioidabhängigen und einer gesunden Kontrollgruppe, untersucht (Studie I). Es ist bekannt, dass Stress nicht nur das Risiko für Drogenmissbrauch erhöht, sondern auch einen Einfluss darauf hat, wie wir Entscheidungen treffen. Stress, vor allem wenn er als unkontrollierbar wahrgenommen wird, stört die systematische Betrachtung aller relevanten Alternativen und führt zu impulsiven, unreflektierten und oft auch nachteiligen Handlungen (Keinan, 1987; Starcke & Brand, 2012).

Ausgangspunkt in der Reaktion auf Belastungen, die die energetische Homöostase von Tieren, aber auch des Menschen moduliert, ist die hormonelle Kaskade der HPA-Achse, über

die Sekretion des CRH aus dem Hypothalamus. Zumindest in Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Blockade des CRH-Rezeptors-1 die Heroin-Selbstadministration (SA) reduziert (z. B. Greenwell et al., 2009) und auch beim Menschen standen Single-Nucleotide-Polymorphisms (SNPs), die mit der Synthese von CRH-Rezeptoren zusammenhängen, mit Heroinsucht in Verbindung (Levrán, Peles et al., 2014). Interessanterweise weist der für die Bestimmung von Zielen und die Bewertung von Antwortalternativen und -Ergebnissen relevante vmPFC neuronale Projektionen in den Hypothalamus auf (Ongur & Price, 2000). Defizite in den vmPFC-Funktionen können daher zu einer veränderten CRH-Reaktion auf der Basis von Stressreizen und zu nachteiligen Entscheidungen führen.

Um diesen Zusammenhang zwischen Stress (HPA-Achse), Sucht, vmPFC und Entscheidungsverhalten weiter zu untersuchen, haben wir den Einfluss von SNPs auf dem CRH-Gen auf die Leistung in der Iowa-Gambling-Task (IGT) in Studie I bei Opioidabhängigen versus Kontrollen untersucht und in Studie II bei Alkoholabhängigen vs. Kontrollen, mit dem Ziel einer Extrapolation dieser Erkenntnisse auf andere Suchterkrankungen realisieren zu können.

Nur einer der sechs Polymorphismen des CRH-Gens hatte Einfluss auf die Gesamtleistung in der IGT oder auf die Lernkurven über die 80 Kartenzüge hinweg. Der rs1870393 zeigte bei den Opioidabhängigen (Studie I) eine signifikante Dreifach-Interaktion (genetische Variation x Gruppe x Block) auf die IGT-Leistung im Zeitverlauf, sowohl auf der Genotyp- als auch auf der Allelebene (Seeliger et al., 2020). Während Träger von mindestens einem C-Allel in der Gruppe der Opioidabhängigen über die Zeit des Spiels hinweg im Vergleich zu Trägern des AA-Genotyps steilere Lernkurven im IGT aufwiesen, war in der Kontrollgruppe das Gegenteil zu beobachten, d. h. steilere Lernkurven bei AA-Trägern im Vergleich zu Trägern von mindestens einem C-Allel. Dieser Befund wurde durch Haplotypanalysen weiter untermauert. Träger des TGTA-Haplotyps unterschieden sich je nach Gruppe in der IGT-Leistung. Träger des homozygoten-Haplotyp TGTA der Kontrollgruppe wiesen im Spielverlauf über die 80 Kartenzüge, die wir in 8 Blöcke aufgeteilt hatten, eine lineare Lernkurve auf, die bei Versuchspersonen der Kontrollgruppe ohne Homozygotie für den TGTA-Haplotyp nicht zu beobachten war. In der Gruppe der Opioidabhängigen beobachteten wir diametrale Effekte, d. h. steilere Lernkurven bei Teilnehmern ohne den homozygoten TGTA-Haplotyp im Vergleich zu Teilnehmern mit Homozygotie für TGTA.

Ein anderer Haplotyp, TGCA, zeigte ebenfalls eine Dreifach-Interaktion. Bemerkenswert ist hierbei, dass sich die Haplotypen TGCA und TGTA nur im vierten SNP (rs1870393) unterschieden, und dieser SNP der einzige war, der einen signifikanten Effekt auf Einzel-SNP-

Ebene hatte. Darüber hinaus gab es zusätzliche Hinweise darauf, dass rs1870393 die entscheidende genetische Variation hinter den Haplotypereffekten ist. So zeigte sich mittels einer zusätzlichen Chi-Quadrat-Statistik, dass nur 2 von 289 Versuchsteilnehmern, weder mindestens ein C-Allel (rs1870393) besitzen, noch Homozygotie für den TGTA-Haplotyp aufweisen ($\chi^2_{(1)} = 279.822$, $p = 0.000$). Folglich können in 99,31% der Fälle die Allele der anderen vier SNPs des Haplotypblocks aus dem Wissen des Genotyps von rs1870393 abgeleitet werden.

Da univariate SNP-Analysen nur einen positiven Effekt von rs1870393 festgestellt haben, scheint dieser Polymorphismus die treibende Kraft für den signifikanten Haplotypereffekt zu sein. Die entscheidende Frage ist nun, ob die unterschiedliche Wirkung von rs1870393 auf die IGT-Leistung über die Zeit von der Gruppe abhängt oder nicht. Wie lässt es sich erklären, dass das C-Allel bei den Opioidabhängigen von Vorteil ist, während es bei den Kontrollen einen negativen Effekt hat?

Drei mögliche Erklärungen sollten dabei berücksichtigt werden: erstens angesichts der Tatsache, dass sich Patienten und Kontrollen in der Geschlechterverteilung unterscheiden, und zweitens, dass sich die Gruppen im Durchschnittsalter unterscheiden; daher müssen störende Einflüsse von Geschlecht und Alter kontrolliert werden. Drittens ist anzunehmen, dass die unterschiedliche Wirkung des C-Allels tatsächlich von der Gruppenzugehörigkeit (Opioid- vs. Kontrollgruppe) abhängt oder besser gesagt, mit dieser etwas zu tun hat. Es stellte sich heraus, dass weder Geschlecht noch Alter einen Einfluss auf die beobachtete Dreifachinteraktion (genetische Variation x Gruppe x Block) hatten, was die Hypothese der unterschiedlichen Auswirkungen des C-Allels von rs1870393 auf die IGT-Leistung in Abhängigkeit von der Gruppe unterstützte. In einer Studie von Smoller et al. (2005) wurde zunächst ein Haplotyp des CRH-Gens als Risikofaktor für Panikstörungen bei Kindern identifiziert. Das SNP rs1870393 war Teil dieses Haplotypblocks und zeigte auch einen univariaten Effekt auf *Behavioral Inhibition* (BI), einen Risikofaktor für Panikstörungen. Das A-Allel erwies sich hier als das schützende Allel, das an betroffene Nachkommen verhältnismäßig weniger „vererbt“ worden war. Dies sahen wir in Studie 1 (Seeliger et al., 2020) im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Smoller et al., 2005. Kontrollen mit dem schützenden AA-Genotyp (geringere Anfälligkeit für Angstzustände) zeigten steilere Lernkurven im IGT. Bei den Opioidabhängigen erwies sich das C-Allel mit der Zeit als überlegen in der IGT-Leistung. In der Diskussion der Veröffentlichung von Seeliger et al. (2020), entwickelten wir die Theorie, dass die diametralen Alleleffekte zwischen Versuchsgruppe und Kontrollen durch eine umgekehrte U-förmige Beziehung zwischen BI/Angst und IGT-Lernleistung erklärt werden könnten (siehe Abb. 30). In dieser Arbeit wurden seinerzeit noch keine Persönlichkeitsdaten mit einbezogen.

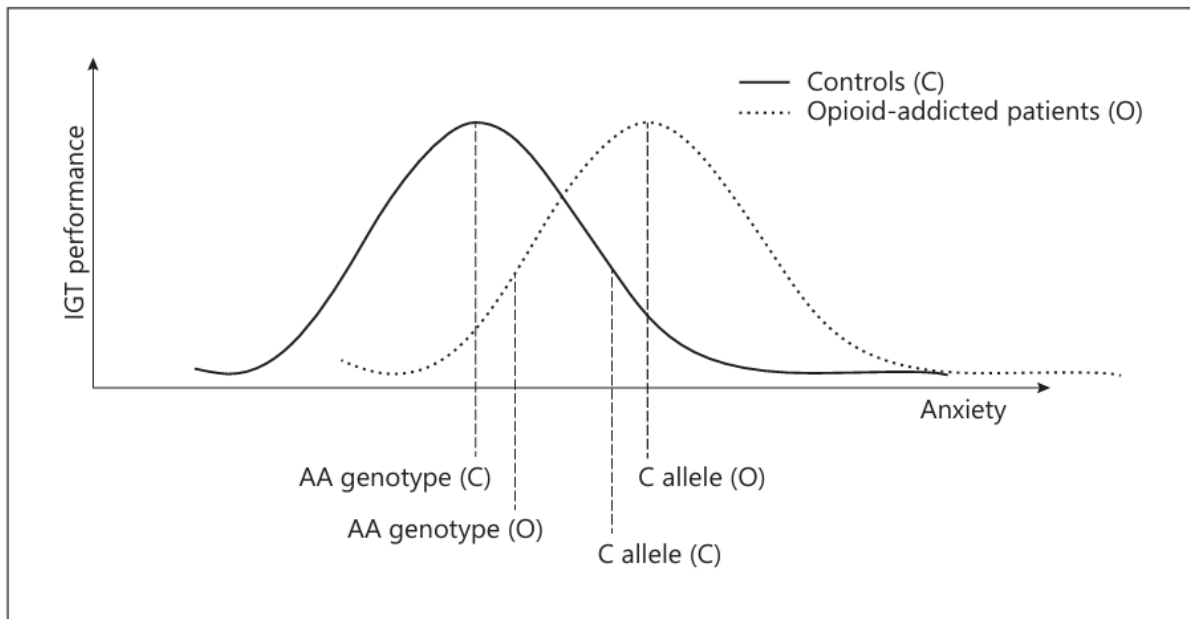


Abbildung 30: Erstes hypothetisches Modell aus Seeliger et al., 2020. Die IGT-Leistung hing in diesem Modell demnach mit „Anxiety“ zusammen, welche wiederum von rs1870393 und der Gruppenzugehörigkeit abhing (Kontrollen versus Opioidabhängige). Es wurde dabei angenommen, dass opioidabhängige Patienten eine „Anfälligkeit“ zu einer höheren Anxiety haben (ihre Kurve ist daher auf der x-Achse etwas weiter nach rechts verschoben). Beim AA-Genotyp wurde von einer niedrigeren Neigung zu Anxiety ausgegangen als beim C-Allel. In der Kontrollgruppe lag die beste Performance beim IGT bei den Trägern des AA-Genotyps, aber die beste Performance bei den Opioidabhängigen lag hier bei den Trägern des C-Allels. Daraus wurde geschlossen, dass Anxiety nur bei den Opioidabhängigen, nicht aber bei den gesunden Kontrollen vorteilhaft ist, im Hinblick auf die Leistung im IGT (Seeliger et al., 2020). Unsere Erklärungsmodell, nach dem Opioidabhängige eine „Anfälligkeit“ zu einer höheren Anxiety haben, wurde später unseres Erachtens durch unsere Persönlichkeitsforschung nur partiell unterstützt (siehe Tab. 8, Harm Avoidance 1: $K < O^*$).

Wir vermuteten basierend auf den Ergebnissen von Studie 1 (Seeliger et al., 2020), dass die IGT-Leistung unter anderem vom Ausmaß der Ängstlichkeit abhängt, die aus einer Wechselwirkung zwischen dem rs1870393-Allels (Smoller et al., 2005) und der Gruppenzugehörigkeit (Kontrollen vs. Opioidabhängige) abgeleitet werden kann. Wie sich in einem späteren Studienabschnitt zeigte, waren bei unseren Probanden die TCI–Harm Avoidance-Gesamtwerte bei den Opioidabhängigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zwar deskriptiv aber nicht statistisch signifikant höher. Allerdings haben in den meisten Veröffentlichungen zu dem Thema Opioidabhängige eine höhere Disposition für Ängstlichkeit (Kilpatrick, Sutker & Smith, 1976); dies zeigt auch ein Review von Fatséas, Denis, Lavie und Auriacombe aus dem Jahr 2010, hier wurden Lebenszeitprävalenzen von Angsterkrankungen bei Opioidabhängigen zwischen 26 % und 35 % ermittelt.

Die Kurve der Opioidabhängigen ist in Abb. 30 (aus Seeliger et al., 2020) dementsprechend nach rechts verschoben. Das A-Allel ist mit einer geringeren Angstanfälligkeit assoziiert als das C-Allel. Bei der Kontrollgruppe lag die maximale Leistung bei Trägern des AA-Genotyps, während in der Gruppe der Opioidabhängigen die beste Leistung bei Trägern des C-Allels

beobachtet wurde. Bei den Opioidabhängigen schien Angst für die IGT-Leistung von Vorteil zu sein, bei den Kontrollen war dies dagegen offensichtlich nicht der Fall. Mit anderen Worten, Opioidabhängige profitierten von höheren Ausprägungen von Ängstlichkeit, die sie vorsichtiger und somit für Strafen (bestrafende Kartendecks) sensibler machten. Die Opioidabhängigen, die Träger des AA-Genotyps sind, und im Modell (Abb. 30) eine geringere „Anxiety“ aufwiesen, schienen hingegen davor „Angst“ zu haben, hohe Gewinne nicht zu realisieren, was sie zu einem riskanten Verhalten verleitete und blind vor den drohenden Strafen machte. Ihre Impulsivität und ihr Hang dazu, sofortige Belohnungen erbeuten zu wollen, bewirkte im Rahmen ihrer Kurzsichtigkeit für zukünftige Ereignisse (*Myopia for the future*) langfristig nachteilige Folgen (IGT-Gesamtscore). Dieses Verhalten ist allen Süchten gemein, trinkt doch der Alkoholiker z. B. zur unmittelbaren Auflockerung und raucht der Raucher zur unmittelbaren Entspannung, Langzeitfolgen des Konsums zu betrachten spielt bei derlei Überlegungen in der Regel keine Rolle.

Die vorliegenden Daten zeigen allerdings, dass die genetische Variation des CRH-Gens Entscheidungsprozesse vorhersagt, welche vom IGT gemessen wurden und dass diese genetischen Effekte vom Suchtstatus (opioidabhängig versus abstinent) abhängen. Da das CRH der Ausgangspunkt der HPA-Achse ist, wird die Bedeutung von Stress bei der Opioidsucht noch einmal unterstrichen. Beeinträchtigte Entscheidungen im Sinne einer impulsiven Belohnungsempfindlichkeit und einer *Myopia for the future* hängen sowohl mit Stress als auch mit der Opioidsucht zusammen. Bemerkenswert ist, dass hier ein Polymorphismus des CRH-Gens (rs1870393_C) bei den Opioidabhängigen eine andere Wirkung hatte als bei den gesunden Kontrollen. Es wurde vermutet, dass die Persönlichkeit hier ein moderierender Faktor ist.

Die in dieser Dissertationsschrift inkludierte Studie I lieferte somit u. a. genetische Nachweise für den Zusammenhang zwischen Stress, Entscheidungsfindung und Opioidabhängigkeit. Als einen möglichen Grund für die Dissoziation zwischen den Alleleffekten von rs1870393 bei der Entscheidungsfindung, abhängig vom Suchtstatus, vermuteten wir in unserer ersten Theorie (Seeliger et al., 2020) in unserer damaligen Diskussion den Faktor *Angst/Anxiety*. Es wurde daher im Folgenden die Rolle von Angst als fehlendem Bindeglied zwischen genetischen Variationen des CRH-Gens und der Abhängigkeit im Zusammenhang mit dem IGT untersucht. Darüber hinaus ist bisher noch nichts über die Funktionalität des SNPs rs1870393 bekannt. Der Polymorphismus befindet sich im Intron des CRH-Gens, das nur zwei Exons hat. Bemerkenswert ist, dass diese Intronregion bei Ratten ein Neuron-restriktives Silencing-Element (NRSE) aufweist, das auch als Repressor-Element-1 (RE-1) bezeichnet wird, von dem man weiß, dass es die transkriptionale Hemmung vermittelt (Zhou & Fang, 2018). Bereits bekannt ist hingegen, dass die Promotorhomologie des CRH-Gens artenübergreifend sehr

hoch ist (z. B. Schulkin, 2011). Es sollte daher dringend geklärt werden, ob sich rs1870393 in einer solchen Regulationssequenz des menschlichen CRH-Gens befindet. Zukünftige Studien müssen nicht nur die vorliegenden Ergebnisse replizieren, sondern auch die Spezifität der berichteten Ergebnisse untersuchen. Ist der AA-Genotyp von rs1870393 auch für die Entscheidungsfindung bei anderen Abhängigkeiten wie z. B. dem Alkoholismus von Bedeutung? Es wurde daher dieser Frage in Studie II nachgegangen, allerdings konnten keine diametral entgegengesetzten Kurven / konnte kein Interaktionseffekt bei den Alkoholikern vs. gesunde Kontrollen gefunden werden, welche zuvor bei den Opioidabhängigen gefunden worden waren. Zwar beeinflusst Alkohol u. a. das Opioidtransmittersystem, daneben aber auch u. a. das glutamanerge-, serotonerge- und das GABA-System (siehe Kapitel 2.5.2). Opiode hingegen wirken primär nur auf das Opioidsystem. Spielen dann die exklusiven Wechselwirkungen zwischen dem Opioid – und dem Stresssystem dabei eine Rolle (siehe Kapitel 2.4.7)? Es sei dabei erinnert an die stressdämpfende Wirkung von Opioidpeptiden auf die HPA-Achse (z. B. Drolet et al., 2001) und dem Phänomen, dass eine chronische Opiodeinnahme zu einer Sensitivierung des *Locus Coeruleus*-Noradrenalin (LC-NA) Systems gegenüber Stressoren führt (Valentino & van Bockstaele, 2015). Oder sind weitere Persönlichkeitsfaktoren in Erwägung zu ziehen? Dies untersuchten wir in einem späteren, dritten Hypothesenkomplex.

Da die Diskussion zu Zusammenhängen von rs1870393_C mit *Anxiety* höchst spekulativ waren, wurden nach Auswertung der Ergebnisse der Hypothesen zu den Unterschieden in den Persönlichkeitsausprägungen in Abhängigkeit von der Gruppe weitere Überlegungen angestellt, auf die im Abschnitt 5.4 eingegangen wird.

5.3 Hypothesenkomplex 3: Diskussion zu Persönlichkeit, Substanzabhängigkeit und Entscheidungsverhalten

Da die Ergebnisse unserer explorativen Untersuchung zu den Unterschieden in den Persönlichkeitsausprägungen zwischen den Gruppen der Opioidabhängigen, der Alkoholiker und Kontrollen in der Breite in mehr als zehn Tabellen dargestellt worden ist und zahlreiche Skalen und Unterskalen, vor allem des TCI, umfasst, möchten wir uns in der Diskussion auf wenige, aus unserer Sicht im Zusammenhang mit dem Titel der vorgelegten Dissertation stehenden Themen, konzentrieren. Wir beginnen mit der engeren Diskussion der Hypothesen. Für einen Überblick über die Hypothesen zu den Unterschieden in den Persönlichkeitsdimensionen in Abhängigkeit von der Gruppe verweisen wir auf Tabelle 15.

Lediglich alkoholabhängige Menschen hatten in unserer Untersuchung signifikant höherer Punktwerte auf der NS–Gesamtskala. Die Opioidabhängigen zeigten eine Tendenz zu höheren Werten, welche allerdings nicht statistisch signifikant waren. Die Werte zwischen Alkoholikern und Opioidabhängigen unterschieden sich hingegen nicht (**H 3.1**).

Zunächst einmal stach uns dabei ins Auge, dass wir bei den Opioidabhängigen, auf den Skalen NS 2 („bedachtsam vs. impulsiv“) und NS 3 („genügsam vs. großzügig“) signifikant höhere Werte als bei den gesunden Kontrollen fanden. Ähnliche Ergebnisse wurden z. B. von Le Bon et al. (2004) gefunden. Bezüglich NS gibt es Zusammenhänge mit Zuckermans *Sensation Seeking*, Eysencks *Psychotizismus* und der *Extraversion* der Big Five. Cloninger sieht diese Skala als dopaminerg moduliert. Warum grade auf der NS1-Skala die Kontrollgruppe einen Trend zu höheren Werten als die Opioidabhängigen und die Alkoholiker hatte, erschließt sich uns auf den ersten Blick nicht und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Le Bon et al. (2004). Wörtlich übersetzt lautet der Name von NS1 „*Explorative Erregbarkeit*“, aber warum scheinen die Opioidabhängigen und Alkoholiker weniger explorativ erregbar zu sein? Sind sie vorsichtiger/ängstlicher? Aus meiner langjährigen klinischen Erfahrung ist mir bekannt, dass abhängigkeiterkrankte Menschen zu Beginn einer stationären Entwöhnungsbehandlung oft demoralisiert und „ängstlicher“ sind. Die Patienten befinden sich in einem Zustand, in dem sie oft unter prolongiertem Entzugssymptomen leiden, was die Folgen einer geringeren explorativen Erregbarkeit erklären könnte. Wir können dagegen auf Grundlage der hier vorliegenden Daten nichts über die Persönlichkeit sagen, die vorlag, als die Patienten die Sucht entwickelt haben.

Im Vergleich der Subskalen der Dimension Harm–Avoidance schätzten sich die Opioidabhängigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen tatsächlich als signifikant besorgter (HA1) ein; auch dieses Ergebnis deckt sich mit Le Bon et al. (2004). Auf der

Gesamtskala HA hatten Opioidabhängige nach den Alkoholikern die zweitniedrigsten Werte, diese Werte waren allerdings nicht statistisch signifikant größer als die der Kontrollgruppe.

Gleichzeitig schätzen sich die Opioidabhängigen nachtragender (C4), gewissenloser (C5), intoleranter (C1) und teilnahmsloser (C2) ein. Diese „Mischung“ wird in der Regel als Dissozialität bezeichnet. Auch auf der Gesamtskala „Kooperativität“ schnitten Opioidabhängige signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollen. Auffällig sind die Parallelen zu Phineas Gage (Kap. 2.1), der sich nach seinem Frontalhirnschaden ebenfalls impulsiver und sozial deviant verhielt (McCormick et al., 2018); Bezüglich der **H 3.2** zu NS2, also „Impulsivität“, war diese Skala in unserer Untersuchung bei den Opioidabhängigen erhöht. Die Ergebnisse der Selbsteinschätzung der Opioidabhängigen mittels TCI könnten sich somit in die Reihe der Erkenntnisse einordnen, dass Abhängigkeitserkrankungen mit einer generellen OFC Pathologie einhergehen (Nakamura-Palacios et al., 2014; Koob & Volkow, 2010; Moselhy et al., 2001). Auch decken sich die Ergebnisse mit den Erkenntnissen zur gesteigerten Impulsivität bei Menschen, die an einer Abhängigkeitserkrankung leiden.

Ob bei den Opioidabhängigen nun erst die psychopathischen Züge vorlagen und dann die Opioidabhängigkeit entstanden ist oder umgekehrt, kann an dieser Stelle durch unsere Daten nicht geklärt werden. Dass jedoch bei den Opioidabhängigen die geringste Selbststeuerungsfähigkeit (SD-Gesamtskala) vorliegt (wenn auch nicht signifikant niedriger als bei den Alkoholikern), macht diese natürlich anfälliger für den Erwerb einer Sucht als auch für Rückfälle. Die Opioidabhängigen hatten bis auf die Subskala SD4 („unzufrieden vs. selbstzufrieden“) überall signifikant niedrigere Subskalenwerte auf der Selbststeuerungsebene als die Kontrollgruppe, dies deckt sich im Wesentlichen mit Ergebnissen von Le Bon et al. (2004). Frappierender finden wir aber auch hier die Parallelen zwischen der Selbstauskunft der Opioidabhängigen zur Selbststeuerung (SD) und den Folgen einer OFC Schädigung auf der Verhaltensebene, die McCormick et al. (2018) wie folgt zusammenfasste: eingeschränkter Zeithorizont, distanzloses soziales Verhalten, eine eingeschränkte Emotionsregulation und eine eingeschränkte *Selfawareness / Theory of Mind*.

Interessanterweise hatten Alkoholiker auf der Gesamtskala von NS signifikant höheren Werte als die Kontrollgruppe, dieses Ergebnis steht damit im Einklang zur **H 3.1** und zu (Basiaux et al., 2001 und Le Bon et al., 2004). Auch an dieser Stelle sei nochmals daran erinnert, dass NS dopaminerg moduliert sein soll und die gemeinsame Endstrecke aller Suchtmittel das dopaminerge Neurotransmittersystem ist.

Auf der Gesamtskala HA hatten die Alkoholiker allerdings höhere Werte als die Kontrollgruppe, aber auch höhere Werte als die Opioidabhängigen was die **H 3.3** zum Teil bestätigt; ebenso hatten Alkoholiker auf der Subskala HA1 „unbeschwert vs. besorgt“ die höchsten Werte von allen drei Gruppen; demnach waren die Alkoholiker am „besorgtesten/sorgenvollsten. Ist es

diese Besorgtheit, welche die Alkoholiker vor der illegalen Substanz der Opiode fernhält und den legalen, schnell verfügbaren „Angstlöser“ Alkohol attraktiv macht?

Wie auch die Opioidabhängigen hatten die Alkoholiker statistische signifikant geringere Punktzahlen auf Subskalen der Dimension „Selbststeuerungsfähigkeit“ (SD), wie auf der Skala SD1 und SD3 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Inhaltlich bewerten sich die Alkoholiker somit als „unzuverlässiger“ und „ineffektiver“ im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Alkoholiker haben auch, ganz ähnlich wie die Opioidabhängigen, niedrigere Werte auf den Gesamt –und einigen Subskalen (C1, C2 und C5) der „Kooperativität“. Sie schätzen sich damit, weitestgehend wie die Opioidabhängigen, als signifikant intoleranter, teilnahmsloser/unempathischer und gewissenloser ein.

Auch bezüglich der Impulsivität (**H 3.2**) bewerteten sich die Alkoholiker höher als die gesunden Kontrollen (NS2). Die oft zitierte „*Myopia for the future*“ (Bechara et al., 2002) zeigte sich meines Erachtens auch auf der Ebene der Impulsivität. Dies kann man deutlich an den Ergebnissen zur TCI- Subskala NS2 „bedachtsam versus impulsiv“ erkennen (**H 3.2**). Sowohl Alkoholiker als auch Opioidabhängige zeigten hier signifikant höhere Werte. Neben dem schlechteren Abschneiden der Opioidabhängigen in der IOWA Gambling – Task sah bereits Sinha (2008) den Zusammenhang, dass die Stärke des *Distress* positiv mit dem Risiko korreliert war, dysfunktionales Verhalten zu zeigen; es wird in der Diskussion zur vierten Hypothese noch näher darauf eingegangen.

Generell stehen die gefundenen hohen Impulsivitätswerte (NS2) bei den „Abhängigen“ in Einklang mit den Befunden zahlreicher Forschungsgruppen (Bickel & Marsch, 2001; Dawe et al., 2004; Jentsch & Taylor, 1999; Petry et al., 1998), auch Le Bon et al. (2004) fand höhere Werte bei opioidabhängigen- als auch alkoholabhängigen- Probanden, wobei sich beide „süchtigen“ Gruppen ebenso wie bei uns – nicht signifikant voneinander unterschieden. Es wurde unsererseits bei den Persönlichkeitsskalen bei sämtlichen Berechnungen zur Persönlichkeit für Geschlecht und Alter statistisch kontrolliert. Wir möchten an dieser Stelle der Diskussion allerdings dennoch Befunde von DeVito et al. (2020) anführen, die in ihrem Review 39 Studien nutzen konnten, die der Frage der Impulsivität im Zusammenhang mit Sucht vs. Abstinenz und dem Geschlecht nachgingen. Die Zusammenschau präsentierte dabei eine Befundlage, in der sowohl Männer als auch Frauen, welche Suchtmittel konsumierten, impulsiver waren als die Kontrollgruppe; zudem gab es eine Korrelation zwischen der Schwere der Abhängigkeitserkrankung und Impulsivitätsscores (DeVito et al., 2020). Wenn die *Myopia for the future* mit einer höheren Impulsivität einhergeht, verwundert es auch nicht, dass die Gruppe der Abhängigen die höchsten Impulsivitätsscores auf der Skala NS2 hatte, unsere beiden abhängigen Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander.

Bezüglich der Ergebnisse zu den Persönlichkeitsskalen der *Reward Sensitivity Theory* (RST) und *revised Reward Sensitivity Theory* (rRST) wurden eigentlich bei beiden „süchtigen“ Gruppen erhöhte *BAS-Fun-Seeking*-Werte erwartet (**H3.5**). Lediglich die Opioidabhängigen hatten in dieser Studie höhere *BAS-Fun-Seeking*-Werte als die Alkoholiker. Dies steht zum Teil im Widerspruch mit den Ergebnissen von Franken et al. (2006) sowie tendenziell zu Yamamoto et al. (2017) (Mischgruppe aus Alkoholikern und Drogenabhängigen aller Art). *BAS-Fun-Seeking* beinhaltet risikoreiches und impulsives Verhalten und ähnelt konzeptionell der TCI Skala *Novelty-Seeking*. Und tatsächlich gibt es bei unseren Probanden (alle drei Gruppen) signifikante Korrelationen: *BAS-FS* * *NS*, $r = 0.097$, $p = 0.042$; *BAS-FS* * *NS2* (*bedachtsam* vs. *impulsiv*), $r = 0.201$, $p < 0.001$. Während Alkohol legal ist, ist der Erwerb und der „Lifestyle“ als Opioiduser in den meisten Fällen illegal; es wirkt daher plausibel, warum die Opioidabhängigen höhere *BAS-FS* Werte haben, die Nutzer der legalen Substanz Alkohol aber nicht.

Die gesunden Kontrollen wiesen höhere *RST-BAS-Reward-Responsiveness* (RR)-Werte auf als Alkoholiker oder Opioidabhängige, ob *BAS-RR* letztendlich suchtprotektiv wirkte, wie von Atkinson (2018) oder Studer et al. (2016) vermutet, kann auf Basis der von uns erhobenen Daten nicht ermittelt werden; letztendlich müsste auch hier über die Wirkrichtung diskutiert werden. Dem Schluss von Ganesh et al. (2018), dass es bei Suchtpatienten zwei valide *BIS*- und *BAS*-Persönlichkeitsfaktoren gibt, kann aus den hier genannten Ergebnissen nicht geschlossen werden. Obwohl ein ähnliches theoretisches Konstrukt vorliegt, decken sich diese Ergebnisse zudem nicht mit unseren Ergebnissen zu *Reward Dependence* des TCI.

In der Rehabilitation Abhängigkeitskranker sollte daher aus unserer Sicht ein therapeutischer Schwerpunkt auf Zukunftskonsequenzen, Impulssteuerung und den Aufbau von strategischen Verhaltensplänen unter Berücksichtigung von proaktivem Stresscoping liegen. Dieser Aufbau einer förderlichen Umwelt sollte explizit geeignete Verstärker und förderliche soziale Kontakte beinhalten. Insbesondere delinquentes und dissoziales Verhalten sollte im therapeutischen Fokus stehen, entsprechende Konzepte können dabei aus der Forensik entliehen werden. Bezüglich der Skala *Cooperativeness* sehen wir Zusammenhänge zu den Forschungsergebnissen von Robins et al. (1974): „*Men who came to Vietnam with a history of deviant behavior (crime, drug use, or high school dropout) were more likely than others to use drugs in Vietnam*“ (Robins et al., 1974, Seite 248).

Limitierend zu unseren Erkenntnissen ist folgendes zu erwähnen: Abweichungen zu anderen Forschergruppen könnten sozio- und länderkulturell bedingt sein. Letztendlich sollte auch bedacht werden, dass sich die Persönlichkeit durch den Substanzkonsum, insbesondere

durch eine Sucht verändern kann. Die von uns untersuchten Patienten wurden in Kliniken rekrutiert. Das Rekrutierungssetting, wie z. B. Rehaklinik, „Entgiftung“ im Krankenhaus usw. könnte einen Einfluss auf die Messergebnisse haben. Diskussionen zur Wirkrichtung – z. B. Persönlichkeit führt zur Sucht – sollten daher immer sehr vorsichtig geführt werden.

5.4 Hypothese 4: Diskussion zur Interaktion von Probandengruppe und Novelty Seeking

Dass der Interaktionseffekt in der IGT x rs1870393_C nur zwischen Opioidabhängigen und gesunden Kontrollen zu finden ist, könnte bedeuten, dass der Effekt des Genmarkers nichts mit Sucht per se zu tun hat, sondern vermutlich moderierende Effekte der Persönlichkeit eine Rolle spielen. Mögliche Zusammenhänge zum Faktor *Anxiety* wurden bereits unter 5.2 diskutiert. Nach Inspektion der TCI-Tabellen und „Kandidatenskalen“, die zudem oft mit Abhängigkeitserkrankungen in Verbindung stehen, kam zunächst die Skala *Novelty Seeking* (NS)-gesamt in den Fokus. Alkoholiker entschieden sich dabei signifikant und Opioidabhängige tendenziell mit höheren Werten von den gesunden Kontrollen, darüber hinaus unterschieden sich Opioidabhängige und Alkoholiker bezüglich NS-gesamt nicht signifikant voneinander. Bei der Wahl, die Skala NS-gesamt zu dichotomisieren, war für uns letztendlich entscheidend, dass Opioidabhängige auf den Skalen NS 2 („bedachtsam-impulsiv“) und NS 3 („genügsam-großzügig“) signifikant höhere Werte aufwiesen als die gesunden Kontrollen.

Das Balkendiagramm in der Abbildung 28 zeigte einen entsprechenden Interaktionseffekt, der durch eine ANOVA gestützt wurde. Ohne Einbezug des rs1870393 zeigten sich also in der IGT-Gesamtpunktzahl „gegenläufige“ Effekte. Bei den gesunden Kontrollen führte NS-low zu einem besseren Abschneiden in der IGT, bei den Opioidabhängigen führte NS-high zu besseren Ergebnissen.

Zwischen *Novelty Seeking* und der HPA-Achse wurden zudem bereits Zusammenhänge hergestellt. So fanden z. B. Toledo, M. and Sandi, C. (2011) im Versuch an Ratten heraus, dass peripubertärer Stress angstähnliches Verhalten (in etwa *Harm Avoidance*) verringerte und gleichzeitig die Risikobereitschaft erhöhte sowie das Verhalten bei der Suche nach Neuheiten (*Novelty Seeking*), und zwar während der späten Adoleszenz (gemessen im Labyrinth Test, dem offenen Feld und der Exposition gegenüber neuartigen Objekten und der Aufnahme von Futter-Pellets, vor oder unmittelbar nach dem Stress). Laudenslager, Jorgensen, Grzywa und Fairbanks (2011) fanden dagegen im Tierversuch (Primaten) eine

signifikante inverse Beziehung zwischen *Novelty Seeking* Scores und Haarkortisolspiegeln. Die Gruppen mit hohem Gehalt an in den Haaren angereicherten Cortisols hatten signifikant niedrigere *Novelty Seeking* Scores als die Gruppe mit dem niedrigen Gehalt. Diese Ergebnisse deuten aus Sicht von Laudenslager et al. darauf hin, dass niedrige durchschnittliche Cortisolspiegel das *Novelty Seeking* fördern, während hohe Durchschnittswerte das Verhalten bei der Suche nach Neuheiten hemmen. Einen direkten Zusammenhang mit Menschen die posttraumatischen Stress erlebten, der zu einer PTSD geführt hatte, fanden S. Wang et al. (1997) bei 27 Vietnamkriegsveteranen. Die mittels TPQ erfassten *Novelty Seeking* Werte der an PTSD erkrankten Veteranen korrelierten dabei negativ mit deren im Urin gefundenen Cortisolwerten. Im humanen Dexamethasontest konnten Tyrka et al. (2008) zwischen *Novelty Seeking* und den Cortisolreaktionen einen Haupteffekt zeigen. Höhere Cortisolkonzentrationen waren mit einem höheren Maß an *Harm Avoidance* und einem niedrigeren Maß an *Novelty Seeking* verbunden. Eine signifikante Wechselwirkung der Zeit mit „Schadensvermeidung“ und Neuheitssuche ergab, dass Versuchsteilnehmer mit einem niedrigen Maß an *Novelty Seeking* die höchsten Cortisolreaktionen auf den Dex/CRH-Test hatten. Tatsächlich fanden wir in einer späteren Zusatzauswertung einen 4-fach-Interaktionseffekt Block (IGT) x Versuchspersonengruppe (Kontrollen, Opioidabhängige und Alkoholiker) x rs1870393_C x NS-high, allerdings nur nach der Hotelling–Spur–Methode (siehe Tabelle 17). Diese 4-fach-Interaktion ist jedoch gerade auch im Hinblick auf kleine Zellfrequenzen schwer zu interpretieren.

Tabelle 17: statistische Kennwerte zu den Interaktionseffekten Block (IGT) x Versuchspersonengruppe (Kontrollen, Opioidabhängige und Alkoholiker) x rs 1870393_C x NS_high:

	F	Df	Fehler df	Mittlere Quadrate	Signifikanz	Eta ²
Greenhouse-Geisser	1.581	11.534	2497.003	9.582	.093	.007
Hotelling Spur	2.078	14.000	852.000		.011	.033

Es ist dennoch denkbar, dass der von uns entdeckte Interaktionseffekt bei den Gruppen Opioidabhängige und Kontrollgruppe über *Novelty Seeking* auf Basis von rs1870393_C moduliert wird.

Dieser Sachverhalt unterstreicht einmal mehr, das *Novelty Seeking* einerseits eng mit Abhängigkeitserkrankungen im Zusammenhang steht. Andererseits unterstreicht die Berechnung der MANOVA mit Messwiederholung die „exklusive Wirkung“ des rs1870393_C

auf allein die Opioidabhängigen. Die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen dem Cortisol-Stress-System der HPA-Achse und den Opioiden wurde ausführlich dargelegt. Die Häufigkeit von rs1870393_C liegt sowohl bei den Opioidabhängigen als auch den Kontrollen bei 30.8 % (sic!), es ist zu vermuten, dass es gegebenenfalls Umweltfaktoren und in unserer Stichprobe Persönlichkeitsattribute – wie in diesem Fall *Novelty Seeking* - sind, die zu einer Opioidabhängigkeit führen. Hier sind aus unserer Sicht als Umweltfaktoren traumatische Kindheitserlebnisse zu diskutieren. Erhärtet wird diese Hypothese dadurch, dass eine weitere Kreuztabelle, die rs1870393_C mit NS-high/low untersucht, ebenfalls keine signifikant divergenten Zellenbesetzungen anzeigt. In einer Zusatzanalyse bezüglich dieser Diskussion rechneten wir eine ANOVA mit den Variablen rs1870393_C x Gruppe als Zwischensubjektfaktor und NS – Gesamt als abhängige Variable. Es zeigte sich unter Einbezug aller drei Gruppen nur ein Effekt der Gruppe ($p < 0.001$, $\eta^2 = 0.032$) aber kein Effekt von rs 1870393_C und ebenfalls kein Interaktionseffekt Gruppe x SNP. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich, als lediglich die Opioidabhängigen und die gesunden Kontrollen betrachtet wurden, wobei hier die η^2 der Gruppe bei 0.061 lag.

5.5 Betrachtungen zu allgemein limitierenden Faktoren unserer Datenerhebung und -Auswertung

Da die vorgelegte Arbeit nebenberuflich und parallel zu einer Ausbildung zum *Psychologischen Psychotherapeuten* und schließlich nach meinen Klinikjahren – zuletzt als *Leitender Psychologe* – parallel zum Aufbau einer selbständigen Unternehmertätigkeit mit vollem kassenärztlichen Versorgungsauftrag erfolgte, hatte dies vor allem Auswirkungen auf die Datenerhebung. Während es über die Jahre bei meinem ersten Arbeitgeber (den Kliniken Wied) möglich war, sukzessiv eine meines Erachtens große Stichprobe an Opioidabhängigen zu rekrutieren, stand ich danach vor der Herausforderung, dass mein neuer Arbeitgeber (Fachklinik Eschenburg), bei dem ich als Leitender Psychologe stark involviert war, keine Heroinabhängigen behandelte. Ich nutzte diesen Umstand, um eine „Vergleichsgruppe Sucht“, bestehend aus Alkoholikern zu rekrutieren, um so unter anderem Daten für eine Extrapolation der Erkenntnisse auf andere Suchterkrankungen zu realisieren.

Wie bereits in der Stichprobenbeschreibung erkennbar ist, waren die Alters- und Geschlechtsverteilung diametral entgegengesetzt verteilt (Alkoholiker und Opioidabhängige vs. Kontrollgruppe). Auch wenn versucht wurde, die Kontrollgruppe, die zunächst mehrheitlich aus Psychologiestudierenden bestand, durch „externe“ Kontrollen zu ergänzen, die älter waren und bei denen die Geschlechtsverteilung kontrolliert werden konnte, konnte dieses „Ungleichgewicht“ nicht kompensiert werden. Zudem versuchten wir, die Variablen Alter und

Geschlecht in den jeweiligen Berechnungen statistisch zu kontrollieren. Im Idealfall wäre die Maßnahme des Matchings zu erwägen gewesen, was in unserem Fall natürlich wiederum die Stichprobe verkleinert oder den Arbeits- und Zeitaufwand in einem massiven Ausmaß vergrößert hätte.

5.6 Forschungsausblicke

Wir haben Gene aus dem Bereich des CRH untersucht und eine Interaktion des intronischen SNP rs1870393_C mit der Gruppe (Gesunden vs. Opiodsüchtige) in Bezug auf die IGT gefunden.

Wenn möglich sollten weitere isolierte Abhängigkeitserkrankungen/non-Opioidsüchte untersucht werden, welche andere Neurotransmittersysteme beeinflussen. So hat beispielsweise Kokain keinen Einfluss auf das opioide Nervenbotenstoffsystem; ähnlich verhält es sich mit Amphetaminen. Alkohol hingegen wirkt unter anderem auch auf das opioide Nervenbotenstoffsystem, beeinflusst aber auch andere Neurotransmittersysteme (siehe Kapitel 2.5.2). Mit dem o. g. Vorgehen, weitere Probandengruppen mit spezifischen Abhängigkeitserkrankungen zu untersuchen, könnte festgestellt werden, ob die Interaktion rs1870393_C x Block x Gruppe (gesund vs. opioidabhängig) nur exklusiv hier vorkommt oder noch bei anderen Abhängigkeitserkrankungen zu finden ist.

Da Verhaltenssüchte ähnliche Symptome auf der behavioralen Ebene zeigen, wäre es wünschenswert, wenn zudem ähnliche Untersuchungen z. B. bei Spielsucht, Handysucht, Sex- oder Pornosucht angestellt werden könnten. Dieses Vorgehen würde eine bessere Extrapolation ermöglichen und könnte dabei zeigen, ob unserer Befunde auf alle „Süchte“ generalisiert werden können. Sollten unsere Befunde dagegen nur bei Opiodsüchtigen versus gesunde Kontrollen repliziert werden können, sollte unseres Erachtens die Verbindungen zwischen der HPA-Achse/Cortisol und dem Opioidsystem vertiefend erforscht werden.

Weil es zur Funktionalitätsprüfung des rs1870393 keine Literatur zu geben scheint, kann lediglich darüber spekuliert werden, dass dieses Intron evtl. die Ableserate der nachfolgenden Exons beeinflussen könnte. Es wäre daher hilfreich, wenn zu unserem Untersuchungssetting auch funktionale Überprüfungen der HPA-Achse dazu kommen könnten (z. B. Dexamethasontests, Serotoninchallenge-Tests etc.). Darüber hinaus könnten weitere Indikatoren zurate gezogen werden, wie z. B. Untersuchungen der Haarcortisolkonzentrationen.

In unseren Studien hatten wir uns auf Polymorphismen des CRH-Gens konzentriert. Es sollten weitere Gene aus dem humanen Stresssystem untersucht werden. Aus meiner Sicht sollte dabei insbesondere auch das *Corticotropin Releasing Hormone-Binding Protein* (CRH-BP) in den Fokus rücken, da es ein wichtiger Bestandteil der negativen Rückkopplungsschleife der HPA-Achse darstellt.

Am Beginn dieser Arbeit stand die Frage: ...*„weshalb substanzabhängige Menschen ein Verhalten zeigen, welches langfristig sehr schädigend für sie ist?“*

Wir erlauben uns am Ende dieser Dissertationsschrift ad hoc zu antworten: Weil sie impulsiver, weniger angepasst sind (niedrigere *Cooperativeness*) und langfristige Konsequenzen ihres Verhaltens nicht beachten. Dabei wird bei den Opioidabhängigen dieses Verhalten durch Stress und einen SNP des CRH-Gens, dem rs1870393 beeinflusst (als ein „Mosaiksteinchen“), vermutlich deshalb, weil sie multiplen, starken und oder frühkindlichen Traumata ausgesetzt waren.

Zusätzlich scheinen Menschen mit einer Abhängigkeitserkrankung an einer *„Myopia for the Future“* zu leiden. Dieses Phänomen scheint unseres Erachtens auch maßgeblichen Einfluss auf das Rückfallrisiko von Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen zu haben. Hier wäre wünschenswert, wenn in zukünftigen Erhebungen der Zugriff zu den klinikinternen Katamnesedaten gestattet wird, was im Vorhinein mit den Probanden im Rahmen einer Schweigepflichtentbindung juristisch und ethisch rechtsicher schriftlich hätte fixiert werden müssen. Vielleicht mag es zu simpel klingen, dass die IGT-Task womöglich ein Vorhersageinstrument für Suchtmittelrückfälle werden könnte, in jedem Fall hatten ich diesen Aspekt zu Beginn der Studienkonzeptualisierung nicht im Blick.

Ich hoffe, dass diese Arbeit und die Kommunikation der Ergebnisse dazu beitragen, Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen besser behandeln zu können und im Idealfall sogar präventiv das Abgleiten von abhängigkeitsgefährdeten Menschen in die Sucht zu verhindern. Stress- und Stressmanagement sollte dabei nicht nur in der Forschung, sondern auch in therapeutischen und präventiven Settings verstärkt in den Fokus genommen werden. Entsprechende Stressbewältigungsfertigkeiten würden sich vermutlich auch präventiv und kurativ in der Behandlung weiterer psychischer Erkrankungen auswirken können.

Bei den hier berichteten Ergebnissen handelt es sich um Grundlagenforschung, wobei versucht wurde, einige Fragen über Abhängigkeitserkrankungen zu beantworten; und, was aus meiner Sicht für die Wissenschaft noch wichtiger ist: vielleicht werden neue Fragen aufgeworfen, die über neue Hypothesen die Forschung bereichern werden?

6. Literaturverzeichnis

- Abbate-Daga, G., Amianto, F., Rogna, L. & Fassino, S. (2007). Do anorectic men share personality traits with opiate dependent men? A case-control study. *Addictive Behaviors*, 32(1), 170–174. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.03.010>
- Adinoff, B., Devous, M. D., Cooper, D. B., Best, S. E., Chandler, P., Harris, T. et al. (2003). Resting regional cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1892–1894. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1892>
- Adrián-Ventura, J., Costumero, V., Parcet, M. A. & Ávila, C. (2019). Linking personality and brain anatomy: a structural MRI approach to Reinforcement Sensitivity Theory. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14(3), 329–338. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz011>
- Agrawal, A., Verweij, K. J. H., Gillespie, N. A., Heath, A. C., Lessov-Schlaggar, C. N., Martin, N. G. et al. (2012). The genetics of addiction-a translational perspective. *Translational Psychiatry*, 2(7), e140-e140. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.54>
- Aktories, K., Forth, W. & Allgaier, C. (2010). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch* (10., überarb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Alloy, L. B., Bender, R. E., Wagner, C. A., Whitehouse, W. G., Abramson, L. Y., Hogan, M. E. et al. (2009). Bipolar spectrum-substance use co-occurrence: Behavioral approach system (BAS) sensitivity and impulsiveness as shared personality vulnerabilities. *Journal of Personality and Social Psychology*, 97(3), 549–565. <https://doi.org/10.1037/a0016061>
- Amelang, M. & Bartussek, D. (2001). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (Kohlhammer-Standards Psychologie, 5., aktualisierte und erw. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Amirabadi, B., Nikbakht, M., Alibeygi, N. & Jalali, M. (2015). Comparative personality traits of temperament and character, psychopathology, and onset age of smoking in predicting opiate dependence. *International Journal of Applied Behavioral Sciences (IJABS)*, 2(2), 35–40.
- Andersen, S. L. (2019). Stress, sensitive periods, and substance abuse. *Neurobiology of Stress*, 10, 100140. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.100140>
- Anderson, R. I. & Becker, H. C. (2017). Role of the Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System in the Motivational Effects of Ethanol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 41(8), 1402–1418. <https://doi.org/10.1111/acer.13406>
- Angelides, N. H., Gupta, J. & Vickery, T. J. (2017). Associating resting-state connectivity with trait impulsivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(6), 1001–1008. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx031>
- Atkinson, J. (2018). Commonalities in the Association of Behavioral Activation and Behavioral Inhibition with Problem Gambling and Alcohol Use in Young Adult College Students. *Journal of Gambling Studies*. <https://doi.org/10.1007/s10899-018-9788-5>
- Baldo, B. A. (2016). Prefrontal Cortical Opioids and Dysregulated Motivation: A Network Hypothesis. *Trends in Neurosciences*, 39(6), 366–377. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.03.004>
- Ballantyne, J. C. & Sullivan, M. D. (2017). Discovery of endogenous opioid systems: what it has meant for the clinician's understanding of pain and its treatment. *Pain*, 158(12), 2290–2300. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001043>
- Bardo, M. T., Donohew, R. L. & Harrington, N. G. (1996). Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, 77(1-2), 23–43. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00203-0](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00203-0)

- Barson, J. R., Carr, A. J., Soun, J. E., Sobhani, N. C., Leibowitz, S. F. & Hoebel, B. G. (2009). Opioids in the nucleus accumbens stimulate ethanol intake. *Physiology & Behavior*, 98(4), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.07.012>
- Basiaux, P., Le Bon, O., Dramaix, M., Massat, I., Souery, D., Mendlewicz, J. et al. (2001). Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 36(6), 584–587. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.6.584>
- Bazov, I., Kononenko, O., Watanabe, H., KuntiĆ, V., Sarkisyan, D., Taqi, M. M. et al. (2013). The endogenous opioid system in human alcoholics: molecular adaptations in brain areas involved in cognitive control of addiction. *Addiction Biology*, 18(1), 161–169. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00366.x>
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H. & Anderson, S. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7–15.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R. & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision making. *The Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473–5481.
- Bechara, A., Dolan, S. & Hindes, A. (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*, 40, 1690–1705.
- Bechara, A., Tranel, D. & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189–2202. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>
- Belsky, J. & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885–908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
- Ben-Jonathan, N. & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocrine Reviews*, 22(6), 724–763.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E. & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Bershad, A. K., Jaffe, J. H., Childs, E. & Wit, H. de. (2015). Opioid partial agonist buprenorphine dampens responses to psychosocial stress in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.004>
- Bickel, W. K. & Marsch, L. A. (2001). Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction (Abingdon, England)*, 96(1), 73–86. <https://doi.org/10.1080/09652140020016978>
- Birbaumer, N.-P. & Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie. Mit 48 Tabellen* (Springer-Lehrbuch, 3., komplett überarb. Aufl.). Berlin: Springer.
- Bloch, M., Peleg, I., Koren, D., Aner, H. & Klein, E. (2007). Long-term effects of early parental loss due to divorce on the HPA axis. *Hormones and Behavior*, 51(4), 516–523. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.01.009>
- Bouchard, T., Lykken, D., McGue, M., Segal, N. & Tellegen, A. (1990). Sources of Human Psychological Differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, 250(4978), 223–228.
- Brenhouse, H. C. & Schwarz, J. M. (2016). Immunoadolescence: Neuroimmune development and adolescent behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 288–299. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.035>
- Bresin, K. (2019). Impulsivity and aggression: A meta-analysis using the UPPS model of impulsivity. *Aggression and violent behavior*, 48, 124–140.
- Brevers, D., Bechara, A., Cleeremans, A. & Noël, X. (2013). Iowa Gambling Task (IGT): twenty years after - gambling disorder and IGT. *Frontiers in Psychology*, 4, 665. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00665>

- Broccoli, L., Uhrig, S., Jonquieres, G. von, Schöning, K., Bartsch, D., Justice, N. J. et al. (2018). Targeted overexpression of CRH receptor subtype 1 in central amygdala neurons: effect on alcohol-seeking behavior. *Psychopharmacology*, 235(6), 1821–1833. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4908-6>
- Brownstein, M. J. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(12), 5391–5393. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.12.5391>
- Bruchas, M. R., Land, B. B. & Chavkin, C. (2010a). The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Research*, 1314, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.062>
- Bustamante, D., Quintanilla, M. E., Tampier, L., Gonzalez-Lira, V., Israel, Y. & Herrera-Marschitz, M. (2008). Ethanol induces stronger dopamine release in nucleus accumbens (shell) of alcohol-preferring (bibulous) than in alcohol-avoiding (abstainer) rats. *European Journal of Pharmacology*, 591(1-3), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.069>
- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Engemann, D. A., Laird, A. R., Fox, P. T. et al. (2013). Segregation of the human medial prefrontal cortex in social cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 232. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00232>
- Cadet, J. L. (2016). Epigenetics of Stress, Addiction, and Resilience: Therapeutic Implications. *Molecular Neurobiology*, 53(1), 545–560. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9040-y>
- Caldwell, E. E. & Riccio, D. C. (2010). Alcohol self-administration in rats: Modulation by temporal parameters related to repeated mild social defeat stress. *Alcohol (Fayetteville, N. Y.)*, 44(3), 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.02.012>
- Caravaggio, F., Fervaha, G., Chung, J. K., Gerretsen, P., Nakajima, S., Plitman, E. et al. (2016). Exploring personality traits related to dopamine D2/3 receptor availability in striatal subregions of humans. *European Neuropsychopharmacology : the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(4), 644–652. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.02.010>
- Caravaggio, F., Plitman, E., Chung, J. K., Gerretsen, P., Kim, J., Iwata, Y. et al. (2017). Trait impulsiveness is related to smaller post-commissural putamen volumes in males but not females. *The European Journal of Neuroscience*, 46(7), 2253–2264. <https://doi.org/10.1111/ejn.13661>
- Cardinal, R. N., Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (2000). The effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, 152(4), 362–375. <https://doi.org/10.1007/s002130000536>
- Carrigan, M. A., Uryasev, O., Frye, C. B., Eckman, B. L., Myers, C. R., Hurley, T. D. et al. (2015). Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(2), 458–463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404167111>
- Carver, C. S. & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333.
- Castro, D. C. & Berridge, K. C. (2017). Opioid and orexin hedonic hotspots in rat orbitofrontal cortex and insula. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(43), E9125–E9134. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705753114>
- Chelnokova, O., Laeng, B., Eikemo, M., Riegels, J., Løseth, G., Maurud, H. et al. (2014). Rewards of beauty: the opioid system mediates social motivation in humans. *Molecular Psychiatry*, 19(7), 746–747. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.1>
- Cicero, T. J., Ellis, M. S., Surratt, H. L. & Kurtz, S. P. (2014). The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 821–826. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.366>

- Cloninger, C. (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 236(4800), 410–416. <https://doi.org/10.1126/science.2882604>
- Colasanti, A., Searle, G. E., Long, C. J., Hill, S. P., Reiley, R. R., Quelch, D. et al. (2012). Endogenous opioid release in the human brain reward system induced by acute amphetamine administration. *Biological Psychiatry*, 72(5), 371–377. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.027>
- Corr, P. J. (2004). Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 317–332. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.01.005>
- Corral-Frías, N. S., Nadel, L., Fellous, J.-M. & Jacobs, W. J. (2016). Behavioral and self-reported sensitivity to reward are linked to stress-related differences in positive affect. *Psychoneuroendocrinology*, 66, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.01.012>
- Cox, B. M., Christie, M. J. [Macdonald J.], Devi, L., Toll, L. & Traynor, J. R. (2015). Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *British Journal of Pharmacology*, 172(2), 317–323. <https://doi.org/10.1111/bph.12612>
- Crespo, I., Esther, G.-M., Santos, A., Valassi, E., Yolanda, V.-G., Juan-Delago, M. de et al. (2014). Impaired decision-making and selective cortical frontal thinning in Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, 81(6), 826–833. <https://doi.org/10.1111/cen.12564>
- Crews, F. T. & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Crist, R. C., Reiner, B. C. & Berrettini, W. H. (2018). A review of opioid addiction genetics. *Current Opinion in Psychology*, 27, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.07.014>
- Crowley, N. A. & Kash, T. L. (2015). Kappa opioid receptor signaling in the brain: Circuitry and implications for treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 62, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.01.001>
- Cruz, F. C., Quadros, I. M., Planeta, C. d. S. & Miczek, K. A. (2008). Maternal separation stress in male mice: long-term increases in alcohol intake. *Psychopharmacology*, 201(3), 459–468. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1307-4>
- Dalley, J. W. & Everitt, B. J. (2009). Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 20(4), 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.01.002>
- Daniels, W. M. U., Pietersen, C. Y., Carstens, M. E. & Stein, D. J. (2004). Maternal Separation in Rats Leads to Anxiety-Like Behavior and a Blunted ACTH Response and Altered Neurotransmitter Levels in Response to a Subsequent Stressor. *Metabolic Brain Disease*, 19, 3–14. <https://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000027412.19664.b3>
- Dawe, S., Gullo, M. J. & Loxton, N. J. (2004). Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addictive Behaviors*, 29(7), 1389–1405. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.06.004>
- Decker, S. A. (2000). Salivary cortisol and social status among Dominican men. *Hormones and Behavior*, 38(1), 29–38. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2000.1597>
- Depue, R. A. & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, (22), 491–569.
- Desrivieres, S., Lourdusamy, A., Müller, C., Ducci, F., Wong, C. P., Kaakinen, M. et al. (2011). Glucocorticoid receptor (NR3C1) gene polymorphisms and onset of alcohol abuse in adolescents. *Addiction Biology*, 16(3), 510–513. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00239.x>
- Deutch, A. Y., Clark, W. A. & Roth, R. H. (1990). Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain research*, (521), 311–315.
- DeVito, E. E., Weinberger, A. H., Pang, R. D., Petersen, N., Fagle, T. & Allen, A. M. (2020). Impulsivity across substance use categories: Consideration of sex/gender. *Current*

- Behavioral Neuroscience Reports*, 7(3), 109–127. <https://doi.org/10.1007/s40473-020-00213-6>
- Donath, C. (2017). Drogen-und Suchtbericht 2018. URL https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/Drogen_und_Suchtbericht/pdf/DSB-2018.pdf (in German)
- Drolet, G., Dumont, É. C., Gosselin, I., Kinkead, R., Laforest, S. & Trottier, J.-F. (2001). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(4), 729–741. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00161-0](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00161-0)
- Dudley, R. (2002). Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion: is alcoholism in modern humans an evolutionary hangover? *Addiction*, 97(4), 381–388. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00002.x>
- Economides, M., Guitart-Masip, M., Kurth-Nelson, Z. & Dolan, R. J. (2015). Arbitration between controlled and impulsive choices. *NeuroImage*, 109, 206–216. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.071>
- Edwards, S., Vendruscolo, L. F., Schlosburg, J. E., Misra, K. K., Wee, S., Park, P. E. et al. (2012). Development of mechanical hypersensitivity in rats during heroin and ethanol dependence: alleviation by CRF₁ receptor antagonism. *Neuropharmacology*, 62(2), 1142–1151. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.006>
- Elmer, G. I., Pieper, J. O., Rubinstein, M., Low, M. J., Grandy, D. K. & Wise, R. A. (2002). Failure of Intravenous Morphine to Serve as an Effective Instrumental Reinforcer in Dopamine D2 Receptor Knock-Out Mice. *The Journal of Neuroscience*, 22(10), RC224–RC224. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-10-j0004.2002>
- Enoch, M. A. & Goldman, D. (2001). The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, (3).
- Erlach, H. A. & Arnheim, N. (1992). Genetic Analysis Using the Polymerase Chain Reaction. *Annual Review of Genetetics*, (26), 479–506.
- Evens, R., Hoefler, M., Biber, K. & Lueken, U. (2016). The Iowa Gambling Task in Parkinson's disease: A meta-analysis on effects of disease and medication. *Neuropsychologia*, 91, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.032>
- Evren, C., Evren, B., Yancar, C. & Erkiran, M. (2007). Temperament and character model of personality profile of alcohol- and drug-dependent inpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 48(3), 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.11.003>
- Fatséas, M., Denis, C., Lavie, E. & Auriacombe, M. (2010). Relationship between anxiety disorders and opiate dependence— A systematic review of the literature: Implications for diagnosis and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38(3), 220–230.
- Fein, G., Klein, L. & Finn, P. (2004). Impairment on a Simulated Gambling Task in Long-Term Abstinent Alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 28(10), 1487–1491. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000141642.39065.9B>
- Fink-Henseler, R. W. (1986). *Großmutter's Hausapotheke. Was früher half, d. hilft auch heute* (1. Aufl.). Bindlach: Gondrom.
- Foley, P. & Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.010>
- Foulds, J., Newton-Howes, G., Guy, N. H., Boden, J. M. & Mulder, R. T. (2017). Dimensional personality traits and alcohol treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(8), 1345–1357. <https://doi.org/10.1111/add.13810>
- Franken, I. H. A., Muris, P. & Georgieva, I. (2006). Gray's model of personality and addiction. *Addictive Behaviors*, 31(3), 399–403. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.05.022>
- Fuchs, R. A., Ramirez, D. R. & Bell, G. H. (2008). Nucleus accumbens shell and core involvement in drug context-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 200(4), 545–556. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1234-4>

- Furnari, M., Epstein, D. H., Phillips, K. A., Jobes, M. L., Kowalczyk, W. J., Vahabzadeh, M. et al. (2015). Some of the people, some of the time: field evidence for associations and dissociations between stress and drug use. *Psychopharmacology*, 232(19), 3529–3537. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3998-7>
- Gabriel, S. B., Schaffner, S. F., Nguyen, H., Moore, J. M., Roy, J., Blumenstiel, B. et al. (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5576), 2225–2229. <https://doi.org/10.1126/science.1069424>
- Ganesh, S., Kandasamy, A., Sahayaraj, U. S. & Benegal, V. (2018). Behavioral activation and behavioral inhibition sensitivities in patients with substance use disorders: A study from India. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(3), 346–350. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_323_18
- Gellad, W. F., Good, C. B. & Shulkin, D. J. (2017). Addressing the Opioid Epidemic in the United States: Lessons From the Department of Veterans Affairs. *JAMA Internal Medicine*, 177(5), 611–612. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0147>
- George, O. & Koob, G. F. (2013). Control of craving by the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(11), 4165–4166. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301245110>
- Gerrits, M., Petromilli, P., Westenberg, H., Di Chiara, G. & van Ree, J. M. (2002). Decrease in basal dopamine levels in nucleus accumbens shell during daily drug - seeking behaviour in rats. *Brain research*, (924), 141–151.
- Ghazizadeh, A., Ambroggi, F., Odean, N. & Fields, H. L. (2012). Prefrontal cortex mediates extinction of responding by two distinct neural mechanisms in accumbens shell. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(2), 726–737. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3891-11.2012>
- Goeders, N. E. & Guerin, G. F. (1996). Effects of surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. *Brain research*, 722(1-2), 145–152. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00206-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00206-5)
- Goldsmith, H. & Lemery, K. S. (2000). Linking temperamental fearfulness and anxiety symptoms: a behavior–genetic perspective. *Biological psychiatry*, 48(12), 1199–1209. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01003-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01003-9)
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Grant, S., Contoreggi, C. & London, E. D. (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia*, 38, 1180–1187.
- Gray, J. A. (1970). The psychophysiological basis of introversion and extraversion. *Behavior Research and Therapy*, (8), 249–266.
- Gray, J. A. (1978). The neuropsychology of anxiety. *British Journal of Psychol.*, (69), 417–434.
- Greenwald, M. K. (2018). Anti-stress neuropharmacological mechanisms and targets for addiction treatment: A translational framework. *Neurobiology of Stress*, 9, 84–104. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.08.003>
- Greenwell, T. N., Funk, C. K., Cottone, P., Richardson, H. N., Chen, S. A., Rice, K. C. et al. (2009). Corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonists decrease heroin self-administration in long- but not short-access rats. *Addiction Biology*, 14(2), 130–143. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00142.x>
- Groh, A., Rhein, M., Buchholz, V., Burkert, A., Huber, C. G., Lang, U. E. et al. (2017). Epigenetic Effects of Intravenous Diacetylmorphine on the Methylation of POMC and NR3C1. *Neuropsychobiology*, 75(4), 193–199. <https://doi.org/10.1159/000486973>

- Grove, W. M., Eckerl, D., Heston, L., Bouchard, T. J., Segal, N. & Lykken, D. T. (1990). Heritability of Substance Abuse and Antisocial Behavior: A Study of Monozygotic Twins Reared Apart, (27), 1293–1304.
- Hamilton, K. R., Sinha, R. & Potenza, M. N. (2012). Hazardous drinking and dimensions of impulsivity, behavioral approach, and inhibition in adult men and women. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(6), 958–966. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01708.x>
- Hansson, A. C., Cippitelli, A., Sommer, W. H., Fedeli, A., Björk, K., Soverchia, L. et al. (2006). Variation at the rat Crhr1 locus and sensitivity to relapse into alcohol seeking induced by environmental stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(41), 15236–15241. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604419103>
- Harte, M. K., Powell, S. B., Swerdlow, N. R., Geyer, M. A. & Reynolds, G. P. (2007). Deficits in parvalbumin and calbindin immunoreactive cells in the hippocampus of isolation reared rats. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 114(7), 893–898. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0627-6>
- Heath, A. C., Buchholz, K. K., Madden, P., Dinwiddie, S. H., Slutske, W., Bierut, L. et al. (1997). Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, 6(27), 1381–1396. <https://doi.org/10.1017/S0033291797005643>
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. & Ehler, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological psychiatry*, 54(12), 1389–1398. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00465-7)
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R. et al. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- Higley, A. E., Crane, N. A., Spadoni, A. D., Quello, S. B., Goodell, V. & Mason, B. J. (2011). Craving in response to stress induction in a human laboratory paradigm predicts treatment outcome in alcohol-dependent individuals. *Psychopharmacology*, 218(1), 121–129. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2355-8>
- Hollanders, J. J., van der Voorn, B., Rotteveel, J. & Finken, M. J. J. (2017). Is HPA axis reactivity in childhood gender-specific? A systematic review. *Biology of Sex Differences*, 8(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0144-8>
- Hosák, L., Preiss, M., Halír, M., Cermáková, E. & Csémy, L. (2004). Temperament and character inventory (TCI) personality profile in metamphetamine abusers: a controlled study. *European Psychiatry : the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 19(4), 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.04.003>
- Hser, Y. I., Evans, E., Grella, C., Ling, W., & Anglin, D. (2015). Long-term course of opioid addiction. *Harvard review of psychiatry*, 23(2), 76-89.
- Hutchinson, M. R., Shavit, Y., Grace, P. M., Rice, K. C., Maier, S. F. & Watkins, L. R. (2011). Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacological Reviews*, 63(3), 772–810. <https://doi.org/10.1124/pr.110.004135>
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., Veltman, D. J., van den Brink, W. & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2472–2480. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.009>
- Jentsch, J. D. & Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 373–390.

- Johnson, S. L., Turner, R. J. & Noburu, I. (2003). BIS/BAS Levels and Psychiatric Disorder: An Epidemiological Study. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, (25), 25–36.
- Johnson, S. W. & North, R. A. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *The Journal of neuroscience*, 12(2), 483–488.
- Jurinke, C., Paul Oeth, P. & van den Boom, D. (2004). MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Molecular biotechnology*, 26, 147–163.
- Kahneman, D. & Tversky, A. (1979). Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica*, 47(2), 263–291. <https://doi.org/10.2307/1914185>
- Kalin, N. H., Larson, C., Shelton, S. E. & Davidson, R. J. (1998). Asymmetric Frontal Brain Activity, Cortisol, and Behavior Associated With Fearful Temperament in Rhesus Monkeys. *Behavioral neuroscience*, 112(2), 286–292.
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., Rickman, M. & Davidson, R. J. (1998). Individual Differences in Freezing and Cortisol in Infant and Mother Rhesus Monkeys. *Behavioral neuroscience*, 112(1), 251–254.
- Kalivas, P. W. & Duffy, P. (1995). Selective activation of dopamine transmission in the shell of the nucleus accumbens by stress, (675), 325–328.
- Kaps, L. (2011). *Verarbeitung des relativen Belohnungswertes im menschlichen Gehirn. Eine Metaanalyse hirnbildgebender Studien. The representation of reward magnitude in the human brain. An meta-analysis of neuroimaging studies.* Inaugural - Dissertation. Göttingen: unv. Dissertation. Verfügbar unter: <https://ediss.uni-goettingen.de/bitstream/handle/11858/00-1735-0000-0006-B2CF-8/kaps.pdf?sequence=1>
- Karkhanis, A. N., Rose, J. H., Weiner, J. L. & Jones, S. R. (2016). Early-Life Social Isolation Stress Increases Kappa Opioid Receptor Responsiveness and Downregulates the Dopamine System. *Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2263–2274. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.21>
- Karsinti, E., Fortias, M., Dupuy, G., Ksouda, K., Laqueille, X., Simonpoli, A.-M. et al. (2016). Anxiety disorders are associated with early onset of heroin use and rapid transition to dependence in methadone maintained patients. *Psychiatry Research*, 245, 423–426. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.064>
- Keinan, G. (1987). Decision making under stress: Scanning of alternatives under controllable and uncontrollable threats. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(3), 639–644. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.52.3.639>
- Ketchesin, K. D., Stinnett, G. S. & Seasholtz, A. F. (2017). Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 20(5), 449–464. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1322575>
- Kilpatrick, D. G., Sutker, P. B. & Smith, A. D. (1976). Deviant drug and alcohol use: The role of anxiety, sensation seeking, and other personality variables. In *Emotions and anxiety: New concepts, methods, and applications* (247–278). Oxford, England: Lawrence Erlbaum.
- Kim, Y., Jeong, J.-E., Cho, H., Jung, D.-J., Kwak, M., Rho, M. J. et al. (2016). Personality Factors Predicting Smartphone Addiction Predisposition: Behavioral Inhibition and Activation Systems, Impulsivity, and Self-Control. *PloS One*, 11(8), e0159788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159788>
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M. & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76–81.
- Klitenick, M. A., DeWitte, P. & Kalivas, P. W. (1992). Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA: an in vivo microdialysis study. *The Journal of neuroscience*, 12(7), 2623–2632.
- Koob, G. F. (2000). Neurobiology of Addiction Toward the Development of New Therapies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (909), 170–185.

- Koob, G. F. (2008). A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 59(1), 11–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.012>
- Koob, G. F. & Le Moal, M. (1997). Drug Abuse: Hedonic Homeostatic Dysregulation. *Science*, 278(5335), 52–58.
- Koob, G. F., Roberts, A. J., Schulteis, G., Parsons, L. H., Heyser, C. J., Hyyti, P. et al. (1998). Neurocircuitry Targets in Ethanol Reward and Dependence. Koob, George F.; Roberts, Amanda J.; Schulteis, Gery; Parsons, Loren H.; Heyser, Charles J.; Hyyti, Petri; Merlo-Pich, Emilio; Weiss, Friedbert. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1097/00000374-199802000-00001>
- Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Kovács, I., Richman, M. J., Janka, Z., Maraz, A. & Andó, B. (2017). Decision making measured by the Iowa Gambling Task in alcohol use disorder and gambling disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 181, 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.023>
- Kreek, M. J., Nielsen, D. A., Butelman, E. R. & LaForge, K. S. (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1450–1457. <https://doi.org/10.1038/nn1583>
- Lapiz, M. D. S., Fulford, A., Muchimapura, S., Mason, R., Parker, T. & Marsden, C. A. (2003). Influence of Postweaning Social Isolation in the Rat on Brain Development, Conditioned Behavior, and Neurotransmission. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 33(1), 13–29. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1023/A:1021171129766>
- Laudenslager, M. L., Jorgensen, M. J., Grzywa, R. & Fairbanks, L. A. (2011). A novelty seeking phenotype is related to chronic hypothalamic-pituitary-adrenal activity reflected by hair cortisol. *Physiology & Behavior*, 104(2), 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.03.003>
- Laurent, V., Morse, A. K. & Balleine, B. W. (2015). The role of opioid processes in reward and decision-making. *British Journal of Pharmacology*, 172(2), 449–459. <https://doi.org/10.1111/bph.12818>
- Lê, A. D., Harding, S., Juzysch, W., Watchus, J., Shalev, U. [U.] & Shaham, Y. (2000). The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 150(3), 317–324. <https://doi.org/10.1007/s002130000411>
- Le Bon, O., Basiaux, P., Streel, E., Tecco, J., Hanak, C., Hansenne, M. et al. (2004). Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug and Alcohol Dependence*, 73(2), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2003.10.006>
- Levrán, O., Correa da Rosa, J., Randesi, M. [Matthew], Rotrosen, J. [John], Adelson, M. & Kreek, M. J. (2018). A non-coding CRHR2 SNP rs255105, a cis-eQTL for a downstream lincRNA AC005154.6, is associated with heroin addiction. *PloS One*, 13(6), e0199951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199951>
- Levrán, O., Peles, E., Randesi, M., Correa da Rosa, J., Shen, P.-H., Rotrosen, J. et al. (2018). Genetic variations in genes of the stress response pathway are associated with prolonged abstinence from heroin. *Pharmacogenomics*, 19(4), 333–341. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0179>
- Levrán, O., Peles, E., Randesi, M., Li, Y., Rotrosen, J., Ott, J. et al. (2014). Stress-related genes and heroin addiction: a role for a functional FKBP5 haplotype. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.017>
- Levrán, O., Randesi, M., Li, Y., Rotrosen, J., Ott, J., Adelson, M. et al. (2014). Drug addiction and stress-response genetic variability: association study in African Americans. *Annals of Human Genetics*, 78(4), 290–298. <https://doi.org/10.1111/ahg.12064>

- Levrán, O., Yuferov, V. & Kreek, M. J. (2012). The genetics of the opioid system and specific drug addictions. *Human Genetics*, 131(6), 823–842. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1172-4>
- Li, M. D. & Burmeister, M. (2009). New insights into the genetics of addiction. *Nature Reviews. Genetics*, 10(4), 225–231. <https://doi.org/10.1038/nrg2536>
- Li, X., Lu, Z.-L., D'Argembeau, A., Ng, M. & Bechara, A. [A.]. (2010). The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Human Brain Mapping*, 31(3), 410–423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20875>
- Li, X. [Xinyu], Zhang, F., Zhou, Y., Zhang, M., Wang, X. & Shen, M. (2013). Decision-making deficits are still present in heroin abusers after short- to long-term abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 130(1-3), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.10.012>
- Li, X. [Xiufeng], Spence, J. S., Buhner, D. M., Hart, J., Cullum, C. M., Biggs, M. M. et al. (2011). Hippocampal dysfunction in Gulf War veterans: investigation with ASL perfusion MR imaging and physostigmine challenge. *Radiology*, 261(1), 218–225. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101715>
- Lovallo, W. R. (2006). The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in addiction. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 59(3), 193–194. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.006>
- Lovallo, W. R. (2013). Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: implications for health behaviors. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 90(1), 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.10.006>
- Lüscher, C. & Ungless, M. A. (2006). The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Medicine*, 3(11), e437. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030437>
- Magariños, A. M., McEwen, B. S., Flügge, G. & Fuchs, E. (1996). Chronic Psychosocial Stress Causes Apical Dendritic Atrophy of Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons in Subordinate Tree Shrews. *The Journal of Neuroscience*, 16(10), 3534–3540.
- Maier, S. U., Makwana, A. B. & Hare, T. A. (2015). Acute Stress Impairs Self-Control in Goal-Directed Choice by Altering Multiple Functional Connections within the Brain's Decision Circuits. *Neuron*, 87(3), 621–631. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.005>
- Manganiello, J. A. (1978). Opiate Addiction: A Study Identifying Three Systematically Related Psychological Correlates. *International Journal of the Addictions*, 13(5), 839–847. <https://doi.org/10.3109/10826087809039307>
- Matsumoto, M. & Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459(7248), 837–841. <https://doi.org/10.1038/nature08028>
- Mazas, C. A., Finn, P. R. & Steinmetz, J. E. (2000). Decision-Making Biases, Antisocial Personality, and Early-Onset Alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(7), 1036–1040. <https://doi.org/10.1097/00000374-200007000-00014>
- McCormick, C., Ciaramelli, E., Luca, F. de & Maguire, E. A. (2018). Comparing and Contrasting the Cognitive Effects of Hippocampal and Ventromedial Prefrontal Cortex Damage: A Review of Human Lesion Studies. *Neuroscience*, 374, 295–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.066>
- McNaughton, N. & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 285–305. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.005>
- McNaughton, N. & Gray, J. A. (2002). "The neuropsychology of anxiety" as it really is: A response to O'Mara (2001). *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(4), 363–367. <https://doi.org/10.1080/09602010244000129A>
- Mestre-Bach, G., Granero, R., Steward, T., Fernández-Aranda, F., Baño, M., Aymamí, N. et al. (2016). Reward and punishment sensitivity in women with gambling disorder or

- compulsive buying: Implications in treatment outcome. *Journal of Behavioral Addictions*, 5(4), 658–665. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.074>
- Milivojevic, D., Milovanovic, S. D., Jovanovic, M., Svrakic, D. M., Svrakic, N. M., Svrakic, S. M. et al. (2012). Temperament and character modify risk of drug addiction and influence choice of drugs. *The American Journal on Addictions*, 21(5), 462–467. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00251.x>
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M. & Cardon, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological reviews*, (78), 189–225.
- Moeini, M., Omid, A., Sehat, M. & Banafshe, H. R. (2019). The Effects of Oxytocin on Withdrawal, Craving and Stress Response in Heroin-Dependent Patients: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *European Addiction Research*, 25(1), 41–47. <https://doi.org/10.1159/000496194>
- Moselhy, H. F., Georgiou G. & Kahn, A. (2001). FRONTAL LOBE CHANGES IN ALCOHOLISM: A REVIEW OF THE LITERATURE. *Alcohol and Alcoholism*, 36(5), 357–368. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.357>
- Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, I., Souza, R. A., Klauss, J., Batista, E. K., Conti, C. L. et al. (2016). Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS) in drug addiction. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 123(10), 1179–1194. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1559-9>
- Nakamura-Palacios, E. M., Souza, R., Zago-Gomes, M. P., deMelo, A. F., Braga, F. S., Kubo, T. et al. (2014). Gray matter volume in left rostral middle frontal and left cerebellar cortices predicts frontal executive performance in alcoholic subjects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(4), 1126–1133. <https://doi.org/10.1111/acer.12308>
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Nicolaides, N. C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P. & Charmandari, E. (2015). Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22(1-2), 6–19. <https://doi.org/10.1159/000362736>
- Norman, K. J., Seiden, J. A., Klickstein, J. A., Han, X., Hwa, L. S., DeBold, J. F. et al. (2015). Social stress and escalated drug self-administration in mice I. Alcohol and corticosterone. *Psychopharmacology*, 232(6), 991–1001. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3733-9>
- Olds J. & Milner P. (1954). Positive reeinfocement produced by electricial stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*, 47(6), 419–427.
- Olf, M., Frijling, J. L., Kubzansky, L. D., Bradley, B., Ellenbogen, M. A., Cardoso, C. et al. (2013). The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1883–1894. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.019>
- Olive, M. F., Koenig, H. N., Nannini, M. A. & Hodge, C. W. (2001). Stimulation of Endorphin Neurotransmission in the Nucleus Accumbens by Ethanol, Cocaine, and Amphetamine. *The Journal of Neuroscience*, 21(23), RC184-RC184. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-j0002.2001>
- Ongur, D. & Price, J. L. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, 3(10), 206–219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Ordóñez Vinuesa, L. (2019). *Quantitative Befragung abhängigkeiterkrankter Patienten hinsichtlich ihrer Motivationslage zur medizinischen Rehabilitation. Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades Bachelor of Science*. Bachelorthesis. Gießen: vorgelegt dem Fachbereich Gesundheit der Technischen Hochschule Mittelhessen.

- Ovari, J. & Leri, F. (2008). Inactivation of the ventromedial prefrontal cortex mimics re-emergence of heroin seeking caused by heroin reconditioning. *Neuroscience Letters*, 444(1), 52–55. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.08.015>
- Owens, M. M., Ray, L. A. & MacKillop, J. (2015). Behavioral economic analysis of stress effects on acute motivation for alcohol. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 103(1), 77–86. <https://doi.org/10.1002/jeab.114>
- Pabst, A., Kraus, L., Matos, E. G. d. & Piontek, D. (2013). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT*, 59(6), 321–331. <https://doi.org/10.1024/0939-5911.a000275>
- Panksepp, J. (2005). Why does separation distress hurt? Comment on MacDonald and Leary (2005). *Psychological Bulletin*, 131(2), 224–30; author reply 237–40. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.2.224>
- Panksepp, J., Nelson, E. & Siviy, S. (1994). Brain opioids and mother—infant social motivation. *Acta Paediatrica*, 83, 40–46.
- Panksepp, J., Wright, J. S., Döbrössy, M. D., Schlaepfer, T. E. & Coenen, V. A. (2014). Affective Neuroscience Strategies for Understanding and Treating Depression. *Clinical Psychological Science*, 2(4), 472–494. <https://doi.org/10.1177/2167702614535913>
- Panksepp, J. & Yovell, Y. (2014). Preclinical modeling of primal emotional affects (Seeking, Panic and Play): gateways to the development of new treatments for depression. *Psychopathology*, 47(6), 383–393. <https://doi.org/10.1159/000366208>
- Paragliola, R. M., Papi, G., Pontecorvi, A. & Corsello, S. M. (2017). Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10). <https://doi.org/10.3390/ijms18102201>
- Park, P. E., Schlosburg, J. E., Vendruscolo, L. F., Schulteis, G., Edwards, S. & Koob, G. F. (2015). Chronic CRF1 receptor blockade reduces heroin intake escalation and dependence-induced hyperalgesia. *Addiction Biology*, 20(2), 275–284. <https://doi.org/10.1111/adb.12120>
- Peng, J., Sarkar, S. & Chang, S. L. (2012). Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR. *Drug and Alcohol Dependence*, 124(3), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.01.013>
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>
- Peters, J., Kalivas, P. W. & Quirk, G. J. (2009). Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 16(5), 279–288. <https://doi.org/10.1101/lm.1041309>
- Peters, J., LaLumiere, R. T. & Kalivas, P. W. (2008). Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(23), 6046–6053. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1045-08.2008>
- Petry, N. M., Bickel, W. K. & Arnett, M. (1998). Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction*, 93(5), 729–738. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1998.9357298.x>
- Piazza, P. V., Maccari, Deminiere, Le Moal, M., Mormede & Simon. (1991). Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88(6), 2088–2092.
- Pinheiro, M. L., Ferraz-de-Paula, V., Ribeiro, A., Sakai, M., Bernardi, M. M. & Palermo-Neto, J. (2011). Long-term maternal separation differentially alters serum corticosterone levels and blood neutrophil activity in A/J and C57BL/6 mouse offspring. *Neuroimmunomodulation*, 18(3), 184–190. <https://doi.org/10.1159/000323516>
- Plomin, R., Owen, M. J. & McGuffin, P. (1994). The Genetic Basis of Complex Human Behaviors. *Science*, 264(5166), 1733–1739.

- Plotsky, P. M. & Meaney M.J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, (18), 195–200.
- Plotsky, P. M., Thrivikraman, K. V., Nemeroff, C. B., Caldji, C., Sharma, S. & Meaney M.J. (2005). Long-Term Consequences of Neonatal Rearing on Central Corticotropin-Releasing Factor Systems in Adult Male Rat Offspring. *Neuropsychopharmacology*, (30), 2192–2204.
- Pouya, F. S., Imani, S. & Sadeghi, N. (2016). Comparison of temperament and character personality traits in opiate and stimulant addicts. *Social Determinants of Health*, 2(3), 106–114.
- Preston, K. L. & Epstein, D. H. (2011). Stress in the daily lives of cocaine and heroin users: relationship to mood, craving, relapse triggers, and cocaine use. *Psychopharmacology*, 218(1), 29–37. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2183-x>
- Preston, S. D., Buchanan, T. W., Stansfield, R. B. & Bechara, A. [A.]. (2007). Effects of anticipatory stress on decision making in a gambling task. *Behavioral Neuroscience*, 121(2), 257–263. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.2.257>
- Qiu, Y.-W., Lv, X.-F., Jiang, G.-H., Su, H.-H., Yu, T., Tian, J.-Z. et al. (2014). Reduced ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) volume and impaired vmPFC-default mode network integration in codeine-containing cough syrups users. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.10.023>
- Quan, A. D. L.-B., Juzytch, W., Fletcher, P. J., Joharchi, N. & Shaham, Y. (1998). Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats, 135(2), 169–174.
- Radbruch, L., Glaeske, G., Grond, S., Münchberg, F., Scherbaum, N., Storz, E. et al. (2013). Topical review on the abuse and misuse potential of tramadol and tilidine in Germany. *Substance Abuse*, 34(3), 313–320. <https://doi.org/10.1080/08897077.2012.735216>
- Ray, L. A. & Hutchison, K. E. (2007). Effects of Naltrexone on Alcohol Sensitivity and Genetic Moderators of Medication Response: A Double-blind Placebo-Controlled Study. *Archives of General Psychiatry*, 64(9), 1069–1077.
- Reuter, M., Netter, P., Rogausch, A., Sander, P., Kaltschmidt, M., Dörr, A. et al. (2002). The role of cortisol suppression on craving for and satisfaction from nicotine in high and low impulsive subjects. *Human Psychopharmacology*, 17(5), 213–224. <https://doi.org/10.1002/hup.402>
- Reuter, M., Stark, R., Hennig, J., Walter, B., Kirsch, P., Schienle, A. et al. (2004). Personality and emotion: test of Gray's personality theory by means of an fMRI study. *Behavioral Neuroscience*, 118(3), 462–469. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.3.462>
- Reuter, M., Cooper, A. J., Smillie, L. D., Markett, S. & Montag, C. (2015). A new measure for the revised reinforcement sensitivity theory: psychometric criteria and genetic validation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 38. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00038>
- Reuter, M., Felten, A. & Montag, C. (2016). Molecular Genetics. In M. Reuter & C. Montag (Hrsg.), *Neuroeconomics* (Studies in Neuroscience, Psychology and Behavioral Economics, Bd. 250, S. 443–461). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-35923-1_23
- Robins, L. N. (1993). Vietnam veterans' rapid recovery from heroin addiction: a fluke or normal expectation? *Addiction*, 88(8), 1041–1054. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02123.x>
- Robins, L. N., Davis, D. H. & Goodwin, D. W. (1974). Drug use by U.S. Army enlisted men in Vietnam: a follow-up on their return home. *American Journal of Epidemiology*, 99(4), 235–249.
- Robinson, O. J., Standing, H. R., DeVito, E. E., Cools, R. & Sahakian, B. J. (2010). Dopamine precursor depletion improves punishment prediction during reversal learning in

- healthy females but not males. *Psychopharmacology*, 211(2), 187–195.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-1880-1>
- Rockstroh, S. (2001). *Einführung in die Neuropsychopharmakologie* (1. Aufl.). Bern: Hans Huber.
- Rosenzweig, M. R., Breedlove, S. M. & Leiman, A. L. (2002). *Biological psychology. An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience* (3rd ed.). Sunderland, Mass: Sinauer.
- Roth-Deri, I., Zangen, A., Aleli, M., Goelman, R. G., Pelled, G., Nakash, R. et al. (2003). Effect of experimenter-delivered and self-administered cocaine on extracellular β -endorphin levels in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry*, 84(5), 930–938.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01584.x>
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A. & Malenka, R. C. (2003). Drugs of Abuse and Stress Trigger a Common Synaptic Adaptation in Dopamine Neurons, 37, 577–582.
- Santos-Ruiz, A., Garcia-Rios, M. C., Fernandez-Sanchez, J. C., Perez-Garcia, M., Muñoz-García, M. A. & Peralta-Ramirez, M. I. (2012). Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women? *Psychoneuroendocrinology*, 37(12), 1912–1921. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.002>
- Sapolsky, R. M. (1993). Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, (57), 175–182.
- Sapolsky, R. M. (1995.). Social Subordination as a Marker of Hypercortisolism. Social subordination as a marker of hypercortisolism. Some unexpected subtleties.. *Ann. N Y Acad. Sci.* (771), 626–639.
- Schäfer, I., Barnow, S. & Pawils, S. (2016). Substanzbezogene Störungen als Ursache und als Folge früher Gewalt. Grundlagen, Therapie und Prävention im BMBF-Forschungsverbund CANSAS. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* [Substance use disorders as a cause and consequence of childhood abuse. Basic research, therapy and prevention in the BMBF-funded CANSAS-Network], 59, 35–43. <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2264-9>
- Schaller, K., Kahnert, S., & Mons, U. (2017). Alkoholatlas Deutschland. Deutsches Krebsforschungszentrum. Online: https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Alkoholatlas-Deutschland-2017_Doppelseiten.pdf.
- Scherbaum, N. & Bonnet, U. (2018). Neurobiologie der Opioidabhängigkeit. *Der Schmerz (Berlin, Germany)* [Neurobiology of opioid dependence], 6(32), 483–494.
<https://doi.org/10.1007/s00482-018-0304-8>
- Scherbaum, N. & Specka, M. (2014). Komorbide psychische Störungen bei Opiatabhängigen. *Suchttherapie*, 15(01), 22–28. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363240>
- Schulkin, J. (2011). Evolutionary conservation of glucocorticoids and corticotropin releasing hormone: behavioral and physiological adaptations. *Brain Research*, 1392, 27–46.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.03.055>
- Schultz, J., Neumann, R. & Steins-Loeber, S. (2019). Impulsivity and relapse during treatment of methamphetamine use disorder. *SUCHT*, 65(4), 263–270.
<https://doi.org/10.1024/0939-5911/a000616>
- Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 6, 24. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-24>
- Seeliger, C., Lippold, J. V. & Reuter, M. (2020). Variation on the CRH Gene Determines the Different Performance of Opioid Addicts and Healthy Controls in the IOWA Gambling Task. *Neuropsychobiology*, 79(2), 150–160. <https://doi.org/10.1159/000504227>
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 138(3479), 32–32. doi:10.1038/138032a0.

- Seo, D., Lacadie, C. M., Tuit, K., Hong, K.-I., Constable, R. T. & Sinha, R. (2013). Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*, 70(7), 727–739. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.762>
- Serrano, J. M., Banks, J. B., Fagan, T. J. & Tartar, J. L. (2019). The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 1–4. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1553949>
- Serretti, A., Benedetti, F., Zanardi, R. & Smeraldi, E. (2005). The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(6), 1074–1084. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.013>
- Sevy, S., Hassoun Y., Bechara, A., Yechiam, E., Napolitano, B., Burdick, K. et al. (2006). Emotion-based decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology*, 2(188), 228–235.
- Shaham, Y., Erb, S., Leung, S., Buczek, Y. & Stewart, J. [Jane]. (1998). CP-154,526, a selective, non-peptide antagonist of the corticotropin-releasing factor 1 receptor attenuates stress-induced relapse to drug seeking in cocaine- and heroin-trained rats. *Psychopharmacology*, 137(2), 184–190. <https://doi.org/10.1007/s002130050608>
- Shaham, Y. & Stewart, J. (1995). Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: An effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology*, 119(3), 334–341. <https://doi.org/10.1007/BF02246300>
- Shalev, U., Finn, P. S., Quinn, T., Tobin, S. & Wahi, P. (2006). A role for corticotropin-releasing factor, but not corticosterone, in acute food-deprivation-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Psychopharmacology*, 187(3), 376–384. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0427-y>
- Singer, M. V. & Teyssen, S. (Hrsg.). (2002). *Kompandium Alkohol. Folgekrankheiten Klinik · Diagnostik · Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-56253-2>
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105–130. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.030>
- Smart, R. G. (1968). Future time perspectives in alcoholics and social drinkers. *Journal of Abnormal Psychology*, 73(1), 81–83.
- Smoller, J. W., Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Kennedy, J., Dai, D., Racette, S. R. et al. (2003). Association of a genetic marker at the corticotropin-releasing hormone locus with behavioral inhibition. *Biological psychiatry*, 54(12), 1376–1381. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00598-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00598-5)
- Smoller, J. W., Yamaki, L. H., Fagerness, J. A., Biederman, J., Racette, S., Laird, N. M. et al. (2005). The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. *Biological Psychiatry*, 57(12), 1485–1492. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.018>
- Somkuwar, S. S., Quach, L. W., Quigley, J. A., Purohit, D. C., Fannon, M. J., Koob, G. F. et al. (2018). Ethanol Reinforcement Elicits Novel Response Inhibition Behavior in a Rat Model of Ethanol Dependence. *Brain Sciences*, 8(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci8070119>
- Sommer, W. H., Rimondini, R., Hansson, A. C. [Anita C.], Hipskind, P. A., Gehlert, D. R., Barr, C. S. et al. (2008). Upregulation of voluntary alcohol intake, behavioral sensitivity to stress, and amygdala crhr1 expression following a history of dependence. *Biological Psychiatry*, 63(2), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.010>
- Soyata, A. Z., Aksu, S., Woods, A. J., İşçen, P., Saçar, K. T. & Karamürsel, S. (2018). Effect of transcranial direct current stimulation on decision making and cognitive flexibility in gambling disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0948-5>

- Spagnolo, P. A., Gómez Pérez, L. J., Terraneo, A., Gallimberti, L. & Bonci, A. [Antonello]. (2018). Neural Correlates of Cue- and Stress-induced Craving in Gambling Disorders: Implications for Transcranial Magnetic Stimulation Interventions. *The European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14313>
- Spanagel, R. & Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends in neurosciences*, 22(11), 521–527.
- Sperling, R. E., Gomes, S. M., Sypek, E. I., Carey, A. N. & McLaughlin, J. P. (2010). Endogenous kappa-opioid mediation of stress-induced potentiation of ethanol-conditioned place preference and self-administration. *Psychopharmacology*, 210(2), 199–209. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1844-5>
- Starcke, K. & Brand, M. (2012). Decision making under stress: a selective review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1228–1248. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.003>
- Stauffer, C. S. & Woolley, J. D. (2014). Can we bottle psychosocial treatments for addiction? The role of oxytocin. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(9), 1028–1029. <https://doi.org/10.4088/JCP.14ac09437>
- Stephens, M. & Donnelly, P. (2003). A comparison of bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data. *American Journal of Human Genetics*, 73(5), 1162–1169. <https://doi.org/10.1086/379378>
- Studer, J., Baggio, S., Dupuis, M., Mohler-Kuo, M., Daepfen, J.-B. & Gmel, G. (2016). Drinking Motives As Mediators of the Associations between Reinforcement Sensitivity and Alcohol Misuse and Problems. *Frontiers in Psychology*, 7, 718. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00718>
- Suhr, J. A. & Tsanadis, J. (2007). Affect and personality correlates of the Iowa Gambling Task. *Personality and Individual Differences*, 43(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.11.004>
- Sullivan, R. J. & Hagen, E. H. (2002). Psychotropic substance-seeking: evolutionary pathology or adaptation? *Addiction*, 97(4), 389–400. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00024.x>
- Takahashi, L. K. (1996). Glucocorticoids and the hippocampus. Developmental interactions facilitating the expression of behavioral inhibition. *Molecular neurobiology*, 3(13), 213–226.
- Tanda, G. (1997). Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common μ 1 Opioid Receptor Mechanism. *Science*, 276(5321), 2048–2050. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2048>
- Tao, R. & Auerbach, S. B. (2002). Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin efflux in the rat central nervous system. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303(2), 549–556. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.037861>
- Tellegen, A., Lykken, D. T., Bouchard, T. J., JR., Wilcox, K. J., Rich, S. & Segal, N. (1988). Personality similarity in twins reared apart and together. *Journal of Personality and Social Psychology*, (54), 1031 – 1039.
- Toledo, M. and Sandi, C. (2011). Stress during Adolescence Increases Novelty Seeking and Risk-Taking Behavior in Male and Female Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5(17). [https://doi.org/10.1007/JHEP10\(2021\)111](https://doi.org/10.1007/JHEP10(2021)111)
- Tomassini, A., Struglia, F., Spaziani, D., Pacifico, R., Stratta, P. & Rossi, A. (2012). Decision making, impulsivity, and personality traits in alcohol-dependent subjects. *The American Journal on Addictions*, 21(3), 263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00225.x>
- Trigo, J. M., Martín-García, E., Berrendero, F., Robledo, P. & Maldonado, R. (2010). The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 108(3), 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.10.011>
- Tyrka, A. R., Mello, A. F., Mello, M. F., Gagne, G. G., Grover, K. E., Anderson, G. M. et al. (2006). Temperament and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in healthy adults.

- Psychoneuroendocrinology*, 31(9), 1036–1045.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.06.004>
- Tyrka, A. R., Wier, L. M., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W., Price, L. H. & Carpenter, L. L. (2007). Temperament and response to the trier social stress test. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(5), 395–402. Verfügbar unter: <http://arxiv.org/pdf/2006.00941v1>
- Tyrka, A. R., Wier, L. M., Price, L. H., Rikhye, K., Ross, N. S., Anderson, G. M. et al. (2008). Cortisol and ACTH responses to the Dex/CRH test: influence of temperament. *Hormones and Behavior*, 53(4), 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.12.004>
- Umut, G., Evren, C., Alniak, I., Karabulut, V., Cetin, T. & Agachanli, R. and Evren, B. (2017). Relationship between impulsivity and antisocial personality disorder, severity of psychopathology and novelty seeking in a sample of inpatients with heroin use disorder. *Heroin Addict Relat Clin Probl*, 19(6), 65–72.
- Ungless, A., Magill, P. J. & Bolam, J. P. (2004). Uniform Inhibition of Dopamine Neurons in the Ventral Tegmental Area by Aversive Stimuli. *Science*, (303), 2040–2042.
- Valentino, R. J. & van Bockstaele, E. (2015). Endogenous Opioids: The Downside of Opposing Stress. *Neurobiology of Stress*, 1, 23–32.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.09.006>
- Vallee, B. L. (1998). ALCOHOL IN THE WESTERN WORLD FOOD. *Scientific American_a division of Nature America Inc.*, 278(6), 80–85.
- Van den Bos, R., Hartevelde, M. & Stoop, H. (2009). Stress and decision-making in humans: performance is related to cortisol reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1449–1458.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.016>
- Van den Bree, M., Johnson, E. O., Neale, M. C. & Pickens, R. W. (1998). Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence*, 231–241.
- Van Steenbergen, H., Eikemo, M. & Leknes, S. (2019). *The role of the opioid system in decision making and cognitive control: A review* (Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 1-24.). <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/WS9DR>
- Varghese and Brown. (2001). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 3(4), 151–155.
- Vendruscolo, L. F. & Roberts, A. J. (2014). Operant alcohol self-administration in dependent rats: focus on the vapor model. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 48(3), 277–286.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2013.08.006>
- Verdejo-Garcia, A., Benbrook, A., Funderburk, F., David, P., Cadet, J. L. & Bolla, K. I. (2007). The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.02.004>
- Verdejo-Garcia, A., Moreno-Padilla, M., Garcia-Rios, M. C., Lopez-Torrecillas, F., Delgado-Rico, E., Schmidt-Rio-Valle, J. et al. (2015). Social stress increases cortisol and hampers attention in adolescents with excess weight. *PloS One*, 10(4), e0123565.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123565>
- Verdejo-García, A. & Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 48–62.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.035>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D. & Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037–15042.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>
- Volkow, N. D., Wiers, C. E., Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., Wang, G.-J. & Baler, R. (2017). Neurochemical and metabolic effects of acute and chronic alcohol in the human brain:

- Studies with positron emission tomography. *Neuropharmacology*, 122, 175–188.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.012>
- Walter, M., Dammann, G., Wiesbeck, G. A. & Klapp, B. F. (2005). Psychosozialer Stress und Alkoholkonsum: Wechselwirkungen, Krankheitsprozess und Interventionsmöglichkeiten. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 73, 517–525.
- Walters, G. D. (2002). The heritability of alcohol abuse and dependence: a meta-analysis of behavior genetic research. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 28(3), 557–584. <https://doi.org/10.1081/ADA-120006742>
- Waltes, R., Chiocchetti, A. G. & Freitag, C. M. (2016). The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 171(5), 650–675.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32388>
- Wang, D., Sun, X. & Sadee, W. (2007). Different effects of opioid antagonists on mu-, delta-, and kappa-opioid receptors with and without agonist pretreatment. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(2), 544–552.
<https://doi.org/10.1124/jpet.106.118810>
- Wang, S., Mason, J., Charney, D., Yehuda, R., Riney, S. & Southwick, S. (1997). Relationships between hormonal profile and novelty seeking in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 41(2), 145–151.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(95\)00648-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(95)00648-6)
- Weijers, H.-G., Wiesbeck, G. A. & Bning, J. (1999). Temperament- und Charakter-Merkmale sowie -Merkmalmuster bei alkoholkranken Mnnern und Kontrollen. *Der Nervenarzt*, 70(11), 998–1008. <https://doi.org/10.1007/s001150050529>
- Wemm, S. E. & Wulfert, E. (2017). Effects of Acute Stress on Decision Making. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 42(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10484-016-9347-8>
- Whiteside, S. P. & Lynman, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model and understand imulsivity. *Pers. Individ. Dif.*, (30), 669–689.
- Willem, L., Bijttebier, P. & Claes, L. (2010). Reactive and self-regulatory temperament dimensions in relation to alcohol use in adolescence. *Addictive Behaviors*, 35(11), 1029–1035. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.06.023>
- Williams, J. T., Christie, M. J. & Manzoni, O. (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, 81(1), 299–343.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.299>
- Wingo, T., Nesil, T., Choi, J.-S. & Li, M. D. (2016). Novelty Seeking and Drug Addiction in Humans and Animals: From Behavior to Molecules. *Journal of Neuroimmune Pharmacology : the Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 11(3), 456–470. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9636-7>
- Wit, H. de, Enggasser, J. L. & Richards, J. B. (2002). Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 813–825.
[https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(02\)00343-3](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(02)00343-3)
- Witbracht, M. G., Laugero, K. D., van Loan, M. D., Adams, S. H. & Keim, N. L. (2012). Performance on the Iowa Gambling Task is related to magnitude of weight loss and salivary cortisol in a diet-induced weight loss intervention in overweight women. *Physiology & Behavior*, 106(2), 291–297. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.035>
- Yamamoto, D. J., Banich, M. T., Regner, M. F., Sakai, J. T. & Tanabe, J. (2017). Behavioral approach and orbitofrontal cortical activity during decision-making in substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 234–240.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.024>
- Yan, W.-S., Li, Y.-H., Xiao, L., Zhu, N., Bechara, A. & Sui, N. (2014). Working memory and affective decision-making in addiction: a neurocognitive comparison between heroin

- addicts, pathological gamblers and healthy controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.027>
- Yen, J.-Y., Ko, C.-H., Yen, C.-F., Chen, C.-S. & Chen, C.-C. (2009). The association between harmful alcohol use and Internet addiction among college students: comparison of personality. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(2), 218–224. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01943.x>
- Yoshimoto, K., Yoshida, T., Sorimachi, Y., Hirano, A., Takeuchi, Y., Ueda, S. et al. (1998). Effects of age and ethanol on dopamine and serotonin release in the rat nucleus accumbens. *Physiology & Behavior*, 64(3), 347–351. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00067-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00067-5)
- Zald, D. H., Cowan, R. L., Riccardi, P., Baldwin, R. M., Ansari, M. S., Li, R. et al. (2008). Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(53), 14372–14378. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2423-08.2008>
- Zermatten, A., van der Linden, M., d'Acremont, M., Jermann, F. & Bechara, A. [A.]. (2005). Impulsivity and decision making. *Journal of Nervous and Mental Disease*,. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193(10), 647–650. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000180777.41295.65>
- Zhang, X. L., Shi, J., Zhao, L. Y., Sun, L. L., Wang, J., Wang, G. B., Epstein, D. H. et al. (2011). Effects of Stress on Decision-Making Deficits in Formerly Heroin-Dependent Patients After Different Durations of Abstinence. *American Journal of Psychiatry*, 168(6), 610–616.
- Zhao, L. Y., Shi, J., Zhang, X. L., Epstein, D. H., Zhang, X. Y., Liu, Y. et al. (2010). Stress enhances retrieval of drug-related memories in abstinent heroin addicts. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(3), 720–726. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.179>
- Zhao, Q., Li, H., Hu, B., Wu, H. & Liu, Q. (2017). Abstinent Heroin Addicts Tend to Take Risks: ERP and Source Localization. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 681. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00681>
- Zhou, J.-N. & Fang, H. (2018). Transcriptional regulation of corticotropin-releasing hormone gene in stress response. *IBRO Reports*, 5, 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2018.08.003>

7. Anhang

Anhang A: Einverständniserklärungen

Einverständniserklärung

Die Abteilung Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung (Leitung Prof. Dr. Reuter) der Universität Bonn führt, in den Kliniken Wied/ der Fachklinik Eschenburg, eine Forschungsstudie zu den biologischen Grundlagen von Abhängigkeitserkrankungen durch. Gegenstand des Projekts ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen genetischen Merkmalen, der Funktion von Botenstoffen im Gehirn (Neurotransmitter), Persönlichkeitseigenschaften, Entscheidungsverhalten und Abhängigkeitserkrankungen.

Wir möchten Sie bitten, einige Persönlichkeitsfragebögen auszufüllen und eine Zellprobe abzugeben (Blutprobe im Rahmen der ärztlichen Routine), mit Hilfe derer bestimmte genetische Eigenschaften bestimmt werden können. Sowohl die Fragebogendaten als auch die genetische Probe sind für das nachfolgende Experiment von hoher Relevanz.

Das Experiment findet später am Computer statt. Hier werden Sie an einem Computerspiel teilnehmen, bei dem ein Kartenspiel simuliert wird. Sie haben die Möglichkeit, Geld zu gewinnen. Weiterhin möchten wir Sie bitten, einen kurzen Fragebogen auszufüllen. In jedem Fall unterstützen Sie durch Ihre Teilnahme die Suchtforschung.

Um die Gendaten, Persönlichkeitsvariablen und Verhaltensmaße untereinander in Beziehung setzen zu können, benötigen wir hierfür Ihr schriftliches Einverständnis. Alle Daten unterliegen strengsten Datenschutzvorkehrungen und werden anonymisiert behandelt. Sollten Sie noch Fragen zum Versuch haben, so stellen Sie diese bitte vor Beginn der Untersuchung dem Versuchsleiter. Sie können den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen.

Ich bin damit einverstanden, an der obigen Untersuchung teilzunehmen und erkläre, dass ich über die Details des Versuchs ausreichend informiert worden bin. Ferner bin ich damit einverstanden, dass meine im Rahmen des Projekts erhobenen Daten (Gendaten, Persönlichkeitsdaten und Verhaltensdaten) untereinander in Beziehung gesetzt werden können und dem Bonn Gene Brain Behavior Project (BGBBP) zur Verfügung stehen.

Das Informationsblatt zur Studie ist mir ausgehändigt worden und ich habe es gelesen. Sämtliche offene Fragen zum Versuch sind mir zu meiner vollsten Zufriedenheit beantwortet worden. Mit meiner Unterschrift bestätige ich meine freiwillige Teilnahme an der Studie zu biologischen Ursachen von Abhängigkeitserkrankungen. Ich bin damit einverstanden, dass mir mittels einer Mundspülung Blutzellen entnommen werden, um aus diesen Zellen DNA zu isolieren.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mein Einverständnis, dass meine DNA im Hinblick auf genetischer Marker von Botenstoffen (Neurotransmitter und Hormone) im Gehirn untersucht wird.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung dürfen mit meinen Fragebogendaten und den Daten aus den Computertests in Verbindung gebracht werden.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann. Ein Abbruch der Studie ist mit keinerlei negativen Konsequenzen verbunden.

_____, den _____ Name _____

Unterschrift _____

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR GENPROBE

Das Informationsblatt zur Studie ist mir ausgehändigt worden und ich habe es gelesen. Sämtliche offene Fragen zum Versuch sind mir zu meiner vollsten Zufriedenheit beantwortet worden.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich meine freiwillige Teilnahme an der Studie zu biologischen Ursachen von Abhängigkeitserkrankungen. Ich bin damit einverstanden, dass mir mittels einer Blutprobe Blutzellen entnommen werden um aus diesen Zellen DNA (Erbinformationen) zu isolieren.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mein Einverständnis, dass meine DNA im Hinblick auf genetischer Marker von Botenstoffen (Neurotransmitter und Hormone) im Gehirn untersucht wird.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung dürfen mit meinen Fragebogendaten und den Daten aus den Computertests in Verbindung gebracht werden.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann. Ein Abbruch der Studie ist mit keinerlei negativen Konsequenzen verbunden.

_____, den _____ Unterschrift _____

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Das Informationsblatt zur Studie ist mir ausgehändigt worden und ich habe es auch unter dem Gesichtspunkt des Datenschutzes gelesen.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich meine freiwillige Teilnahme an der Studie zu biologischen Ursachen von Abhängigkeitserkrankungen und willige ein, dass sämtliche innerhalb der Studie erhobenen Daten (Fragebogendaten, Testdaten und Gendaten) in anonymisierter Form für eine Dauer von 10 Jahren elektronisch beim Bonn Gene Brain Behavior Project (BGBBP) gespeichert werden.

Ich bin im Informationsblatt darüber informiert worden, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Alle mir offenen Fragen zum Datenschutz sind mir zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

_____, den _____ Unterschrift _____

Computerspiel-Instruktion

Vor Ihnen auf dem Bildschirm befinden sich gleich 4 Kartenstapel. Ich möchte, dass Sie jeweils eine Karte eines beliebigen Kartenstapels auswählen. Sie können eine Karte auswählen, indem Sie mit Hilfe der Maus den Cursor über die Karte bewegen und diese „anklicken“.

Jedes mal, wenn Sie eine Karte ausgewählt haben, teilt Ihnen der Computer mit, dass Sie einen bestimmten Betrag an Spielgeld gewonnen haben. Wie viel Geld Sie gewinnen werden *hängt vom Verlauf des Spiels ab* und wird Ihnen auf dem Bildschirm angezeigt. Es kommt aber auch vor, dass Sie Geld verlieren. Auch das zeigt Ihnen der Computer an. Wann und wie viel Sie verlieren, werden Sie im Verlauf des Spiels herausfinden. Bei der Auswahl der Karten steht es Ihnen frei, zu jeder Zeit und so oft Sie mögen, zwischen den einzelnen Kartenstapeln zu wechseln.

Das Ziel des Spiels ist es, so viel Geld wie möglich zu gewinnen; oder, wenn dies nicht möglich ist, so wenig Geld wie möglich zu verlieren. Sie müssen das Spiel so lange fortsetzen, bis der Computer das Spiel beendet. Zu Beginn des Spiels gibt Ihnen der Computer ein Guthaben von 2000. Wie viel Geld Sie während des Spiels besitzen wird Ihnen immer am unteren Rand des Bildschirms angezeigt.

Der Computer simuliert das Spiel als reales Kartenspiel; das heißt, dass der Computer niemals die Reihenfolge der Karten während des Spiels verändert. Sie werden deshalb niemals genau herausfinden, wann Sie Geld verlieren, aber das Spiel ist fair. Der Computer wird Sie niemals durch Zufall oder auf Grund der letzten Karte, die Sie gezogen haben, verlieren lassen. Jeder Stapel enthält gleich viele Karten. Sie brauchen also nicht herauszufinden was der Computer macht.

Auch wenn Ihnen alle Kartenstapel unvorteilhaft erscheinen, ist es wichtig für Sie zu wissen, dass einige Kartenstapel schlechter als die anderen sind. Egal wie viel Sie verlieren, Sie können immer (noch) gewinnen, wenn Sie sich von den schlechten Kartenstapeln fernhalten.

Bitte behandeln Sie das Spielgeld so, als wäre es (echtes und) ihr eigenes Geld, denn ein hoher Gewinn kann sich für Sie in barer Münze auszahlen. Unter den besten 50% der Teilnehmer werden vier Geldpreise im Werte von 1 x 20 € und 3 x 10 € verlost.

Wenn Sie noch Fragen haben wenden Sie sich bitte jetzt an den Versuchsleiter.

Viel Spaß und Erfolg!!!