Zur Notwendigkeit einer psychobiologischen Therapieevaluation



Ulrike Ehlert
Psychologisches Institut und
Zentrum für Neurowissenschaften
Universität Zürich

Alkoholabhängigkeit wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst

z.B. von

- Ungünstigen sozio-ökologische Lebensbedingungen
- Persönlichkeitsimmanenten Merkmalen
- Geringer sozialer Unterstützung
- Genetischer Faktoren
- Stress

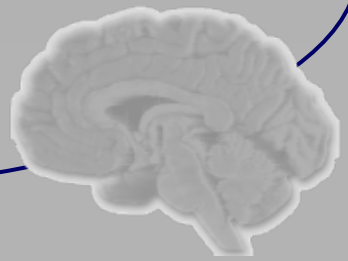
Um Alkoholabhängigkeit besser verstehen zu können, ist es notwendig, diese Komplexität bzgl. ihrer einzelnen Aspekte zu untersuchen und grundlegende Annahmen, wie das Phänomen „Stress“ zu definieren

Situation

Primärbewertung (Bedrohungsausmass)

Sekundärbewertung (Ressourcen)

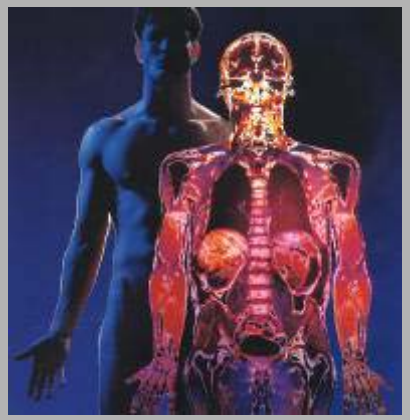
Kognitionen



Verhaltensreaktion

Emotionale Reaktion

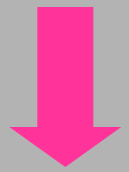
Somatische Reaktion



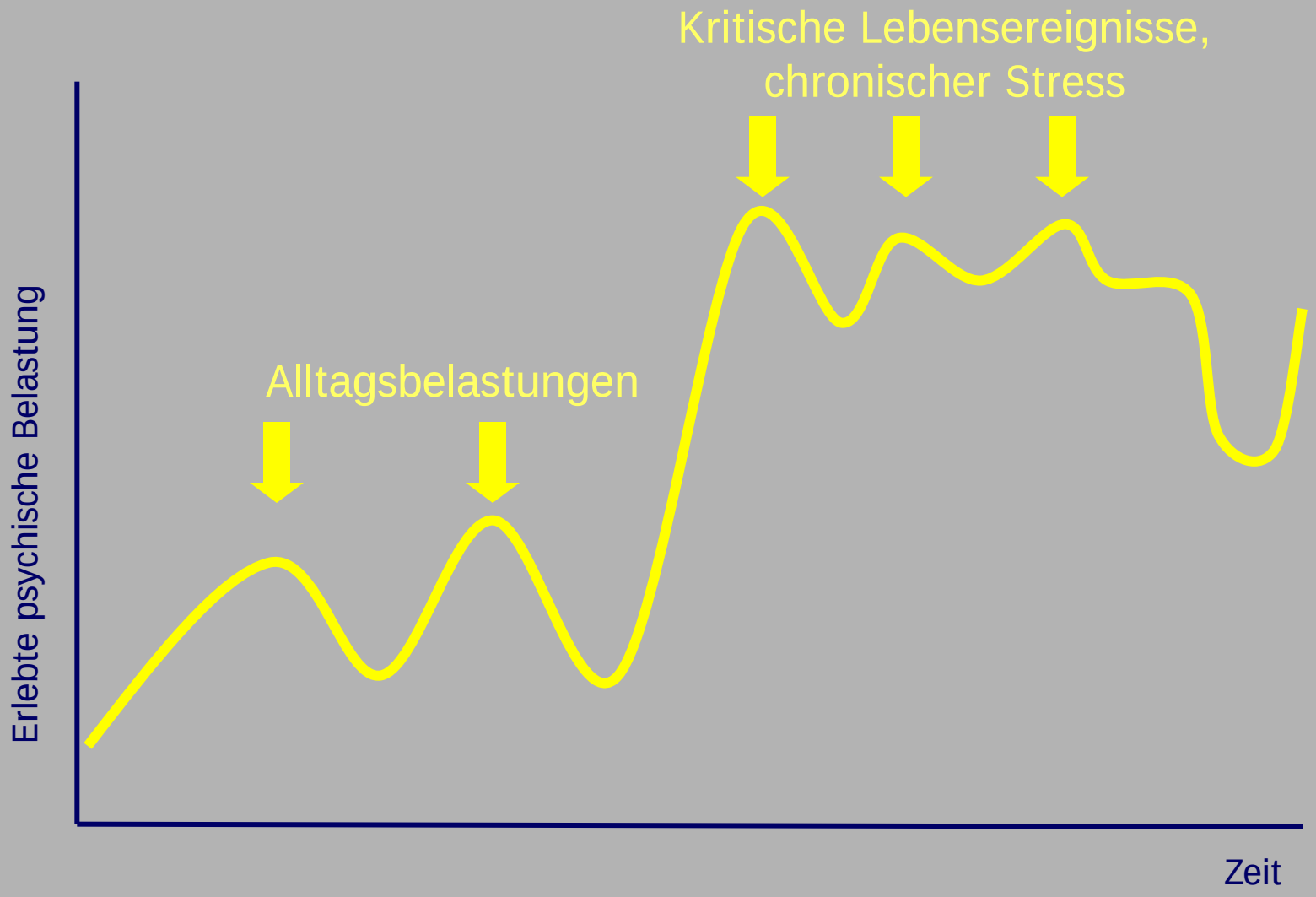
Neubewertung

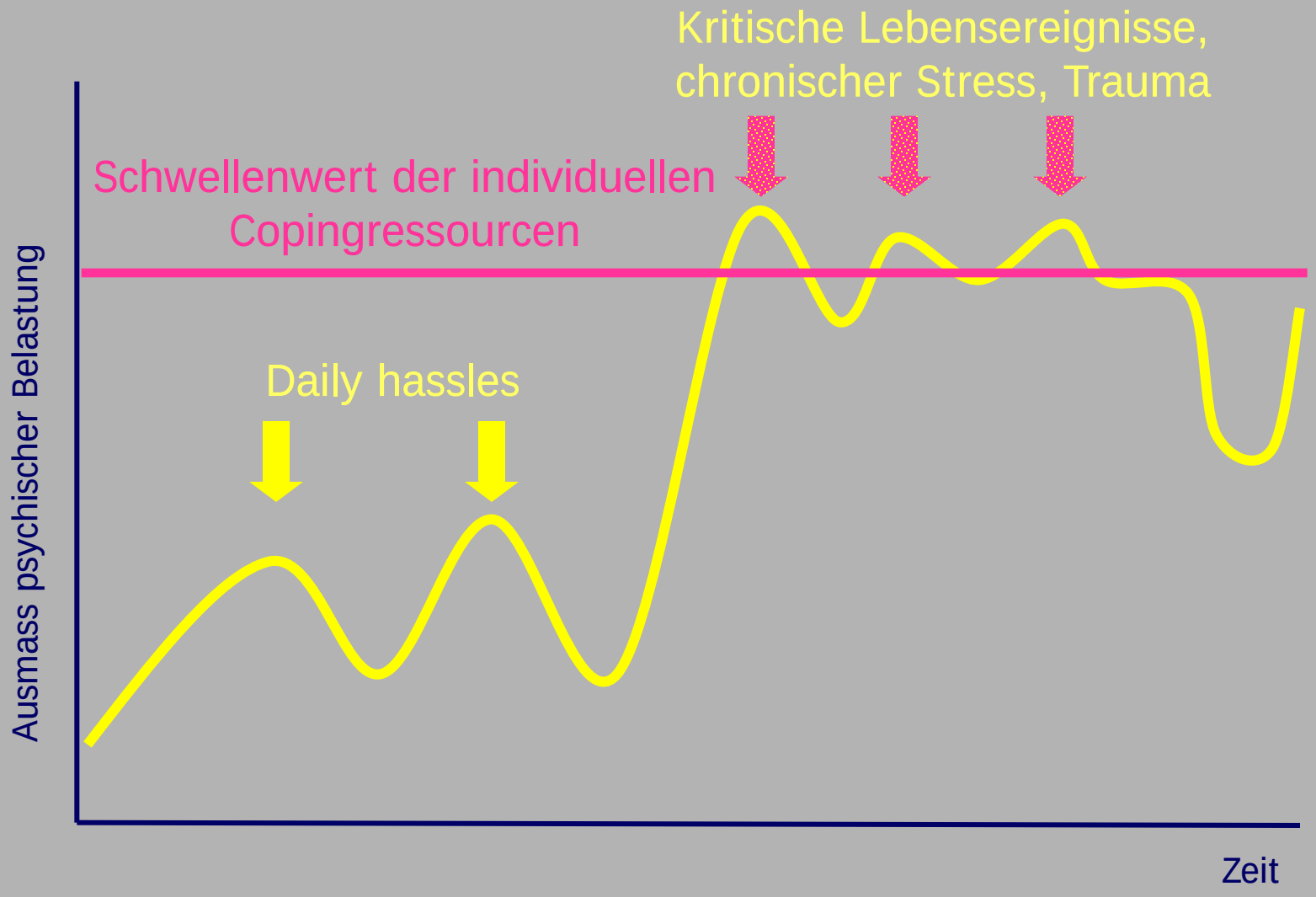
nach Lazarus & Folkman, 1984

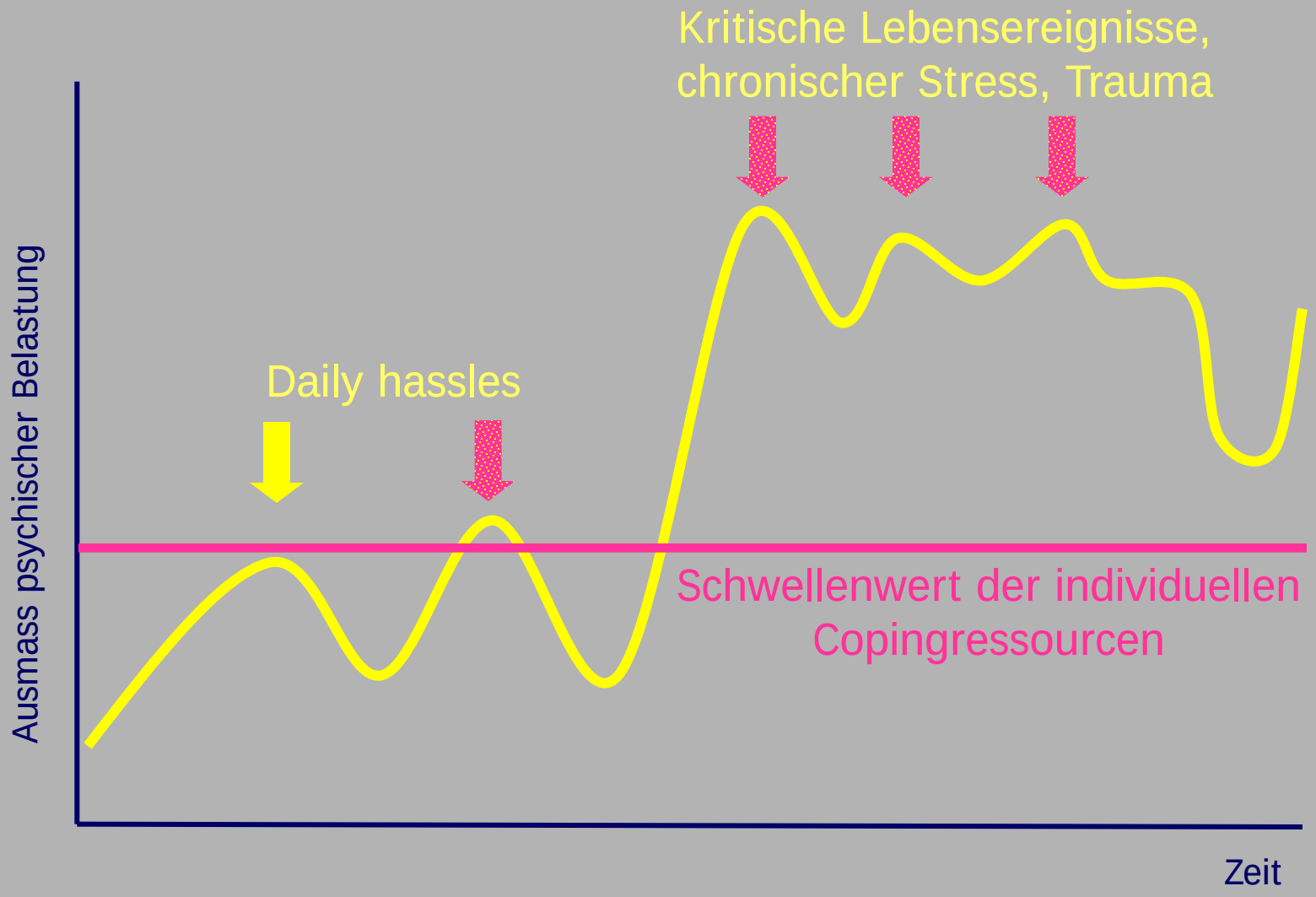
Vulnerabilität gegenüber Stress und daraus resultierendes Suchtverhalten

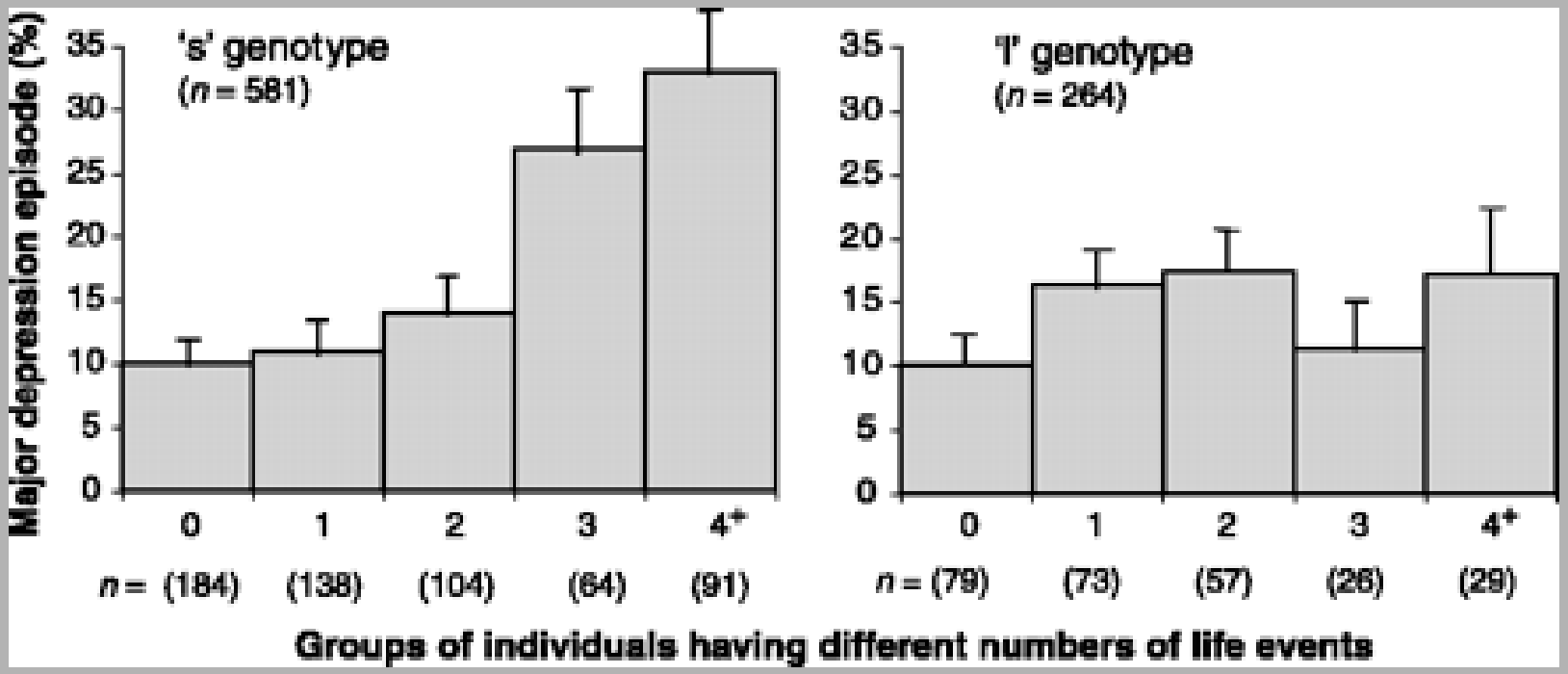


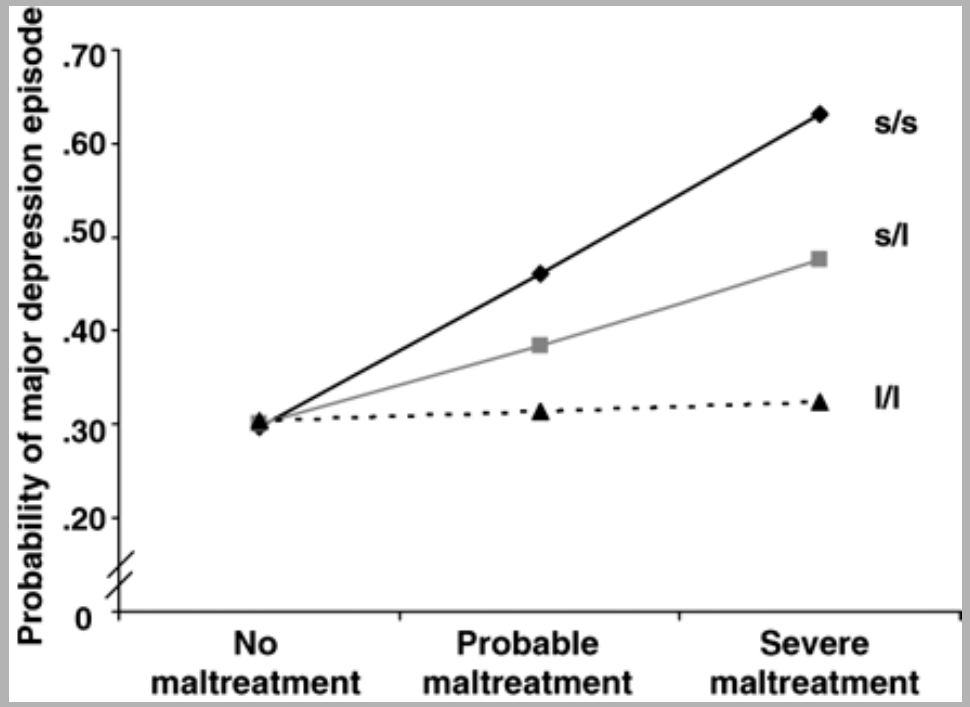
Abhängig von individuellen Voraussetzungen


Kritische Lebensereignisse,
chronischer Stress
Alltagsbelastungen
Erlebte psychische Belastung
Zeit


Kritische Lebensereignisse,
chronischer Stress, Trauma
Schwellenwert der individuellen
Copingressourcen
Daily hassles
Ausmass psychischer Belastung
Zeit


Kritische Lebensereignisse,
chronischer Stress, Trauma
Daily hassles
Ausmass psychischer Belastung
Schwellenwert der individuellen
Copingressourcen
Zeit





Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene

Caspi et al. 2003

DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence

Family-based study: a homogenous subgroup of patients with severe alcoholism (with alcohol seizures and/or delirium tremens): number of informative families and the transmission of alleles to the affected offspring

Genes polymorphisms	DAT	DRD2 TaqIA	DRD2 Ex 8	DRD2 -141C ins/del	COMT	5HTT
Number of informative families	17	15	20	5	18	26
Transmission of alleles	11 × 10 (55%), 9 × A9 (45%)	15 × A2 (83%), 3 × A1 (17%)	12 × A (52%), 11 × G (48%)	3 × ins C (60%), 2 × del C (40%)	12 × Val (60%), 8 × Met (40%)	19 × L (61%), 12 × s (39%)
χ^2	0.2	8.0	0.43	1	0.80	1.58
p-values	0.655	0.005	0.835	1	0.371	0.209

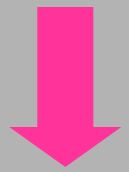
The alleles and genotypes distribution of investigated polymorphisms did not differ significantly between the alcoholics and the controls. No significant differences of alleles and genotypes frequencies were found between the two above mentioned homogenous subgroups and controls.



Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jablonski M, Rommelspacher H, Samochowiec A, Sznabowicz M, Horodnicki J, Sagan L, Pelka-Wysiecka J.

Neuroscience Letters, Volume 410, Issue 1 , 13 December 2006, Pages 1-5

Vulnerabilität gegenüber Stress und daraus resultierendes Suchtverhalten



Genetische Komponenten fraglich

Einfluss lebenslanger Erfahrungen
von pränatal bis ins hohe Erwachsenenalter?

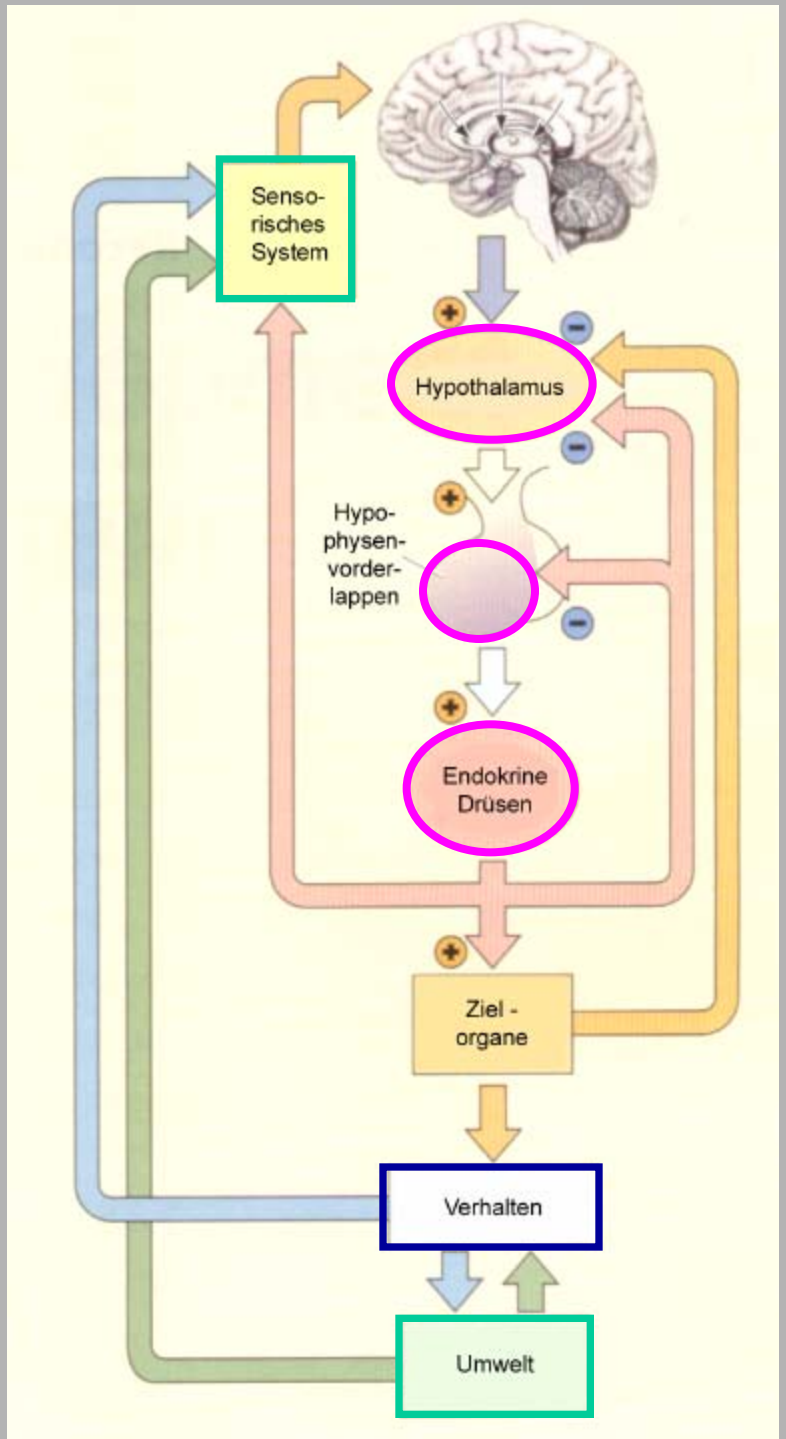
Verschiedene Strategien zur Erhebung psychologischer und biologischer Stressreaktionen

- Retro- und prospektive Erhebung kritischer Lebensereignisse durch Interviews
- State- und Traitfragebogen

HHNA-Reaktionen auf

- Pharmakologischen Stress Provokation/Suppression (CRH, ACTH, DEX-Test)
- Psychosoziale Stresstests
- Natürliche Stressoren/Traumata

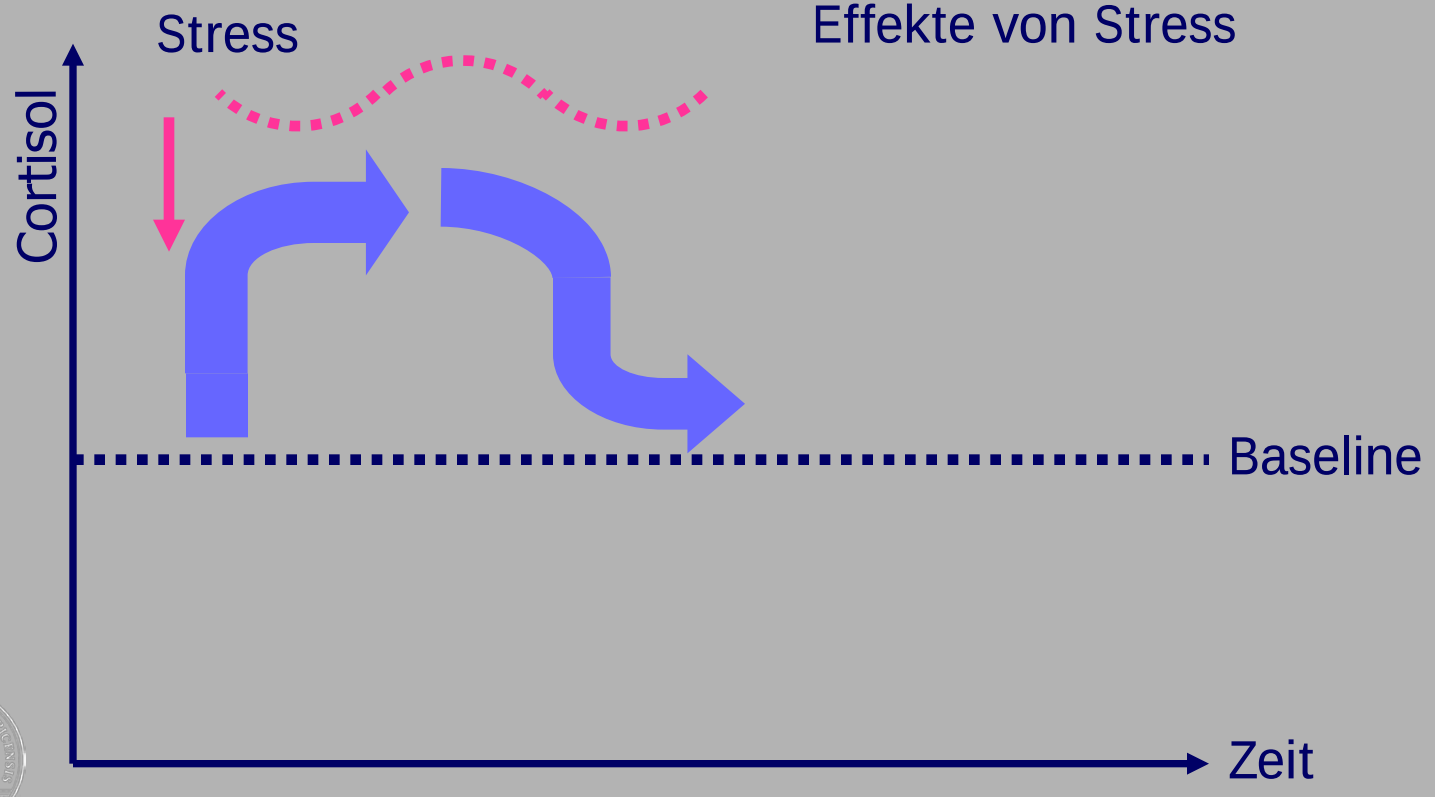
Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)



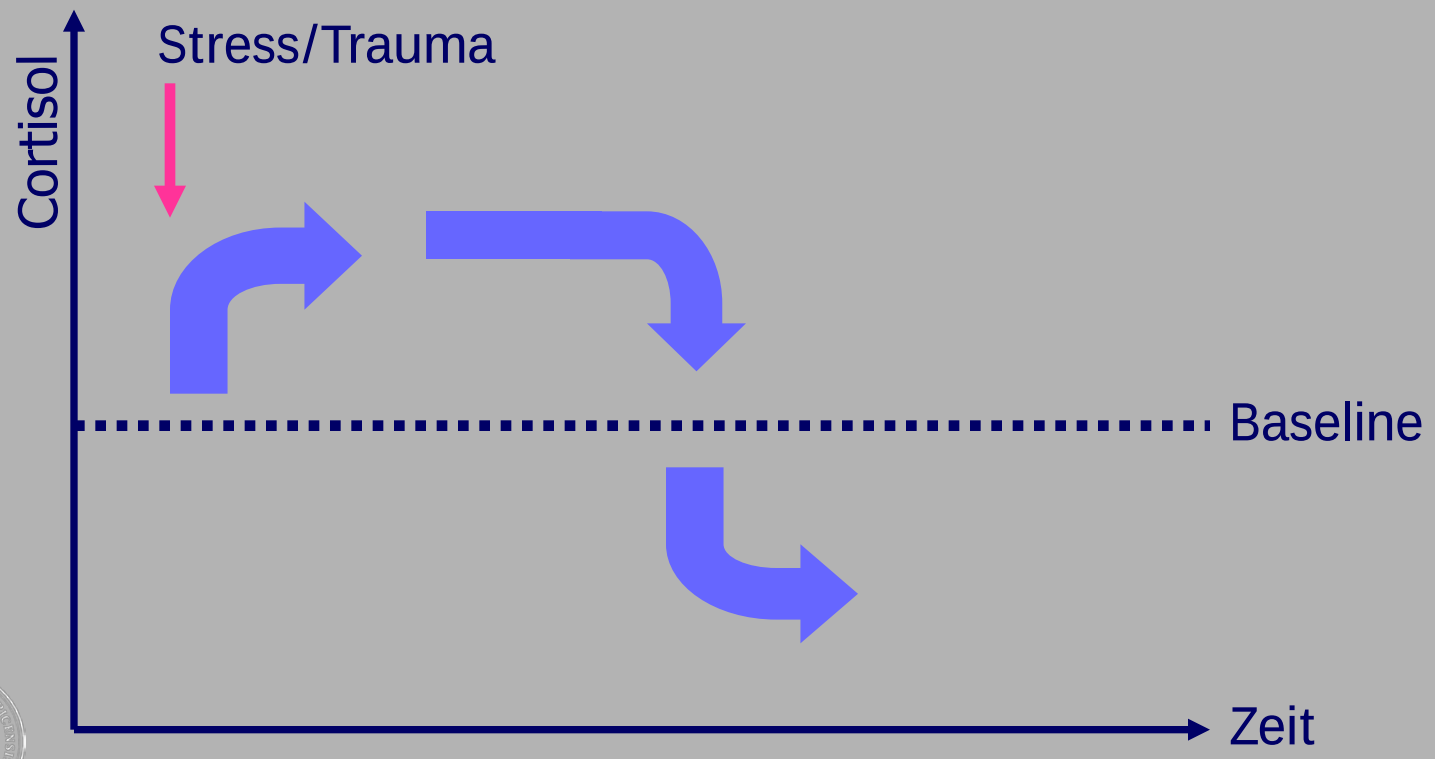
nach Rosenzweig et al., 2001

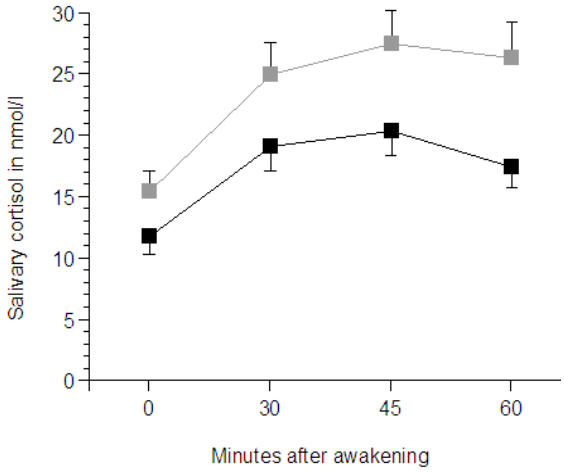
Drei Reaktionsmöglichkeiten auf Stress/Traumatisierung am Beispiel der Cortisolfreisetzung

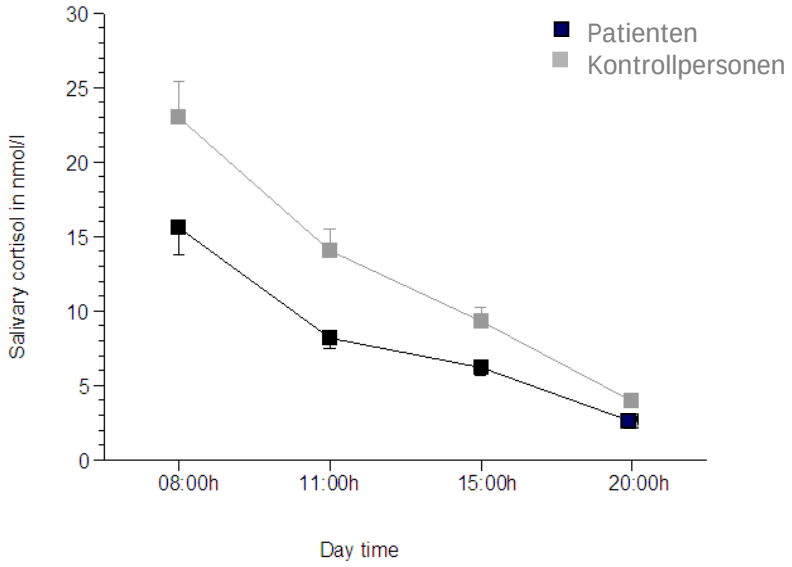
Normentsprechende Reaktion, Habituation, keine langfristig negativen Effekte von Stress



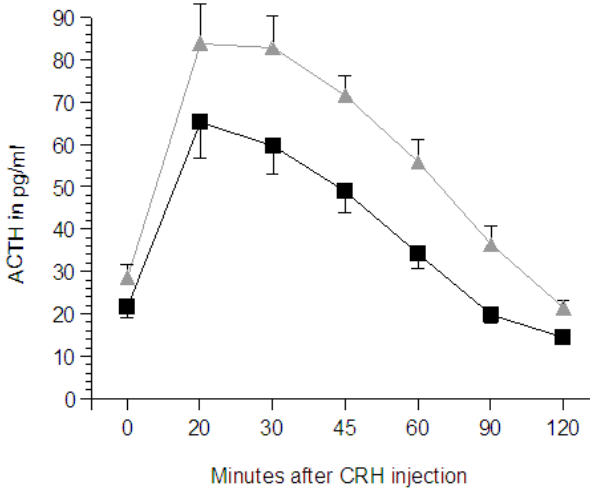
Im Verlauf der Stressbelastung drastisches Absinken des Stresshormons, u.a. funktionelle Störungen des Magen-Darmtraktes, chronisches Erschöpfungssyndrom, Schmerzstörungen, Posttraumatische Belastungsstörung

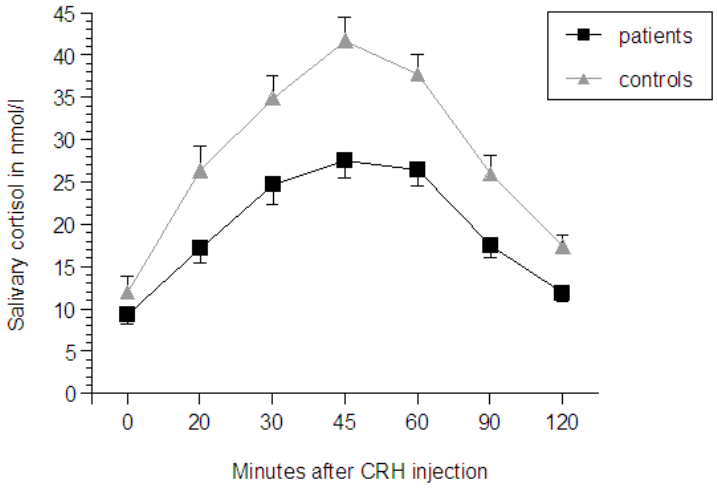






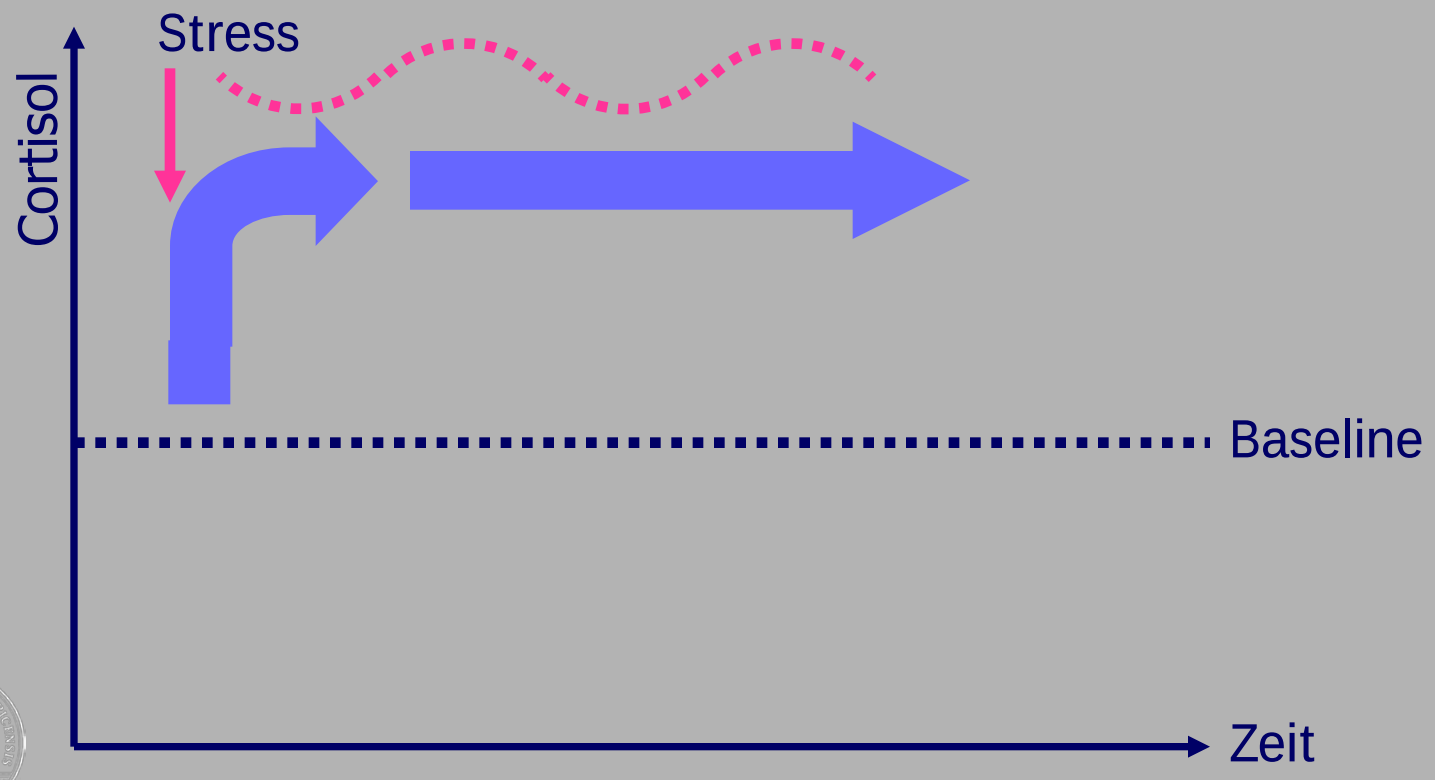
Unstimulierte Cortisolspiegel bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden





ACTH- and Cortisolfreisetzung nach pharmakologischem Test (1µg/kg h-CRH Bolusinjektion)

Fehlendes Absinken des Stresshormons, u.a. bei Depression, Essstörungen, Suchtmittelabhängigkeiten zu beobachten

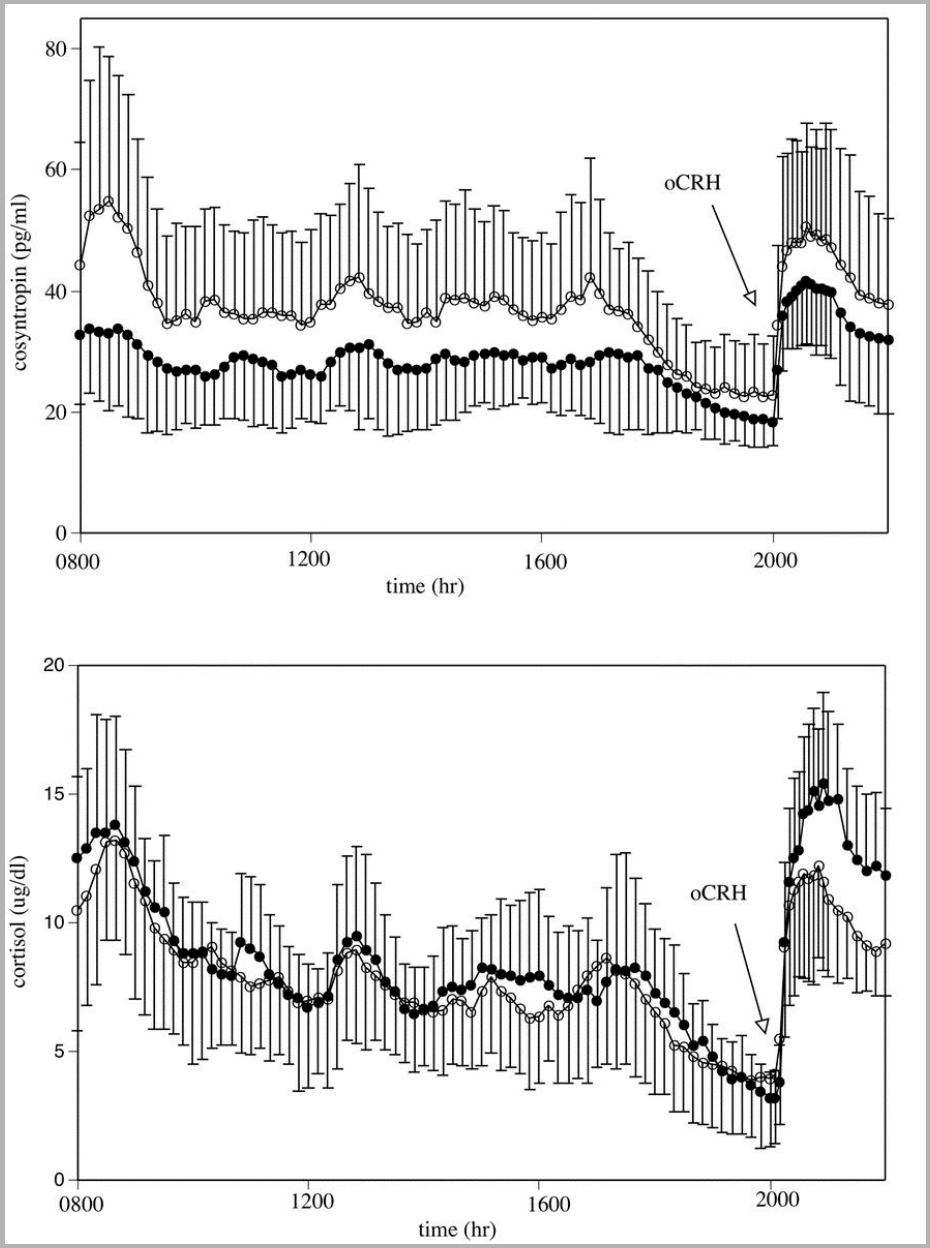


Selbstberichteter Alkoholkonsum bei Männern und biologische Parameter

Sample characteristics

	High use grp	Low use grp	Total
n	196	346	542
Age (years)	45.46 (9.8)*	40.36 (11.2)	42.20 (11.0)
Smokers (*n*, %)	58 (28.6)	89 (24.7)	147 (27.1)
History of hypertension (*n*, %)	38 (18.9)	40 (11.2)	78 (14.4)
History of myocardial i nfarction (*n*, %)	0 (0)	5 (1.4)	5 (0.9)
Diabetes insulin dependent (*n*, %)	3 (1.5)	7 (1.9)	10 (1.8)
Family income (range 1–8)	5.08 (1.6)*	4.54 (1.7)	4.74 (1.7)
Systolic blood pressure (mm Hg)	126 (14)*	122 (15)	123 (14)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	82 (10)*	80 (10)	81 (10)
Body-mass-index (kg/m^2)	26.8 (3.3)	26.4 (3.6)	26.5 (3.5)
Jenkins Sleep Questionnaire	5.89 (4.2)*	5.17 (3.9)	5.43 (4.0)
High-density lipoprotein (mg/dl)	56 (11.9)	51 (11.5)	53 (11.9)
Low-density lipoprotein (mg/dl)	140 (37.0)	130 (37.5)	134 (37.5)
Triglycerides (mg/dl)	151 (98)	160 (135)	157 (123)
HADS Depression	4.97 (3.3)	4.86 (3.1)	4.90 (3.2)
Alcohol (g/day)	35.7 (15.7)*	8.0 (5.8)	18.0 (17.0)
Urinary Cortisol (µg/g urinary creatinine)	43.9 (19.2)*	40.0 (18.3)	41.4 (18.7)
Urinary norepinephrine (µg/g urinary creatinine)	15.9 (6.4)	15.9 (9.6)	15.9 (8.6)
RMSSD (ms) (HRV-Index)	36.4 (12.9)*	40.5 (18.3)	38.9 (14.5)

Thayer et al., 2006



ACTH- and Cortisolfreisetzung nach pharmakologischem Test (0.4 microg/kg o-CRH Bolusinjektion) bei Alkoholikern, 1 Monat nach Beginn der Abstinenz

Kontrollen
Alkoholiker

Adinoff et al., 2005

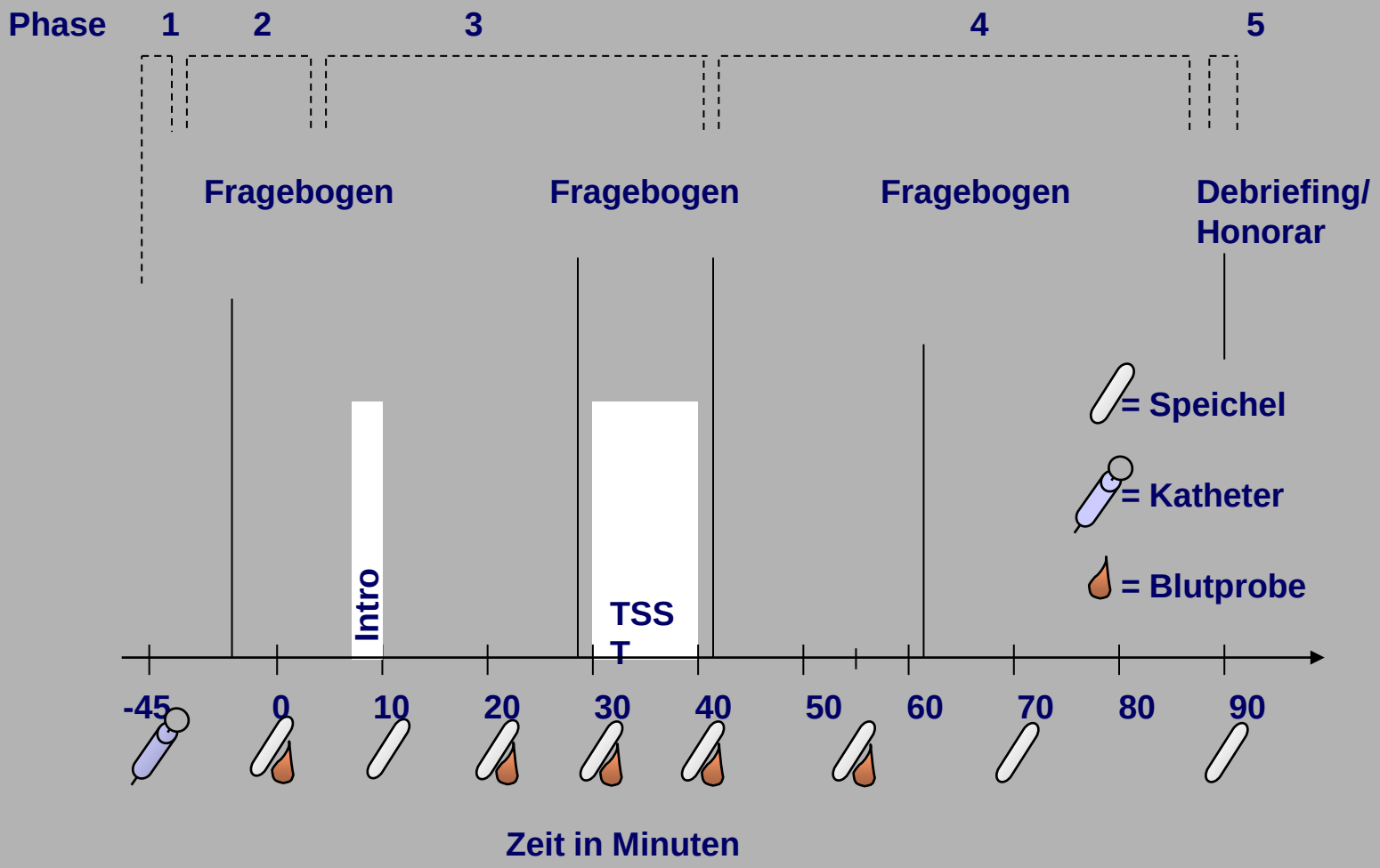


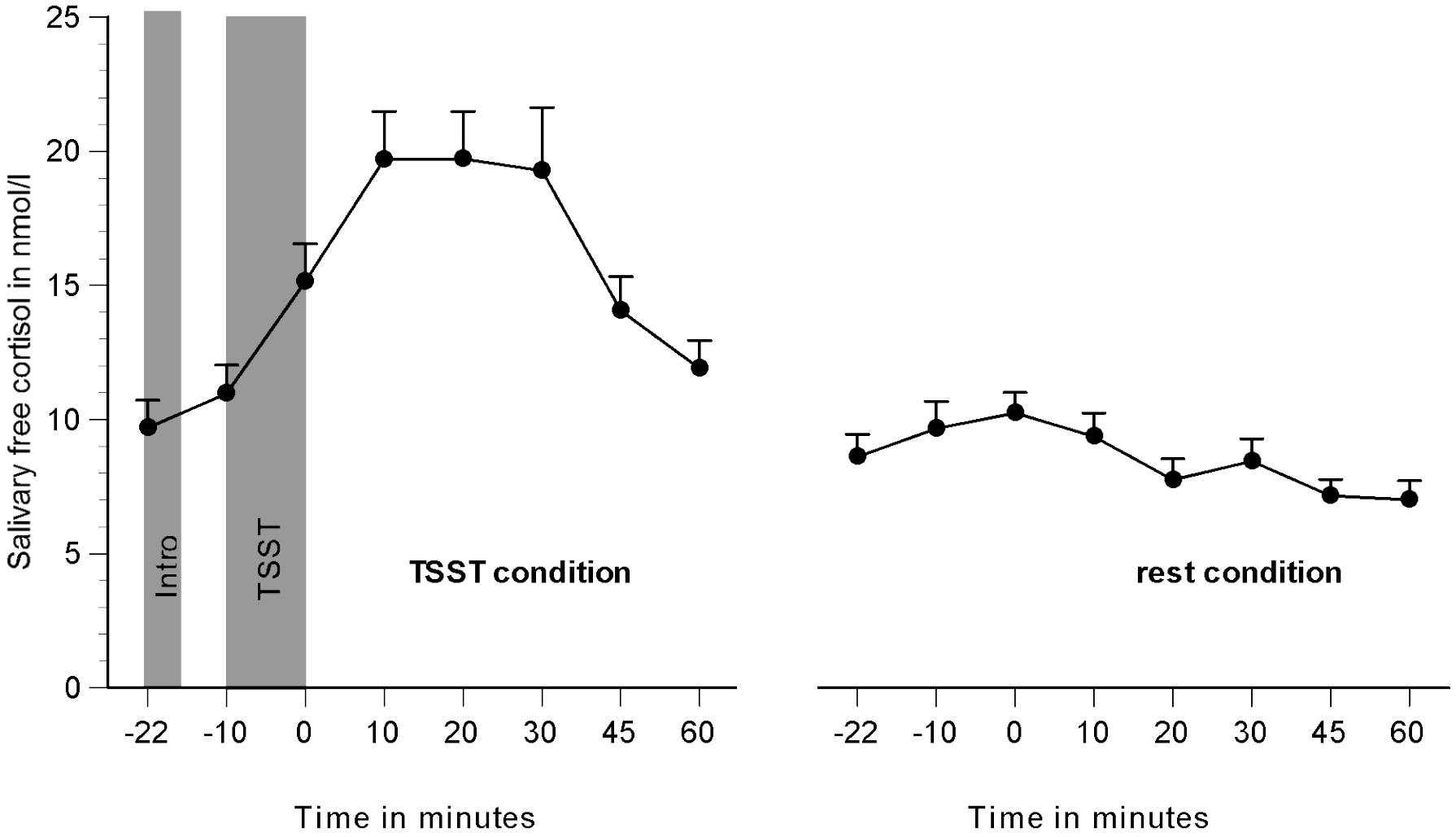


Standardisierter Stresstest Trier Social Stress Test (TSST)

Öffentliche Rede (8 min.) und
Kopfrechnen (5 min.)

Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993
Dickerson & Kemeny, 2004


Phase 1 2 3 4 5
Fragebogen
Fragebogen
Fragebogen
Debriefing/
Honorar
= Speichel
= Katheter
= Blutprobe
Intro
TSS
T
-45 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90
Zeit in Minuten

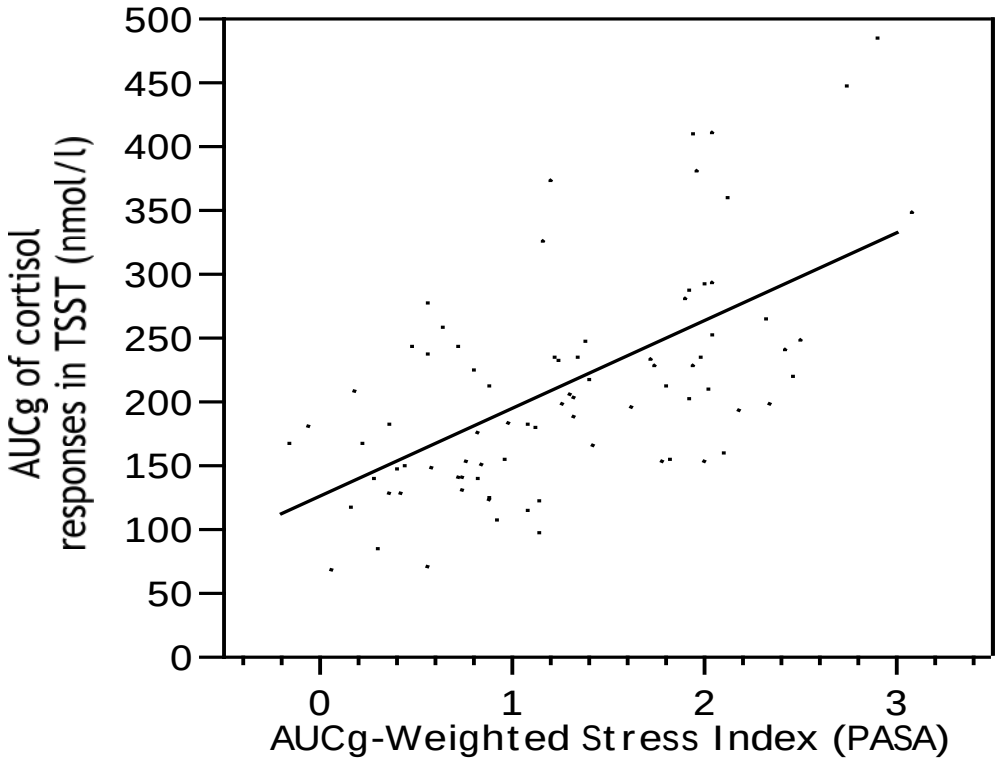


Cortisolfreisetzung vor und nach dem TSST bei gesunden Probanden

Nater, Rohleder, Gaab, Berger, Jud, Kirschbaum & Ehlert, 2005

Kognitive Bewertung und physiologische Stressreaktivität

Die kognitive Bewertung des Stressors korreliert mit der Cortisolfreisetzung nach Stress (n=81, gesunde Männer)

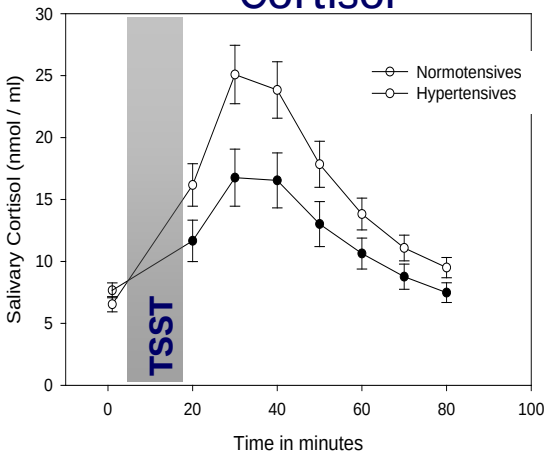


Stress Index (Interaktion aus Primary und Secondary Appraisal) aus dem PASA-Fragebogen

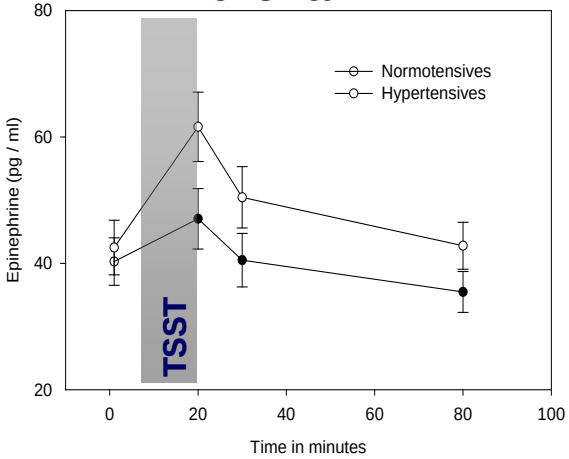
Gaab, Nater, Rohleder & Ehlert, 2005

TSST-Reaktivität bei Männern mit und ohne Hypertonie

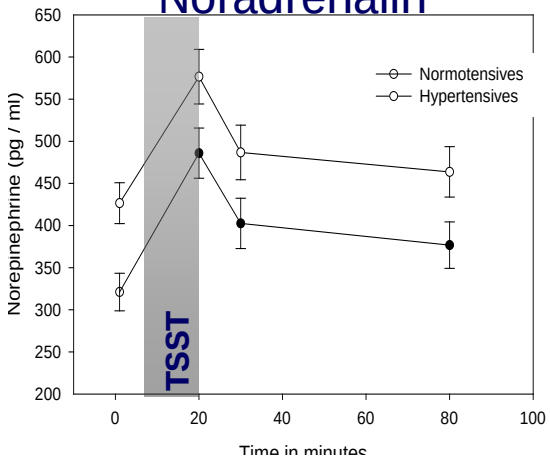
Cortisol



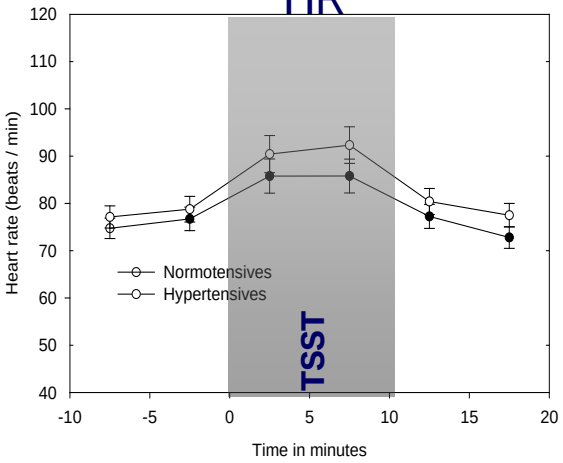
Adrenalin



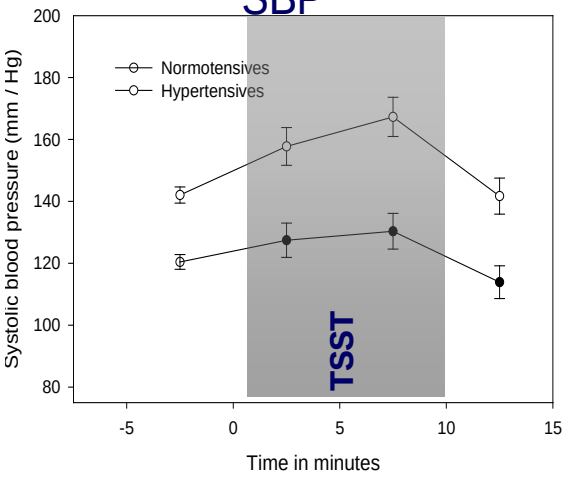
Noradrenalin



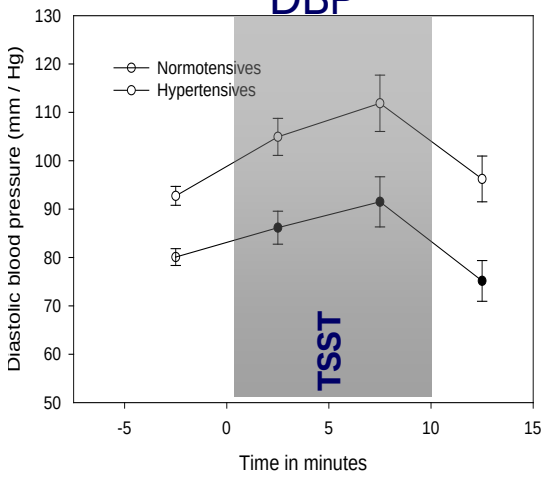
HR



SBP

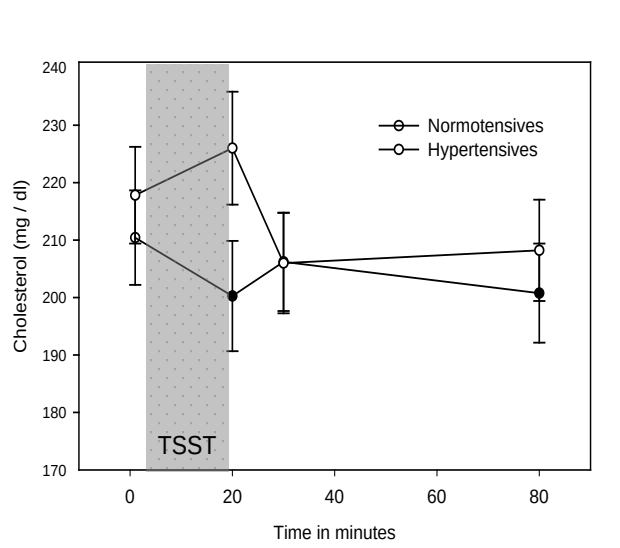


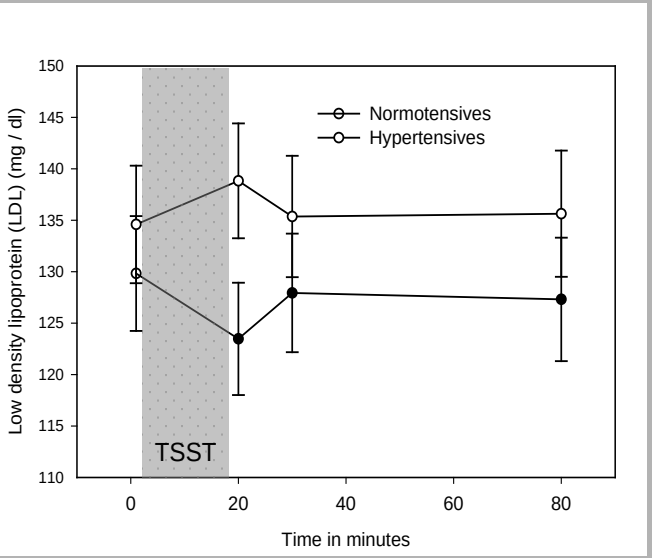
DBP

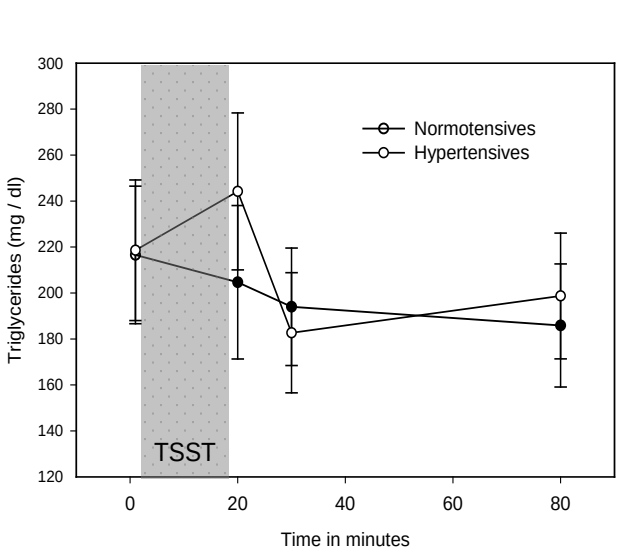


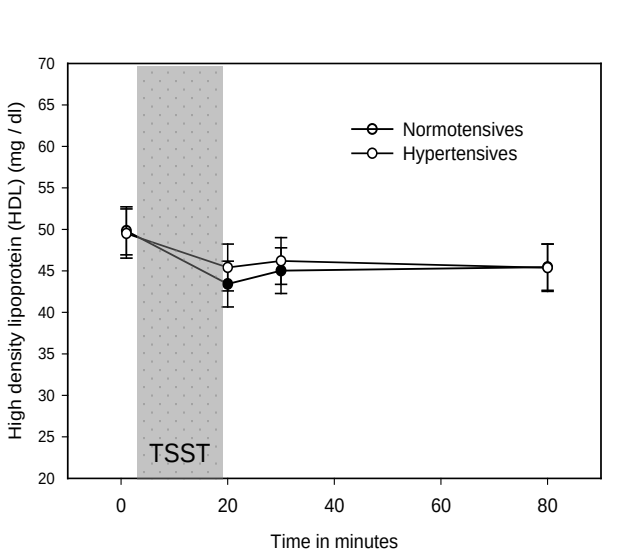
Wirtz, von Känel, Emini, Rüdisüli, Groessbauer & Ehlert, 2006

TSST-Reaktivität der Lipide



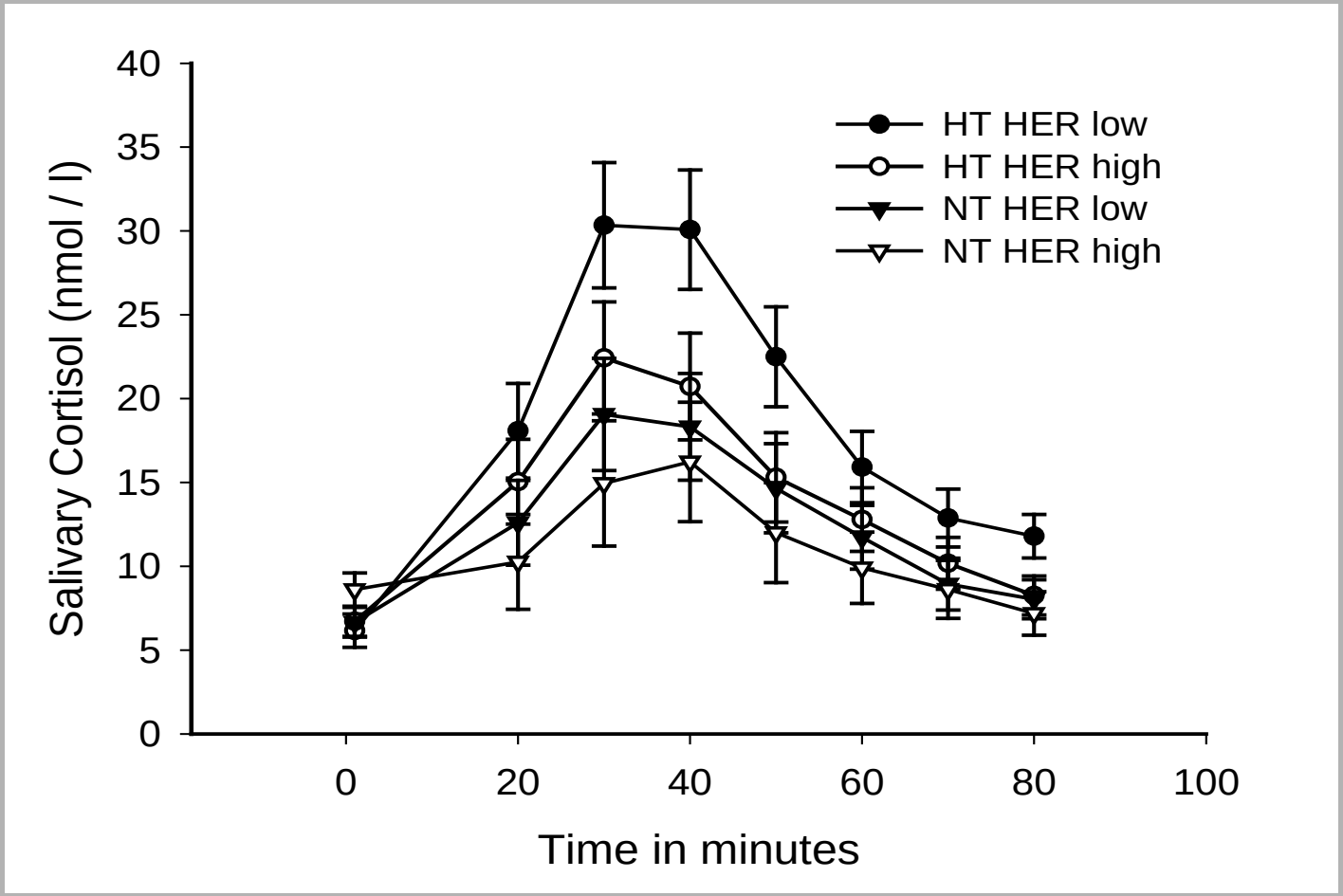


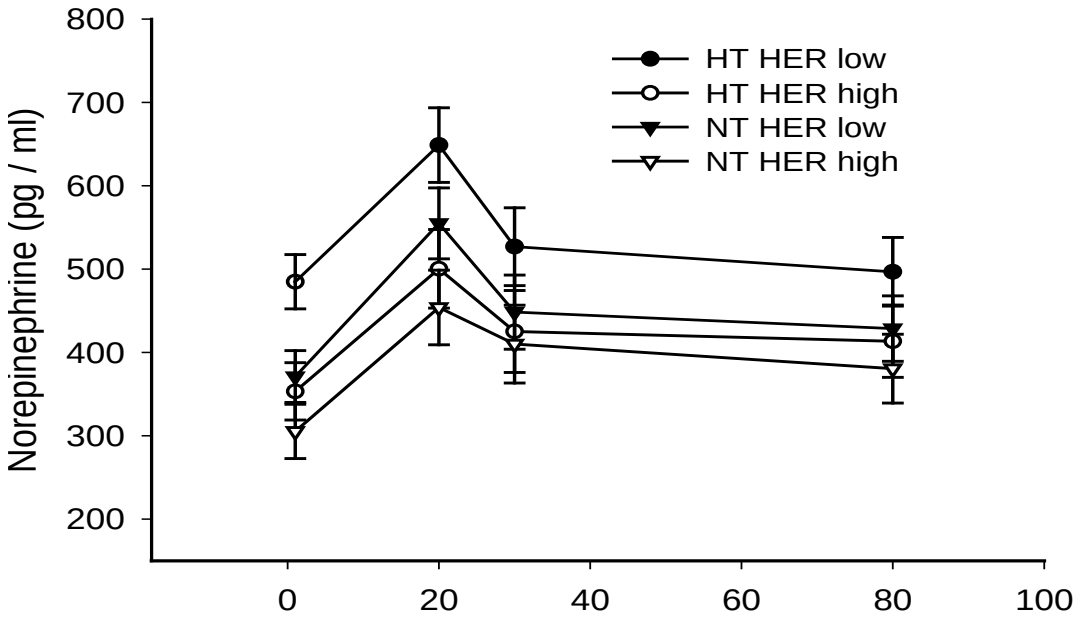


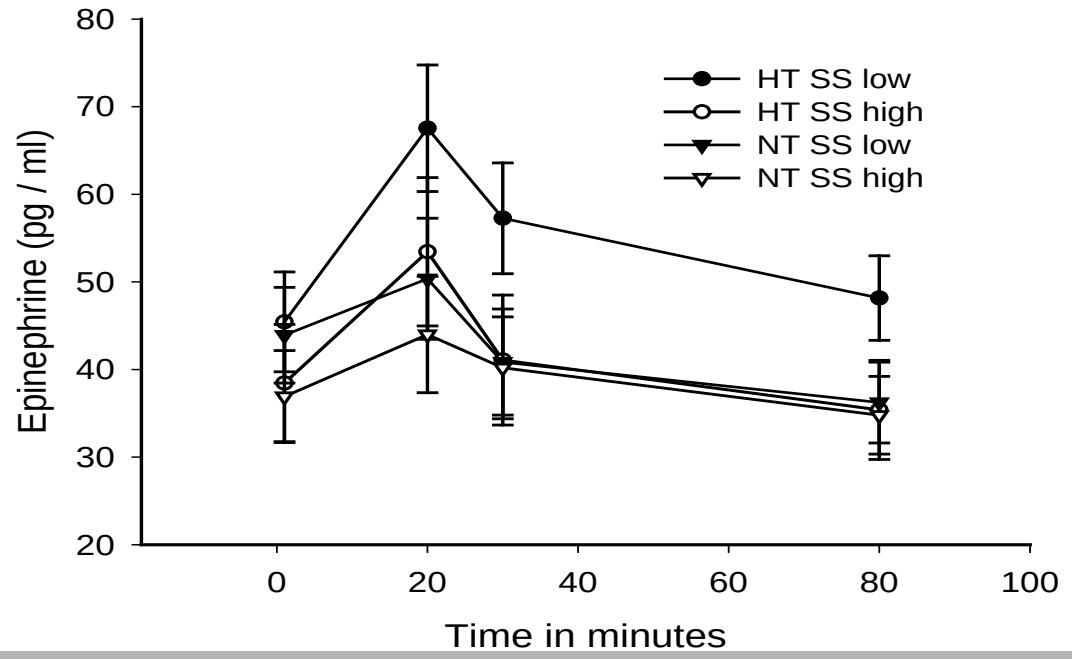


Wirtz, Ehlert, Emini, Rüdisüli, Groessbauer & von Känel, submitted

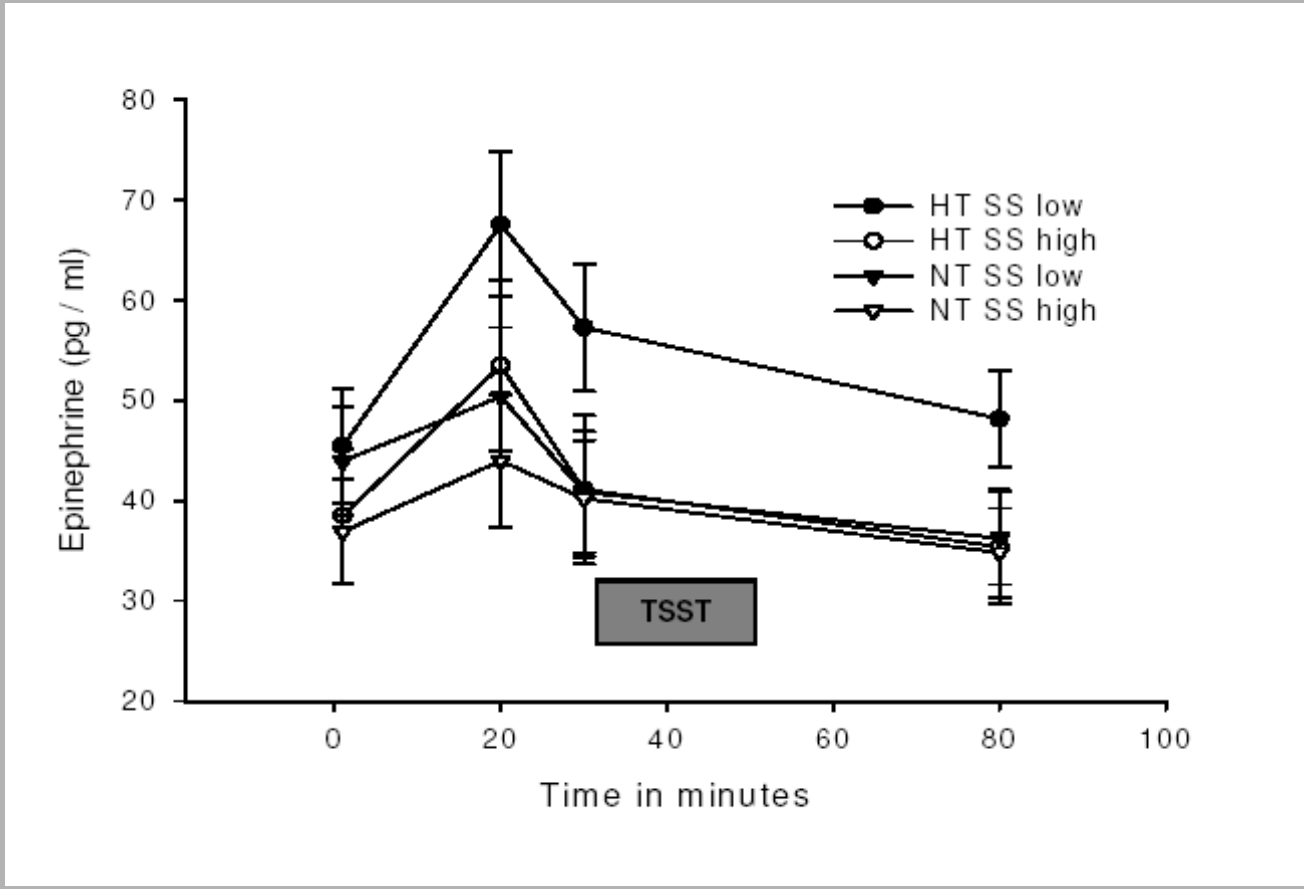
Der Einfluss hedonistischer Emotionsregulation auf die biologische Stressverarbeitung



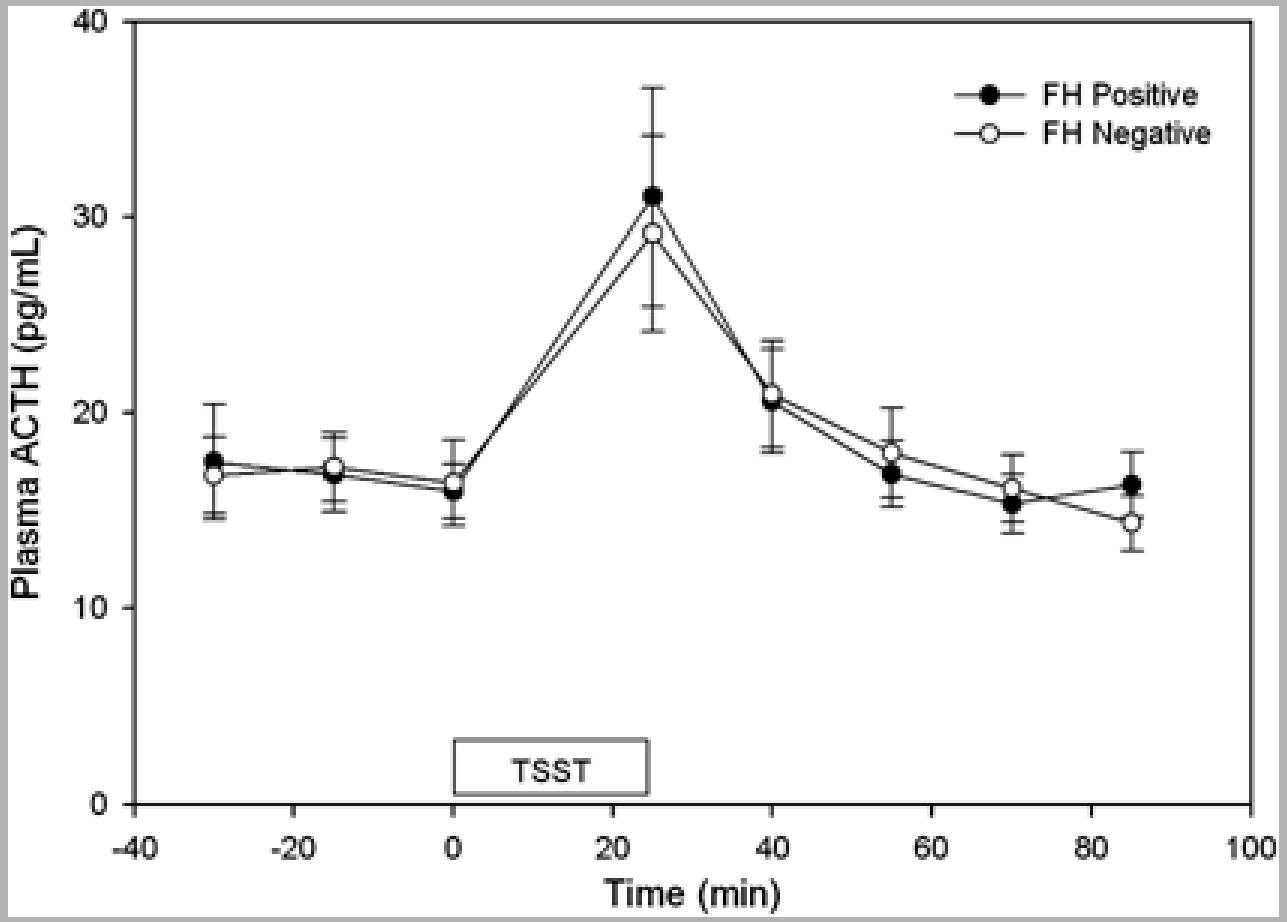

800
700
600
500
400
300
200
Norepinephrine (pg / ml)
0
20
40
60
80
100
HT HER low
HT HER high
NT HER low
NT HER high


80
70
60
50
40
30
20
Epinephrine (pg / ml)
0
20
40
60
80
100
Time in minutes
HT SS low
HT SS high
NT SS low
NT SS high

Der Einfluss erlebter sozialer Unterstützung auf die biologische Stressverarbeitung



TSST-Resultate bei Personen mit einer + oder - Familienanamnese



Uhart et al., 2006

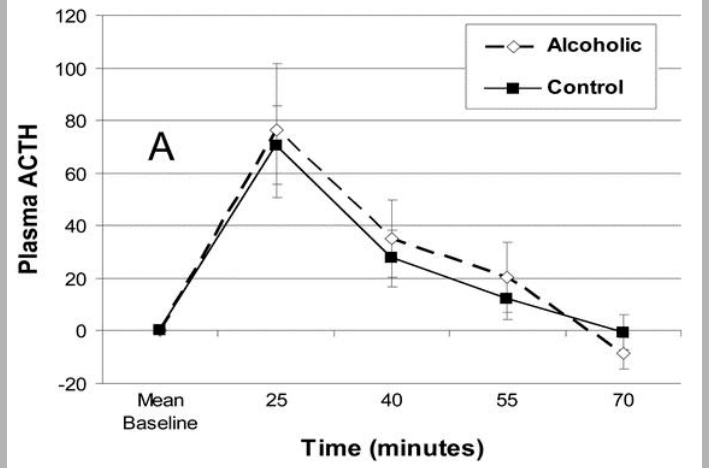
TSST-Resultate bei „trockenen Alkoholikern“

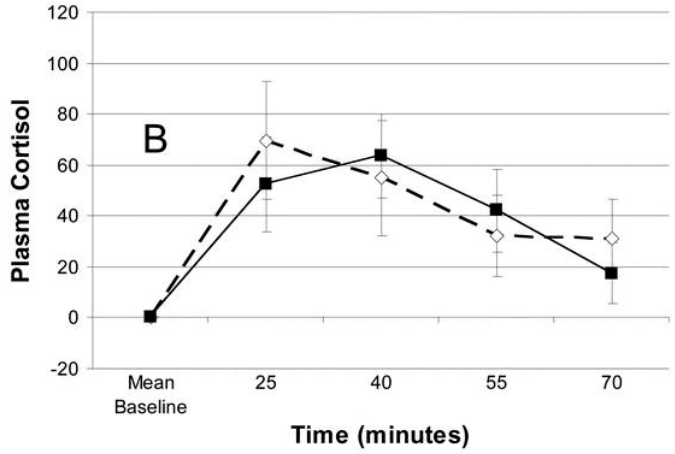
Subject demographics*		
	Alcoholic (n = 18)	Control (n = 23)
Sex (male:female)	18:0	20:3
Race (n)		
African-American	5	9
Caucasian	13	13
Other	0	1
Age	43.0 ± 6.0	39.4 ± 7.6
Beck Depression Inventory	5.7 ± 5.5	2.4 ± 4.1
State-trait anxiety inventory		
Pre-stressor	29.1 ± 10.7	28.7 ± 7.2
Post-stressor	36.6 ± 12.5	36.8 ± 9.7
Years abstinent	3.5 ± 5.7	N/A

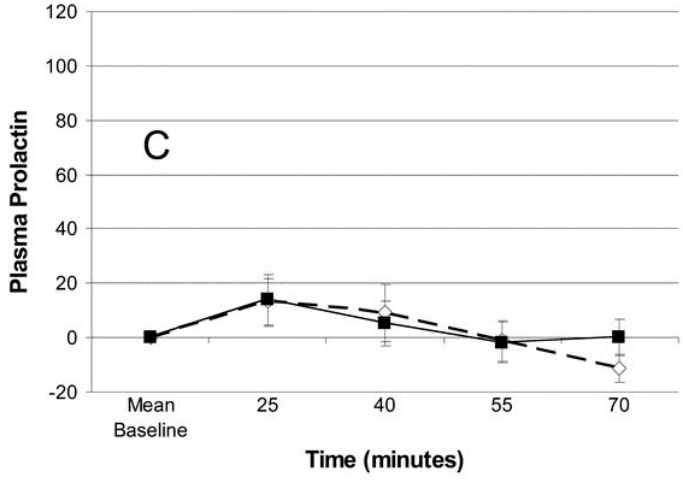
* Unless otherwise noted, all values expressed as mean ± 1 standard deviation.



Munro et al., Alcohol Clin Exp Res 2005


Alcoholic
Control
A
Plasma ACTH
120
100
80
60
40
20
0
-20
Mean Baseline
25
40
55
70
Time (minutes)


B
Plasma Cortisol
120
100
80
60
40
20
0
-20
Mean Baseline
25
40
55
70
Time (minutes)


C
Plasma Prolactin
120
100
80
60
40
20
0
-20
Mean Baseline
25
40
55
70
Time (minutes)

Schutz- und Risikofaktoren, die die Stressreaktivität beeinflussen

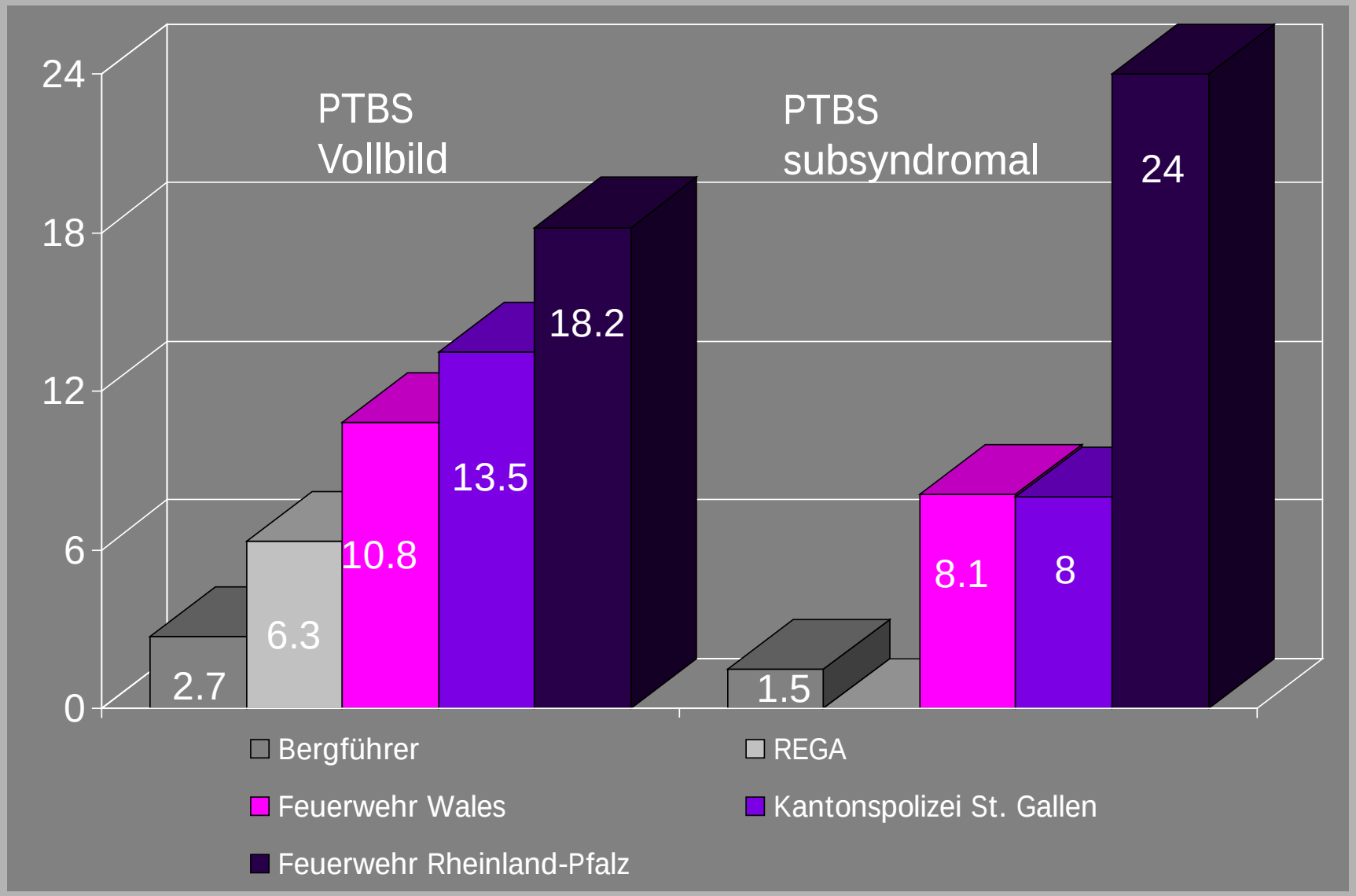




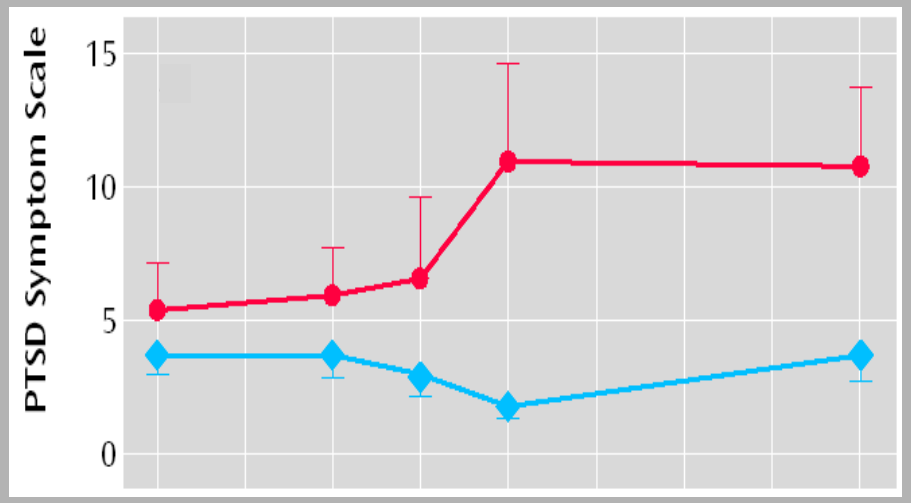
Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zur Prävalenz der sekundären PTBS

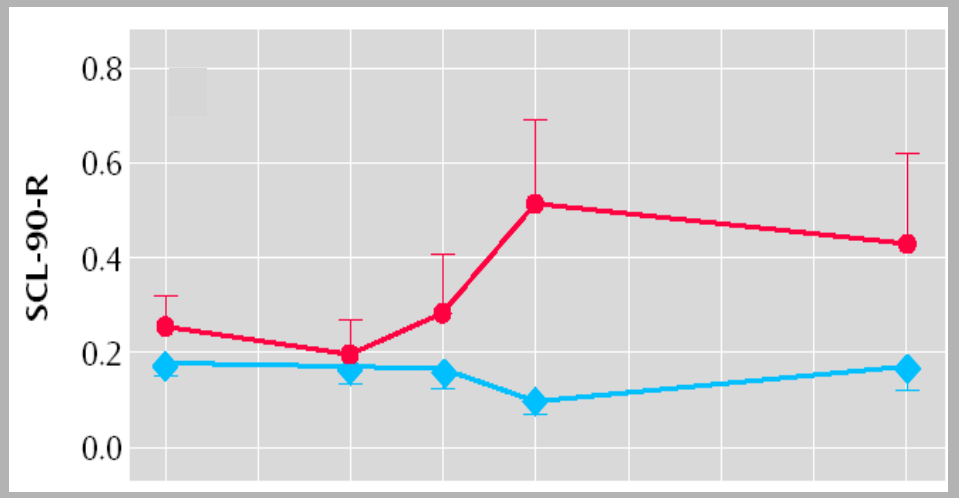
- ☐ Berufsfeuerwehrleute in Deutschland
  n=574, response 70% Wagner, Heinrichs & Ehlert, 1998
- ☐ Berufsfeuerwehrleute in Grossbritannien, Wales
  n=266, response 38% Wagner et al. in press
- ☐ Bergführer in der Schweiz
  n=1347, response 43% Sommer & Ehlert, 2004
- ☐ REGA-Mitarbeiter, Schweiz
  n=142, response 34% Sommer, Heinrichs & Ehlert, submitted
- ☐ Polizisten in der Schweiz, Kanton St. Gallen
  n=402, response 58% Vejmola & Ehlert in Vorbereitung

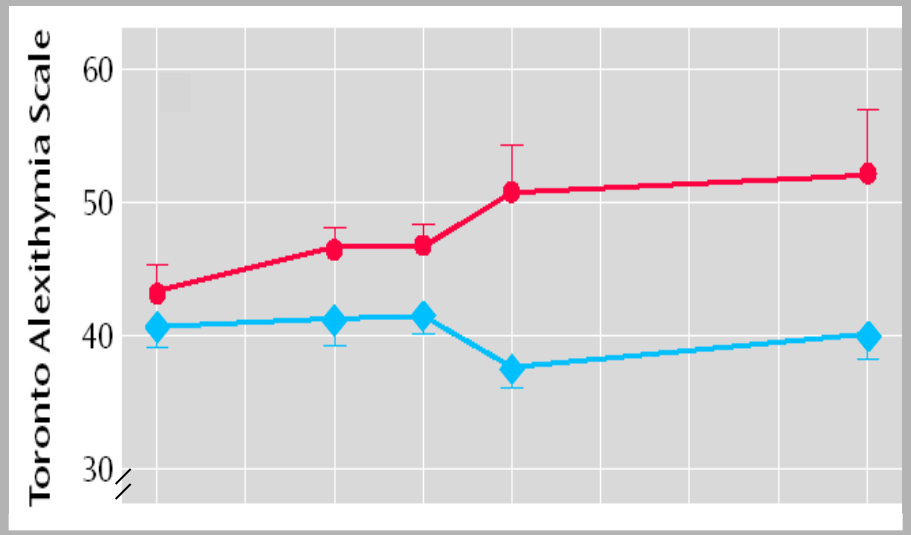
Erhobene Prävalenzzahlen (Angaben in %)

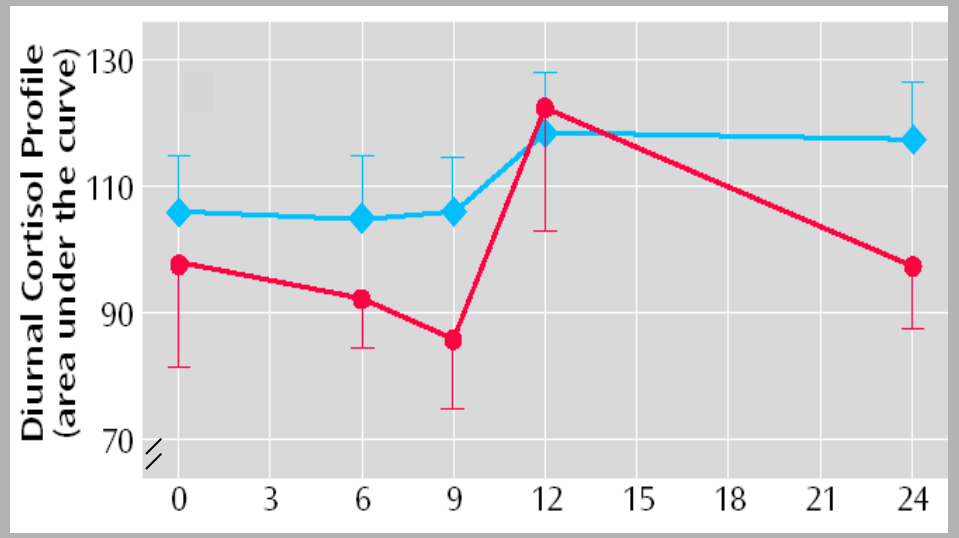


Psychologische Merkmale beeinflussen die Auftretenswahrscheinlichkeit der PTBS-Symptome



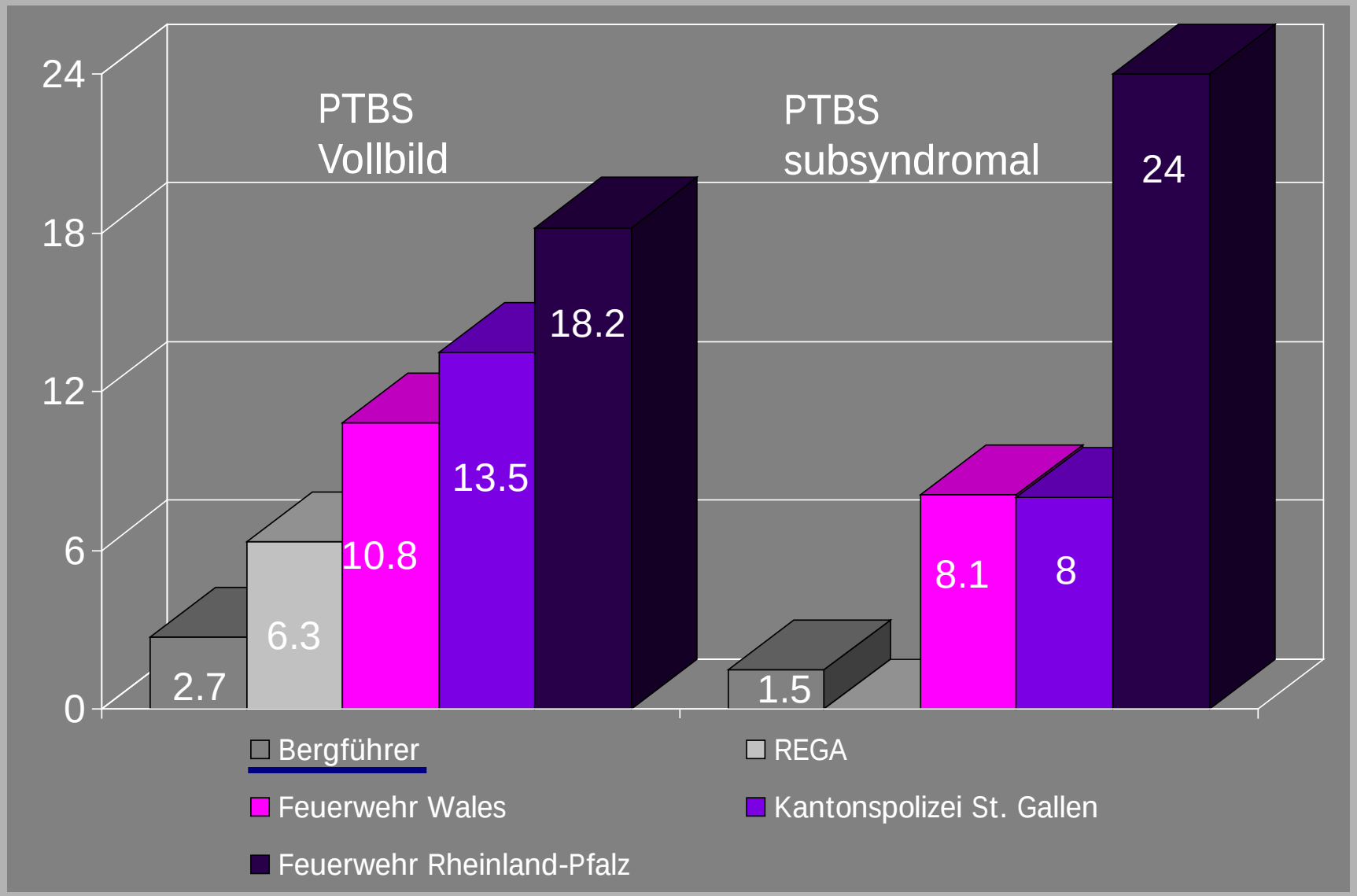




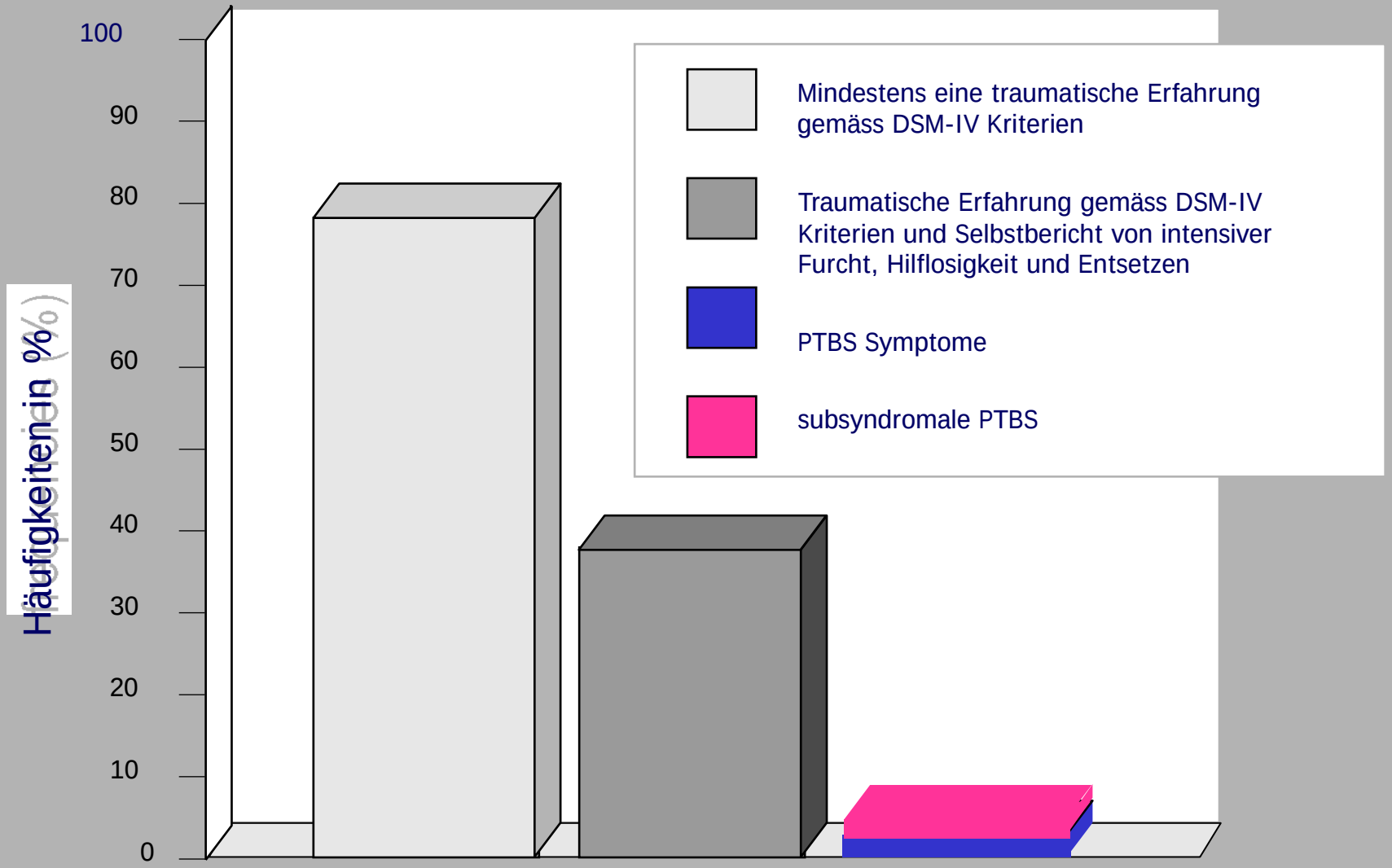


42% Varianzaufklärung für PTBS-Symptome durch Feinseligkeit und niedrige Selbstwirksamkeit

Erhobene Prävalenzzahlen (Angabe in %)

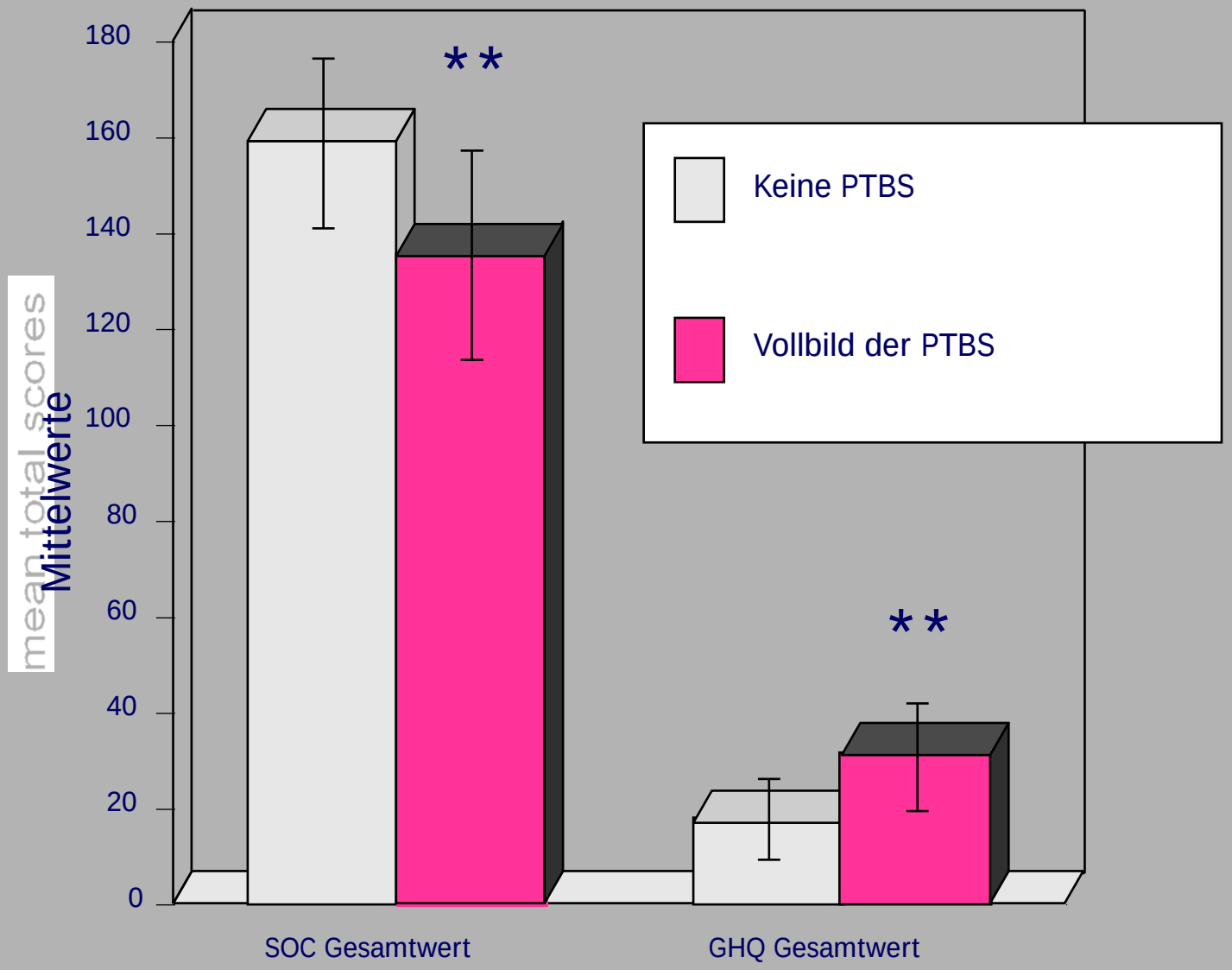


Charakteristika der Traumaerfahrungen und die Auswirkungen



Sommer & Ehlert, 2004

Fragebogenergebnisse – Kohärenzsinn und GHQ



Effekte von Oxytocinapplikation und sozialer Unterstützung bei gesunden Männern (n= 37)



Phase 1 2 3 4

Fragebogen Fragebogen Fragebogen Debriefing/ Honorar

Applikation von Oxytocin vs. Placebo

Intro Soziale U. (n=26) vs. Vorbereitung allein

TSST

= Speichel

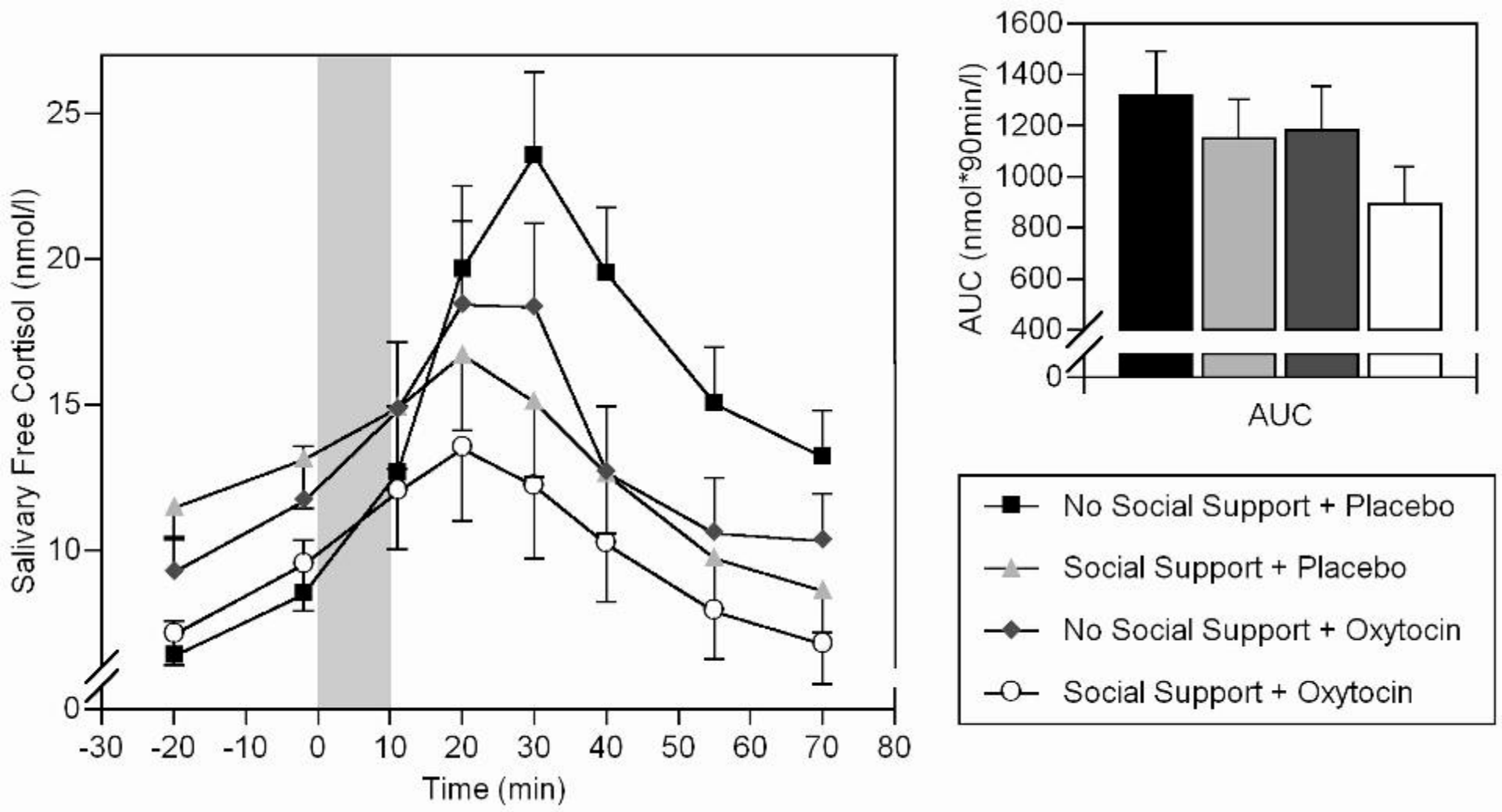
= Katheter

= Blutprobe

-50 min. -45 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Zeit in Minuten

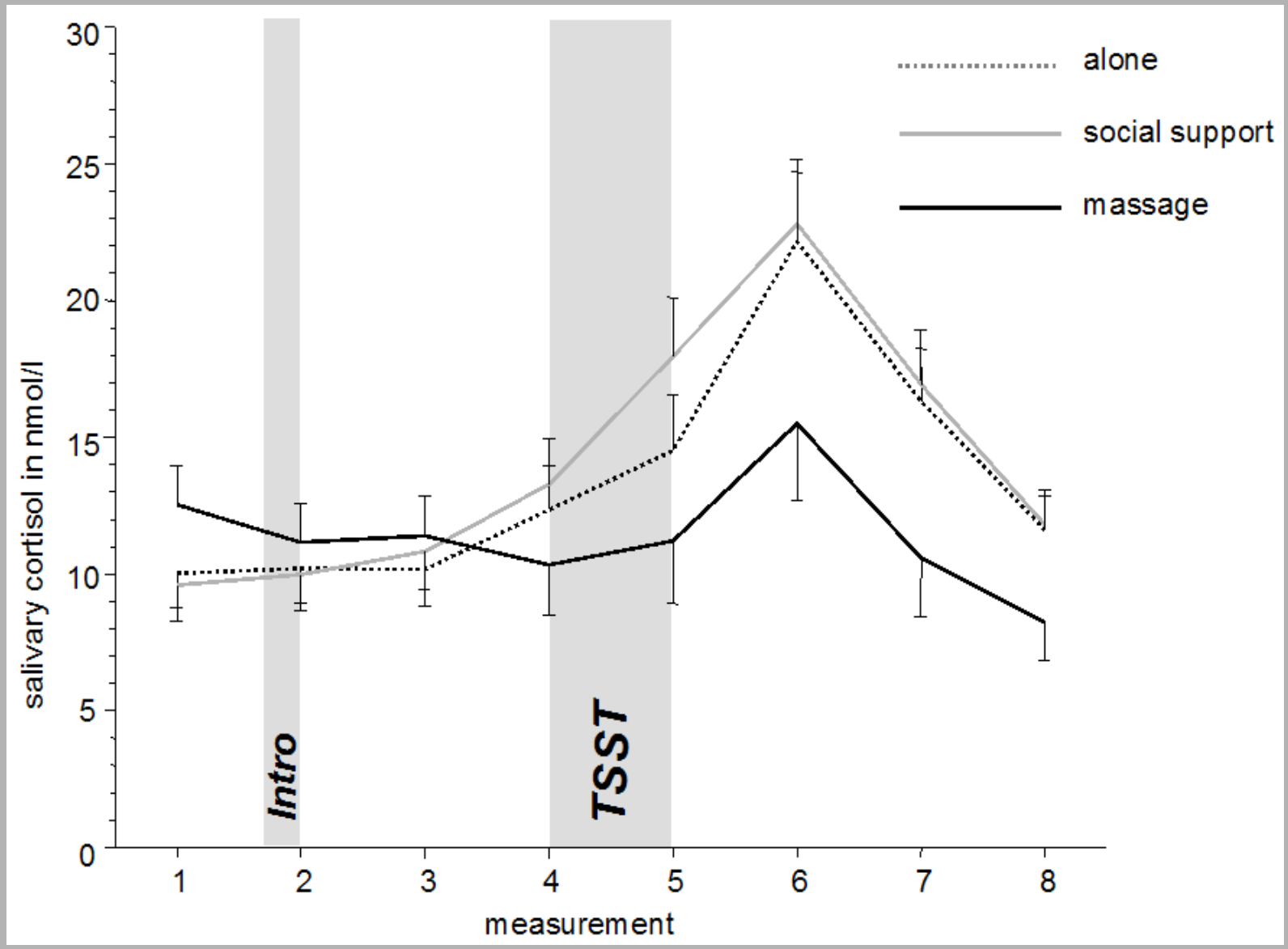
Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum & Ehlert, 2003


Salivary Free Cortisol (nmol/l)
25
20
15
10
0
-30
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Time (min)
AUC (nmol*90min/l)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
0
AUC
No Social Support + Placebo
Social Support + Placebo
No Social Support + Oxytocin
Social Support + Oxytocin

Die Effekte von sozialer Unterstützung bzw. einer Entspannungsmassage bei gesunden jungen Frauen (n=77)



Ditzen, Neumann, Bodenmann, Ehlert & Heinrichs (under review)

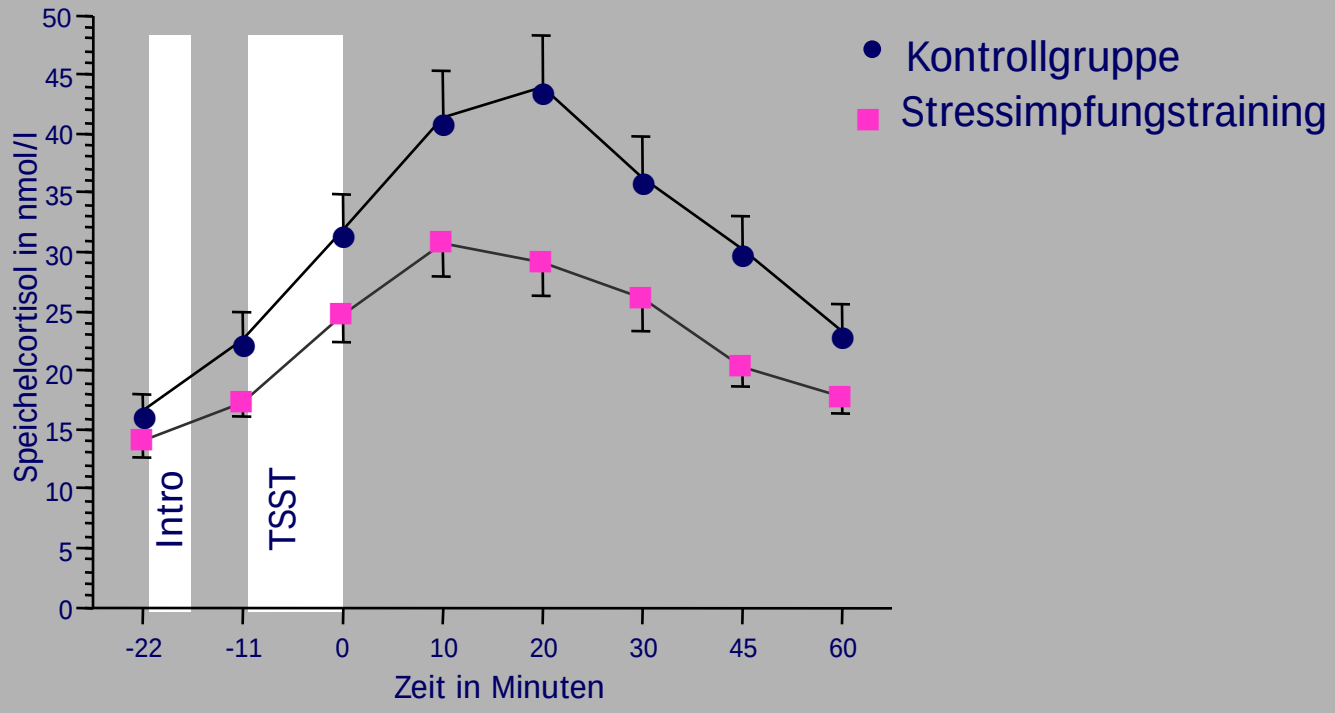

alone
social support
massage
salivary cortisol in nmol/l
30
25
20
15
10
5
0
Intro
TSST
1
2
3
4
5
6
7
8
measurement

Prävention negativer Effekte belastender Situationen durch den Einsatz kognitiv-behavioraler Stressreduktionstechniken

wie
- Kognitive Restrukturierung
- Problemlösen
- Selbstinstruktion
- Progressive Muskelentspannung

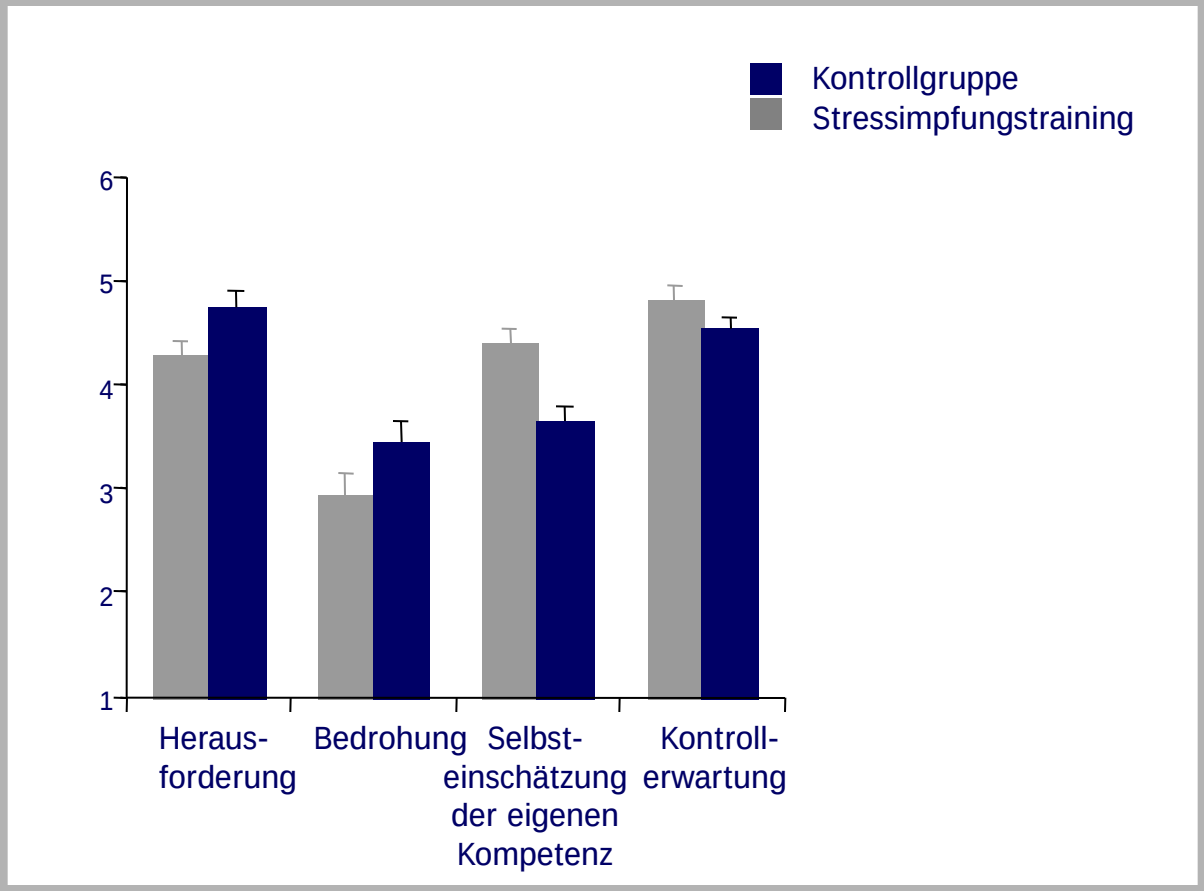


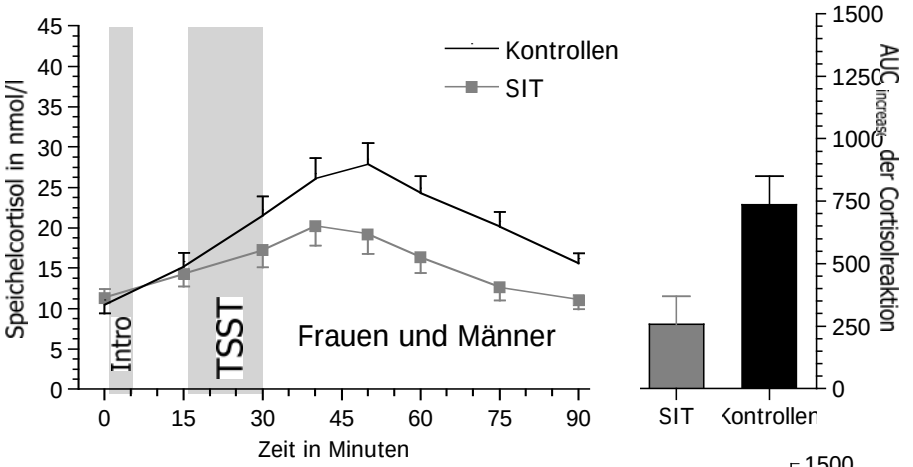
Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Stressbewältigungstraining reduziert die biologische Stressreaktion bei gesunden männlichen Studierenden (n=48)

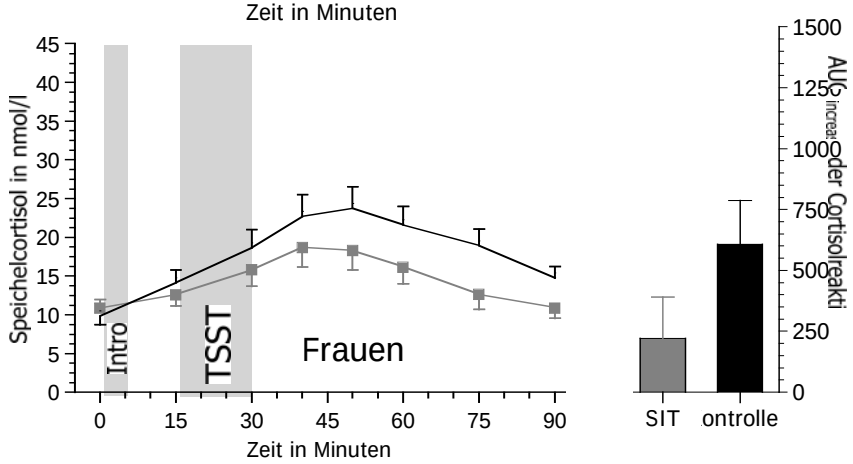


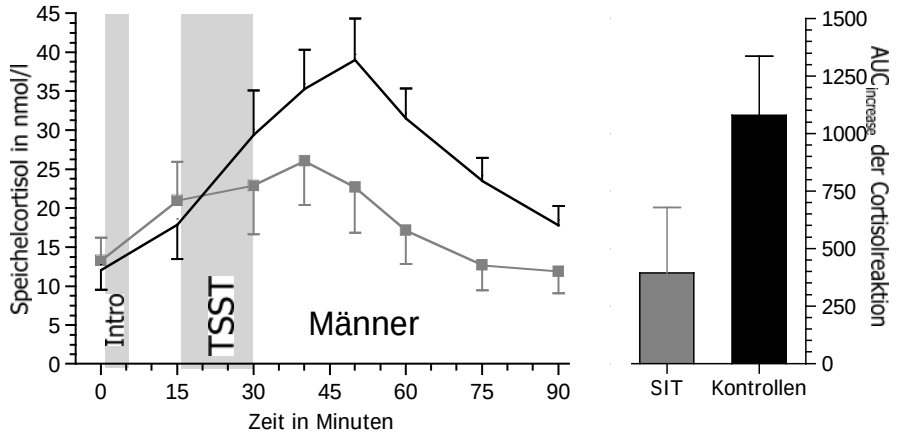
Gaab, Blättler, Stoyer, Menzi, Pabst & Ehlert, U., 2003

Verbesserte kognitive Bewertung des Stressors









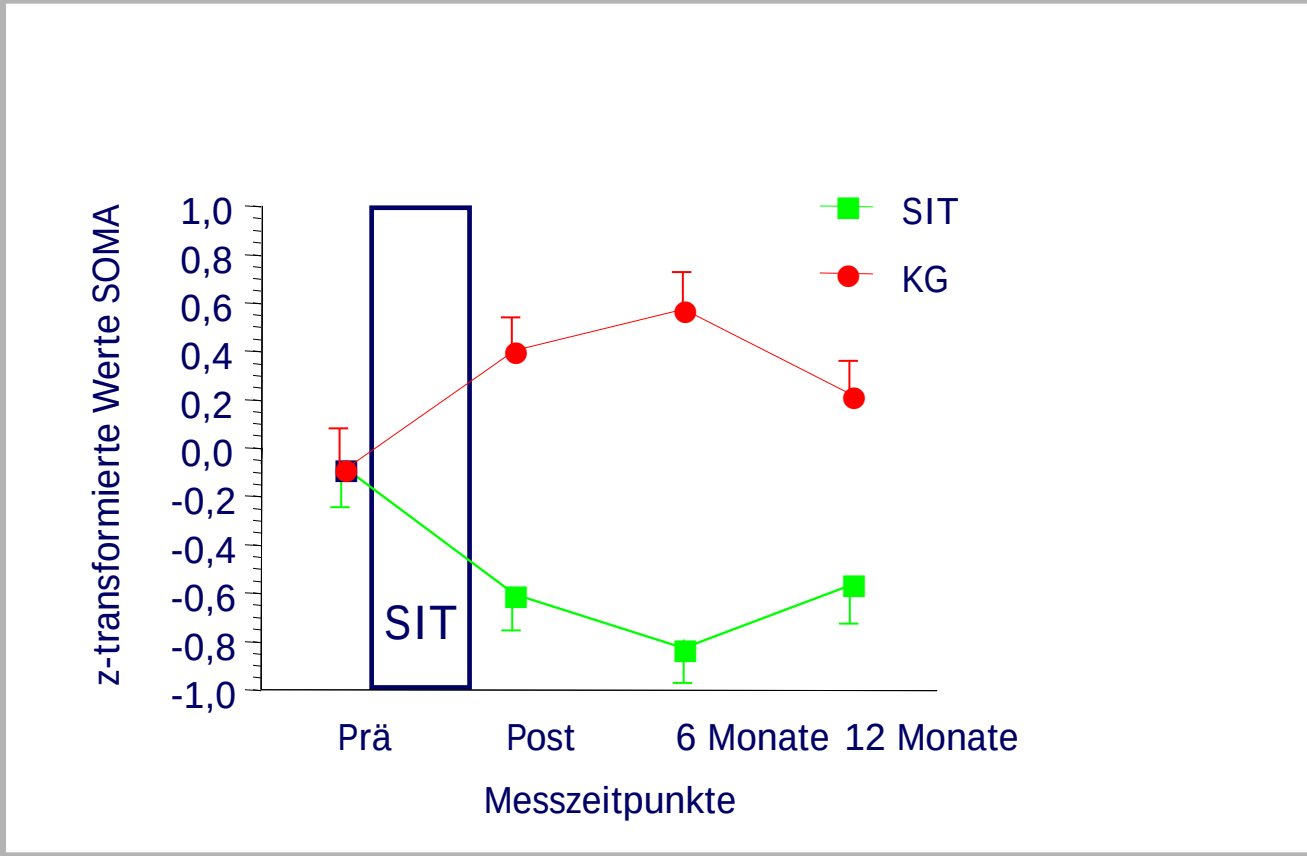
Psychobiologische Nachhaltigkeit des Stressimpfungstrainings bei Männern und Frauen

TSST 4 Monate nach Ende des Trainings

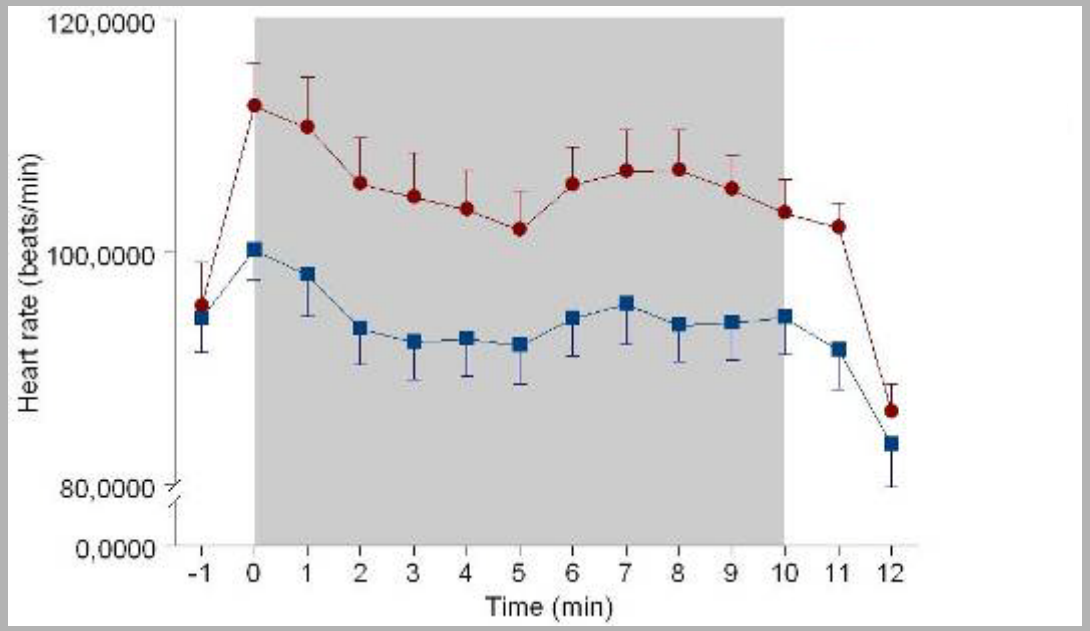
N=76, 18 Männer, 58 Frauen

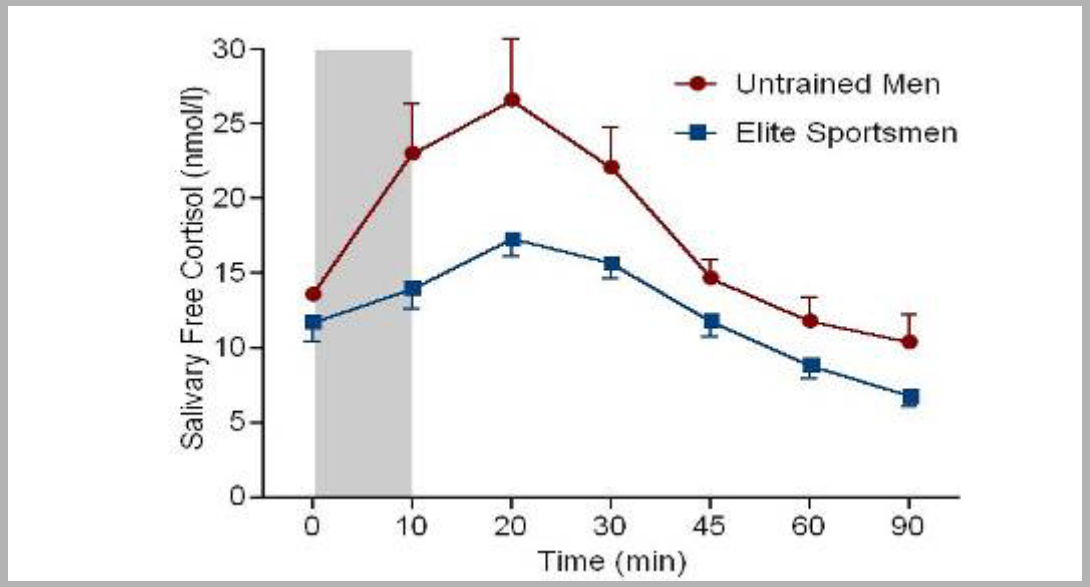
Hammerfald, Kinsperger, Eberle, Grau, Zimmermann, Ehlert & Gaab, 2006

Somatische Nachhaltigkeit des Stressimpfungstrainings



SOMA = Index aus BL (von Zerssen), Krankheitshäufigkeit, Fehltage und Anzahl an Arztbesuchen





Was hilft noch?

Rimmele, Zellweger, Seiler, Marti, Ehlert & Heinrichs, uinder review

Zusammenfassung

Dysregulationen der HHNA finden sich bei einer Vielzahl stressabhängiger Erkrankungen aber auch bei Patienten kurz nach dem Beginn der Alkoholabstinenz

Psychologische Charakteristika sind wichtige Mediatoren oder Prädiktoren der individuellen Stressreaktivität

Biologische Parameter scheinen geeignet zu sein, die Abstinenz zu belegen und können unter Umständen zur Therapievaluation herangezogen werden.

