

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Vergleich der induzierten subjektiven Effekte bei Alkoholikern und gesunden  
Probanden nach experimenteller Challenge mit dem NMDA-Antagonisten  
Dextromethorphan**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter Steubing

aus

München

Jahr

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Soyka
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Th. Gilg Prof. Dr. med. W. Bender
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. C. Schütz
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	05.10.2006

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis .....	3
I. Einleitung .....	4
1. Die Bedeutung des NMDA-Rezeptorsystems für die Alkoholkrankheit .....	4
2. Vergleichbare Studien im Humanbereich .....	6
3. Die Testsubstanz Dextromethorphan .....	9
4. Studienziel .....	12
II. Material und Methoden .....	13
1. Substanzen .....	13
2. Studienteilnehmer .....	13
3. Procedere .....	13
4. Untersuchungsinstrumente .....	15
5. Auswertung .....	17
III. Ergebnisse .....	20
1. Visuelle Analogskalen (VAS) .....	20
2. Alcohol Sensation Scale (ASS) .....	25
3. Addiction Research Center Inventory (ARCI) .....	32
4. Profile of Mood States (POMS) .....	39
5. Vitalparameter .....	43
6. Hormonelle Parameter .....	46
7. Testsubstanz Dextromethorphan und Metabolite .....	49
IV. Diskussion .....	52
1. Sedierende Effekte .....	52
2. Stimulierende und euphorisierende Effekte .....	53
3. Dysphorische Effekte .....	55
4. Körperlich-vegetative Effekte .....	56
5. Veränderungen der Vitalwerte .....	58
6. Hormonelle Veränderungen .....	59
7. Metabolismus der Testsubstanz Dextromethorphan .....	59
8. Abschließende Beurteilung .....	60
V. Zusammenfassung .....	63
VI. Anhang: Tabellen zur deskriptiven Statistik .....	65
VII. Literaturverzeichnis .....	74
Danksagung .....	81

## I. Einleitung

### 1. Die Bedeutung des NMDA-Rezeptorsystems für die Alkoholkrankheit

Alkoholismus gehört zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch weitgehend unbekannt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, in der genetische Disposition, Umwelteinflüsse und die Suchtmittelwirkungen selbst eine tragende Rolle spielen. Die neurophysiologische Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte gemacht. Ging man vor einigen Jahren noch von der konventionellen Hypothese aus, dass Alkohol relativ unspezifisch auf die neuronalen Membranen wirke, so gilt heute die spezifische Wirkung von Alkohol auf bestimmte Rezeptorsysteme als gesichert. Klinische Studien wiesen u.a. Wirkungen auf das serotonerge, GABA-erge, noradrenerge und dopaminerge System nach (Krystal et al. 1994; McDougale et al. 1995).

Eine zentrale Rolle wird insbesondere dem glutamatergen System zugeschrieben (Tsai et al. 1995). Glutamat und verwandte Aminosäuren sind die im ZNS am häufigsten vorkommenden, exzitatorisch wirkenden Neurotransmitter. Es existieren unterschiedliche Glutamat-Rezeptoren, zum einen ionotrope Rezeptoren, die aus Kationenkanälen bestehen, zum anderen metabotrope Rezeptoren, die intrazelluläre Vorgänge über bestimmte Signaltransduktionsmechanismen steuern.

Die ionotropen Rezeptoren werden unterteilt in die N-methyl-D-Aspartat- (NMDA-), Kainat- und AMPA-Rezeptoren, von denen jeweils wiederum Subtypen existieren. Hinsichtlich der Alkoholwirkung ist der NMDA-Rezeptor von besonderer Bedeutung.

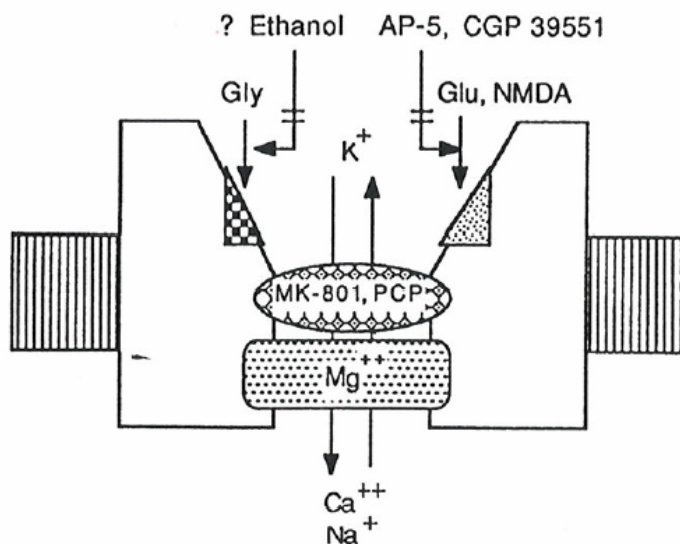


Abbildung 1: NMDA Rezeptor-Komplex.

Der NMDA-Rezeptor besteht aus mehreren Untereinheiten mit zahlreichen Bindungsstellen, von denen die wichtigsten auf der Abbildung dargestellt sind. So findet sich neben der Bindungsstelle für die Agonisten Glutamat (Glu) und NMDA, an der auch kompetitive Antagonisten wie AP-5 oder CGP 39551 ansetzen, auch eine Bindungsstelle für Glycin, welches für die Aktivierung des Rezeptors notwendig ist. Alkohol wirkt an dieser Stelle sehr wahrscheinlich als Antagonist. Im Inneren des Kanals finden sich Bindungsstellen für nicht-kompetitive Antagonisten wie Phencyclidin (PCP), MK-801 u.a., sowie eine für Kationen, an der Magnesium-Ionen den Kanal blockieren können.

Im ruhenden Neuron wird der Ionenkanal durch Magnesium-Ionen blockiert. Nach partieller Depolarisation des Neurons wird dieser Block aufgehoben. Dies erlaubt den Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen, sofern ein Agonist am Rezeptor gebunden ist. Außerdem muss Glycin für die Aktivierung des Rezeptors vorhanden sein. Auf den Calcium-Einstrom hin werden Second-messenger-Systeme aktiviert und andere Neurotransmitter wie Dopamin oder Noradrenalin freigesetzt. Die nicht-kompetitiven Antagonisten können durch den geöffneten Kanal eindringen und diesen blockieren.

Permanente Aktivierung der Glu-Rezeptoren führt zu Zellschädigungen (Phänomen der Exzitotoxizität). Für eine Reihe neurodegenerativer Erkrankungen wie M. Alzheimer, M. Huntington, M. Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose, außerdem auch für den Schlaganfall, ist die Überaktivierung der Rezeptoren von Bedeutung. Glu-Rezeptor-Antagonisten zeigten in Tierversuchen neuroprotektive Effekte. Die Glu-Rezeptoren regulieren nicht nur die neuronale Übertragung, sondern sind auch wichtig für Lernprozesse im ZNS, neuronale Differenzierung und Plastizität, ferner für das Gedächtnis, die Motorik und Wahrnehmung.

Die akute Wirkung von Ethanol beruht auf einem Angriff an der Bindungsstelle für Glycin. Alkohol wirkt also NMDA-antagonistisch, da die Aktivierung des Rezeptors und somit auch der Einstrom von Calcium-Ionen mit resultierender cGMP-Produktion verhindert wird. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass nicht-kompetitive NMDA-Antagonisten einschließlich Dextromethorphan alkoholartige diskriminative Stimuluswirkung haben (Grant et al. 1991, Grant und Colombo 1992). Chronische Alkoholzufuhr führt kompensatorisch zu einer Erhöhung der Rezeptordichte bei gleichzeitig erhöhter Sensibilität der Rezeptoren. Entzugssymptome, Krampfanfälle, Delir, Wernicke-Korsakow-Syndrom und das fetale Alkoholsyndrom können als Erkrankungen, die auf NMDA-Hypersensitivität beruhen, verstanden werden. Im Entzug kommt es zu einer verstärkten Aktivität postsynaptischer exzitatorischer Neurone. Die intrazelluläre Calcium-Konzentration ist im Entzug erhöht. Auch an peripheren Blutzellen wie den Thrombozyten ließ sich nachweisen, dass während des Entzuges die intrazelluläre Calcium-Konzentration nach Stimulation mit Thrombin deutlich erhöht war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Tan et al. 1995). Die Höherregulierung der NMDA-Rezeptoren bei Alkoholabhängigen scheint auch eine bedeutende Rolle für das Alkoholverlangen (Craving) zu spielen (Lamblin et al. 1993, Ziegelgänsberger und Zeise 1992).

Craving als schwer messbares subjektives Erleben ist erst in den letzten Jahren mehr in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses gerückt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Craving bei Alkoholabhängigkeit das häufigste Symptom darstellt (Schmidt et al. 1993). Therapeutisch erscheint es von besonderer Bedeutung, da es Hinweise gibt, dass es sich bei Craving um die wichtigste Komponente in der Auslösung eines Rückfalls handelt (Übersicht bei Soyka 1995). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nur wenig verstanden. Bekannt ist, dass NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle in Lernprozessen und Erinnerungsvermögen spielen (Lovinger 1996).

Somit scheint der Einsatz von NMDA-Antagonisten oder NMDA-Modulatoren ein sinnvolles Mittel zur Rückfallprophylaxe darzustellen, indem Craving reduziert wird. Acamprosat, eine NMDA-modulierende Substanz, stellt bisher das einzige Medikament dar, das sich in der Rückfallprophylaxe bewährt hat.

## **2. Vergleichbare Studien im Humanbereich**

Krystal et al (1994) testeten in einer Studie die Wirkungen von m-Chlorphenylpiperazin (MCPP), einem partiellen Serotonin (5-HT<sub>2</sub>-) Agonisten, im Vergleich zu Yohimbin, einem Noradrenalin ( $\alpha$ 2-) Antagonisten sowie zu Placebo an einer Gruppe von 22 männlichen alkoholabhängigen Patienten nach abgeschlossenem Entzug (der letzte Alkoholkonsum lag 12-26 Tage vor Studienbeginn). Dabei wurden subjektive Wahrnehmung, Craving, physiologische Parameter (Blutdruck und Puls) sowie endokrinologische Reaktionen (Plasmaspiegel von Cortisol, Prolactin und 3-Methoxy-4-hydroxy-Phenylglykol (MHPG)) erfasst. Unter Doppelblind-Konditionen erhielten die Studienteilnehmer an drei Testtagen intravenöse Infusionen von MCPP (0,1 mg/kg), Yohimbin (0,4 mg/kg) oder eine Salzlösung. Als Untersuchungsinstrumente dienten die „Alcohol Sensation Scale“ (ASS) sowie visuelle Analogskalen.

Es zeigte sich, dass sich nach Gabe von MCPP, nicht jedoch von Yohimbin, Craving induzieren ließ. Bestimmte alkoholartige Effekte zeigten sich ebenfalls nur unter MCPP, allerdings erhöhten sich unter beiden Substanzen signifikant die Werte in der ASS, mittels welcher die subjektive Wahrnehmung physiologischer Effekte von Alkohol beschrieben wird. Ferner erhöhten beide Substanzen Nervosität und Euphorie. Dysphorische affektive Zustände wie Wut und Angst wurden von MCPP in deutlich stärkerer Ausprägung induziert als von Yohimbin, was wohl auch mit der Induktion von Craving in Verbindung steht. Die Effekte von MCPP wurden insgesamt stärker als alkoholartig beurteilt als die von Yohimbin, von einigen Teilnehmern auch als Kokain-ähnlich und in geringerem Maße dem Marijuana ähnlich beschrieben. Der Blutdruck erhöhte sich unter beiden Substanzen, wobei Yohimbin zu einer stärkeren Erhöhung der systolischen Werte führte, der Anstieg der diastolischen Werte war bei beiden Substanzen vergleichbar. Die Pulsfrequenz erhöhte sich bei beiden Substanzen nicht signifikant. Beide Substanzen führten zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Prolactin und Cortisol, nur Yohimbin führte zu einer höheren MHPG-Konzentration. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es nach chronischem Alkoholkonsum neben einer Heraufregulierung der NMDA-Rezeptoren auch zu Veränderungen im Serotonin- und Noradrenalin-System kommt. Vor allem dem serotonergen System scheint eine große Rolle in der Entstehung von Craving zuzukommen, außerdem scheint es eine Bedeutung für die Entstehung subjektiver Effekte nicht nur von Alkohol, sondern von mehreren Drogen zu haben. Diese Effekte könnten entweder direkte Effekte serotonerger Stimulation sein oder indirekt durch serotonerge Modulation dopaminerger Funktionen entstehen.

In einer weiteren Studie von Krystal et al. (1994) wurde Ketamin, ein hochaffiner NMDA-Antagonist mit starker psychomimetischer Wirkung, hinsichtlich derselben Effekte untersucht. Studienteilnehmer waren 20 alkoholabhängige männliche Patienten nach abgeschlossenem Entzug, die 10-27 Tage vor Studienbeginn keinen Alkohol mehr zu sich genommen hatten. An drei Testtagen erhielten sie unter randomisierten, doppelt verblindeten Bedingungen intravenöse Infusionen von Ketamin Hydrochlorid 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg sowie Placebo. Als Instrumente zur Erfassung subjektiver Effekte dienten visuelle Analogskalen, die „Alcohol Sensation Scale“ sowie die „Biphasic Alcohol Effects Scale“. Dabei stellte sich heraus, dass Ketamin dosisabhängig signifikante alkoholartige Effekte auslöst. Die sedierenden Effekte von Alkohol standen dabei im Vordergrund im Vergleich zur

stimulierenden Wirkung. Es wurden von den Teilnehmern auch leichte Marijuana- und Kokain-artige Effekte von Ketamin beschrieben. Die alkoholartigen Effekte waren unter der höheren Ketamindosis deutlich stärker ausgeprägt. Craving wurde durch Ketamin nicht induziert, was damit zusammenhängen könnte, dass für die Entwicklung von Craving die stimulierende bzw. euphorisierende Wirkung von Alkohol die wichtigere Rolle spielt als die dämpfende Wirkung.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass NMDA-Antagonismus für die Entstehung der alkoholartigen Effekte von Bedeutung ist, und zwar eher für die sedierenden Effekte. Laut Krystal et al. gibt es noch keine ausreichenden Beweise, dass NMDA-Antagonismus für die stimulierenden Effekte von Alkohol eine Rolle spielt. Hier scheint eher das Katecholamin- und das Opiat-System von Bedeutung zu sein.

In Anlehnung an diese Studie führten Krystal et al. 2003 eine erneute Studie mit Ketamin unter identischen Testbedingungen durch, allerdings diesmal mit 34 alkoholabhängigen Probanden und als Vergleichsgruppe 26 gesunden Probanden. Ziel war es, festzustellen, ob es Unterschiede in den subjektiven Effekten zwischen den beiden Gruppen gibt, die sich auf Veränderungen im NMDA-Rezeptorsystem bei Alkoholabhängigen zurückführen lassen. Als Messinstrumente dienten die „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS) zur Erfassung psychotischer Merkmale, Negativsymptome, psychomotorischer Aktivierung und dysphorischer Stimmung, visuelle Analogskalen, ein Mini-Mental State Test zur Beurteilung der Merkfähigkeit sowie der „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST) zur Beurteilung kognitiver Funktionen.

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich die Effekte von Ketamin bei den beiden Gruppen signifikant unterscheiden: so traten bei den gesunden Probanden vorübergehend psychotische Symptome, Negativsymptome, Dysphorie, Veränderungen in der Wahrnehmung, Vigilanzminderung, Verschlechterung der Merkfähigkeit und kognitiver Funktionen sowie Hypertonie auf. Bei den alkoholabhängigen Probanden traten diese Symptome auch auf, allerdings die meisten in signifikant schwächerer Ausprägung. Lediglich die stimulierenden und euphorisierenden Effekte, gemessen mittels einer visuellen Analogskala sowie dem BPRS-Punkt psychomotorische Aktivierung, unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen kaum.

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Alkoholabhängige eine Toleranz bezüglich gewisser Effekte von anderen NMDA-Antagonisten entwickeln, bedingt durch die Höherregulierung der NMDA-Rezeptoren. Diese scheint jedoch zeitlich limitiert zu sein und bildet sich nach längerer Abstinenz wieder zurück. Die alkoholabhängigen Patienten in dieser Studie zeigten einen Shift von den negativen hin zu den positiven Effekten von Ketamin. Die negativen Effekte wie Psychose, Dysphorie und kognitive Verschlechterung waren abgeschwächt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, die positiven dafür voll erhalten, was ein Suchtverhalten im Sinne einer positiven Belohnung fördert. Die Mechanismen, die hinter diesem Shift stecken, sind unklar. Man vermutet, dass sie auf regionalen Veränderungen der NMDA-Rezeptorfunktion und -struktur beruhen (Dichte, Zusammensetzung der Untereinheiten, Phosphorylierung von Untereinheiten etc.). Durch chronischen Alkoholkonsum verlieren Patienten also ein wichtiges negatives feedback - Merkmal und erleben stattdessen vorrangig die positiven Effekte der NMDA-Antagonisierung. Demnach müssten neue Therapieansätze gefunden werden, mit denen dieser Shift wieder korrigiert werden kann.

Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie mit Ketamin unter identischen Testbedingungen unterstützt (Petrakis et al. 2004). Diesmal wurden ausschließlich gesunde Probanden getestet, eine Gruppe davon mit mindestens einem alkoholabhängigen Verwandten ersten Grades und einem weiteren ersten oder zweiten Grades, die andere mit keinem

alkoholabhängigem Verwandten. Probanden mit positiver Familienanamnese zeigten analog zu oben beschriebener Studie im Vergleich zu den Probanden mit leerer Familienanamnese signifikant schwächer ausgeprägte Symptome wie Dysphorie, Negativsymptome und dissoziative Symptome, im Gegensatz dazu sogar leicht (nicht signifikant) verstärkte Euphorie. Diese Ergebnisse lassen auf eine genetisch bedingte Veränderung der NMDA-Rezeptorstruktur bzw. -funktion schließen. Genforschung könnte hier Aufschluss geben.

Bisaga und Evans führten 2004 eine Studie mit dem nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten Memantine in Kombination mit Alkohol durch. Studienteilnehmer waren 18 Probanden beider Geschlechter mit moderatem Alkoholkonsum (10-30 alkoholische Getränke pro Woche) ohne Zeichen einer Abhängigkeit. Untersucht wurden subjektive, physiologische sowie kognitive Effekte. Es wurden zahlreiche Untersuchungsinstrumente eingesetzt: visuelle Analogskalen, „Profile of Mood States“ und „Alcohol Craving Scale“ als Maß für subjektive Effekte, „Biphasic Alcohol Effects Scale“ und visuelle Analogskalen als Maß für alkoholspezifische Effekte, „Drug Effects Questionnaire“ (Maß für generelle Drogeneffekte), „Clinician-Administered Dissociative States Scale“ (Maß für dissoziative Phänomene), „Word Recall and Recognition Tasks“ (Tests zur Erinnerungsfähigkeit), „Balance Task“ (Gleichgewichtstest) sowie eine Testeinheit zu Aspekten von Lernen, Gedächtnis, Vigilanz und psychomotorischen Fähigkeiten. Ziel dieser Studie war, die Bedeutung des NMDA-Systems hinsichtlich der subjektiven Effekte des Alkohols zu bewerten. Postuliert wurde von den Autoren, dass Memantine die alkoholartigen subjektiven Effekte verstärkt und Craving verringert.

Die Teilnehmer in dieser Doppelblindstudie wurden an drei Testtagen in Abständen von mindestens 14 Tagen untersucht. Am Vormittag erhielten sie nach diversen Testdurchläufen Memantine in einer Dosis von 0, 15 oder 30 mg. Vier Stunden später, zum vermuteten Peak der Serumkonzentration, erhielten sie Alkohol (1,5 g/l Körperflüssigkeit), aufgeteilt auf vier Dosen in Abständen von 20 Minuten. Anschließend folgten zu festgelegten Zeiten Testdurchläufe, die Probanden verbrachten auch die Nacht in den Studienräumen und wurden erst am nächsten Morgen nach einem erneuten Testdurchlauf entlassen.

Die Studie ergab, dass Memantine vor Verabreichung des Alkohols dosisabhängig zu einer signifikanten Verringerung von Craving führt. Dies war nach Wissen der Autoren die erste Studie, in der Verringerung von Craving durch einen NMDA-Antagonisten beim Menschen nachgewiesen werden konnte. Zwei mögliche zugrunde liegende Mechanismen wurden von den Autoren diskutiert. Eine Hypothese geht davon aus, dass Memantine die mit Craving assoziierten neuroadaptativen Veränderungen verhindert. Die andere besagt, dass die Wirkung von Memantine am NMDA-Rezeptor die Wirkung von Alkohol ersetzt und dadurch das Verlangen nach Alkohol verringert.

Hinsichtlich der subjektiven Wahrnehmung ergab die Studie, dass Memantine in Kombination mit Alkohol zwar dissoziative Effekte verstärkt, überraschenderweise aber sedierende, stimulierende und zahlreiche andere Effekte von Alkohol nicht beeinflusst. Für diese Effekte scheinen andere Rezeptorsysteme, allen voran das GABA-erge System, eine wichtigere Rolle zu spielen. Entgegen der Erwartungen beeinflusste Memantine auch nicht die Verschlechterung kognitiver Funktionen durch Alkohol, obwohl Verschlechterung beim Lernen ein bekannter Effekt von NMDA-Antagonisten ist. Auch hier gehen die Autoren davon aus, dass andere Rezeptorsysteme wie das GABA-erge System von Bedeutung sind. Memantine selbst (unabhängig vom Alkohol) führte zu dissoziativen Effekten, Zunahme von Vergesslichkeit, Benommenheit und Stimulation. Daneben führte es, ähnlich wie Alkohol, zu einer Verschlechterung beim Gleichgewichtstest, was darauf hindeutet, dass die muskelrelaxierende Wirkung von Alkohol über den NMDA-Rezeptor zustande kommt.



Zusammenfassend kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass das NMDA-System zwar für Craving und für alkoholinduzierte subjektive dissoziative Effekte von Bedeutung ist, die anderen alkoholbedingten Effekte wie Sedierung, Stimulation und Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten aber nicht über das NMDA-System vermittelt zu werden scheinen.

### **3. Die Testsubstanz Dextromethorphan**

Dextromethorphan ist ein Medikament mit antitussiver Wirkung. Es ist in Deutschland seit über 30 Jahren zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zugelassen und, wie in ca. 60 weiteren Ländern, rezeptfrei erhältlich. Es ist Bestandteil zahlreicher Hustenmittel, aber auch mancher Antihistaminika, Sympathomimetika und Antibiotika.

Dextromethorphan ist das synthetisch hergestellte rechtsdrehende Isomer von 3-Methoxy-N-methyl-Morphinan. Im Gegensatz zum linksdrehenden Isomer hat es keine analgetische Wirkung und kein Abhängigkeitspotential. Die tägliche Dosierung beträgt 15-30 mg peroral, in der Regel über 4 Dosen verteilt. Die Wirkung setzt innerhalb von 30 Minuten ein und hält bis zu 6 Stunden an. Sie beruht auf einer Hemmung des Hustenreflexes durch direkten Angriff am Hustenzentrum im Gehirn. Dextromethorphan ist indiziert bei nicht-produktivem, trockenem Husten.

Es wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und in der Leber mittels Cytochrom P450 2D6 zu Dextrorphan, einem aktiven Metaboliten, O-demethyliert. Dextrorphan wird zum Teil durch Cytochrom P450 3A4 zu 3-Hydroxy-Morphinan N-demethyliert. In geringem Umfang wird Dextromethorphan zu 3-Methoxy-Morphinan metabolisiert. Die Ausscheidung von Dextromethorphan sowie seiner Metabolite erfolgt über die Niere.

Fossati et al. (1995) verglichen in einer Studie die pharmakologischen Effekte von Dextrorphan und Dextromethorphan und kamen zu dem Ergebnis, dass Dextrorphan eine dem Dextromethorphan vergleichbare antitussive Wirkung bei besserer Verträglichkeit und niedrigerer Toxizität zeigt und daher der Vorläufersubstanz Dextromethorphan in der Therapie vorzuziehen sei.

Für die O-Demethylierung durch Cytochrom P450 2D6 besteht ein genetischer Polymorphismus, der erstmals von Pfaff et al. (1983) beschrieben wurde und von zahlreichen Autoren bestätigt werden konnte. So sind 5-10% der kaukasischen Rasse sogenannte „poor metabolizer“, was auf einer autosomal-rezessiv vererbten Störung der Cytochrom P450 2D6-Funktion beruht. Diese „poor metabolizer“ können durch den Dextromethorphan/Dextrorphan-Quotienten im Serum identifiziert werden. Als Folge dieser langsameren Metabolisierung kommt es zu einer verstärkten und verlängerten Wirkung der Substanz, was allerdings im Rahmen der normalen Dosierung nicht von Relevanz ist.

Zawertailo et al (1998) verglichen in einer Studie die Wirkung von Dextromethorphan bei sogenannten „extensive metabolizers“ (EM) mit der bei „poor metabolizers“ (PM). PM tolerierten nur geringere Dosen als EM und zeigten stärker ausgeprägte Störungen der Psychomotorik, stärkere Sedation und Dysphorie. Bei den EM zeigte sich hingegen ein höheres Missbrauchspotential als bei den PM. Aufgrund der schwereren Nebenwirkungen ist das Missbrauchrisiko von Dextromethorphan bei den PM somit als niedriger einzustufen als bei den EM.

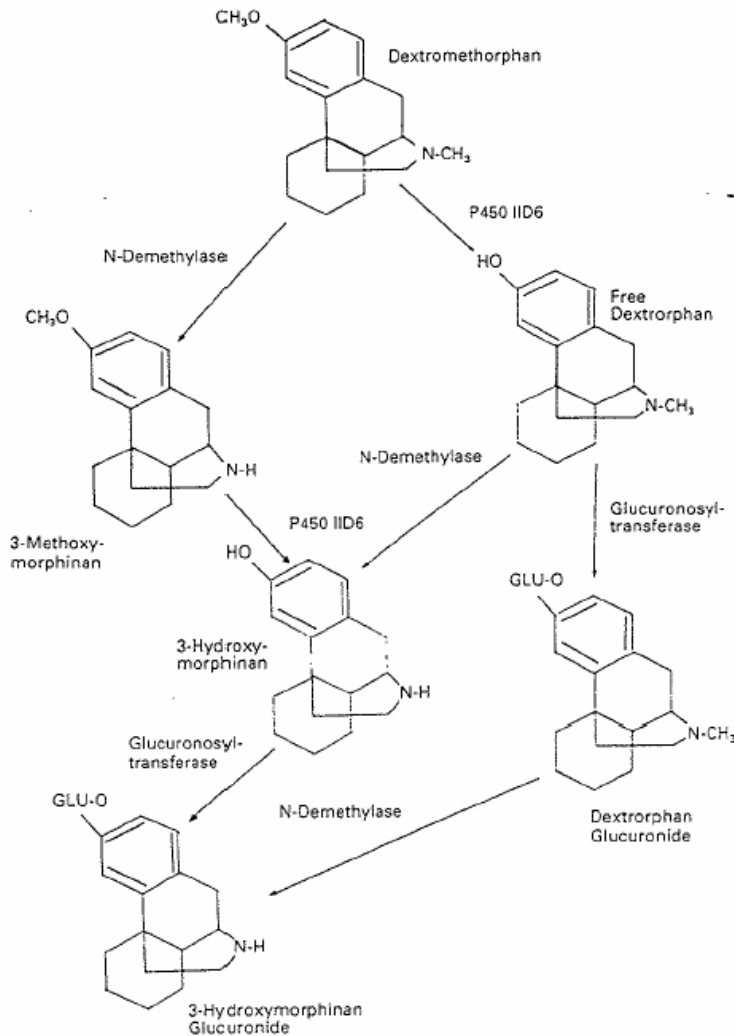


Abbildung 2: Metabolismus von Dextromethorphan

Dextromethorphan ist ein niedrig-affiner, nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist. Die Affinität zum PCP-Rezeptor liegt mit  $K_i = 3500 \text{ nM}$  zwischen der von Amantadine ( $K_i = 10500 \text{ nM}$ ) und der von Memantine ( $K_i = 540 \text{ nM}$ ). Tortella et al. (1989) stellten die Hypothese auf, dass Dextromethorphan ein Antagonist am  $\sigma$ -Opiatrezeptor ist. Dafür spricht, dass Dextromethorphan und  $\sigma$ -Liganden an die gleichen Bindungsstellen binden, allerdings unterschiedliche Wirkungen aufweisen. Man geht davon aus, dass Dextromethorphan an die hoch-affinen  $\sigma$ -Bindungsstellen als Antagonist ohne intrinsische Aktivität bindet. Auch andere NMDA-Antagonisten wie Ketamin und PCP binden an den  $\sigma$ -Rezeptor. Daneben konnten noch andere Bindungsstellen gefunden werden, die spezifisch für Dextromethorphan und ähnliche Antitussiva sind und nicht NMDA-gekoppelt sind. Von diesen Bindungsstellen, die über das Gehirn heterogen verteilt liegen, gibt es hoch- und niedrig-affine. Es sind keine Opiatrezeptoren und sie unterscheiden sich von den klassischen Neurotransmitter-Rezeptoren und von der PCP-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors. Sie bestehen wohl aus Calcium-Ionenkanälen, da Calcium-Antagonisten diese Bindungsstellen blockieren. Diesen Bindungsstellen wird allerdings keine wesentliche Bedeutung beigemessen.

Dextromethorphan ist kontraindiziert bei produktivem Husten, Asthma bronchiale, Leberfunktionsstörungen und bekannter Allergie gegen die Substanz. Wechselwirkungen konnten mit Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmern und Quinidin beobachtet werden. Tierexperimentell manifestierte sich bei Kombination von Dextromethorphan und MAO-Hemmern ein Serotonin-Syndrom mit hypertensiver Krise, Hyperthermie, Arrhythmie oder Myoklonie (Browne und Linter 1987). Der zugrunde liegende Mechanismus besteht wohl darin, dass Dextromethorphan in Interaktion mit MAO-Hemmern die neuronale Serotonin-Wiederaufnahme blockiert (Sinclair 1973). In mehreren Studien mit Menschen konnte hingegen keine nennenswerte Interaktion der beiden Substanzen nachgewiesen werden (Bazire 1987, Perault et al. 1991).

Nebenwirkungen treten nur bei höheren Dosierungen auf. Beobachtet wurden Verwirrtheit, Benommenheit, veränderte Körperwahrnehmung, Ruhelosigkeit und Reizbarkeit, Übelkeit und Erbrechen. Bei Dosen über 300 mg traten selten Hyperaktivität und optische und akustische Halluzinationen auf, bei noch höheren Dosen wurde vereinzelt von Atemdepression berichtet.

Seit den 60er Jahren wurden sporadische Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit, v.a. bei Jugendlichen und psychiatrischen Patienten, in mehreren Ländern bekannt (Bem and Peck 1992, Murray and Brewerton 1993). Wolfe und Caravati (1995) berichteten von mehreren Fällen von Langzeitmissbrauch, der zwischen 3 Monaten und vielen Jahren lag. Die meisten Patienten beschrieben nach Einnahme von Dextromethorphan Euphorie, als Entzugssymptome Craving und Dysphorie. Körperliche Entzugssymptome konnten nicht nachgewiesen werden. Die psychischen Effekte bei Missbrauch von Dextromethorphan wurden von den Autoren wie folgt beschrieben: Euphorie, verstärkte Körperempfindung, veränderte Zeitwahrnehmung, Gefühl des Schwebens, taktile, optische und akustische Halluzinationen, Sehstörungen, Paranoia und Orientierungsstörungen. Entzugssymptome waren Schlaflosigkeit, Dysphorie und Depression. Es wurde postuliert, dass diese Symptome vom aktiven Metaboliten Dextrophan verursacht werden, der im ZNS am gleichen Rezeptor wie Phencyclidin bindet. Bei Fällen von Überdosierungen wurden neurologische Symptome wie veränderte Bewusstseinslage (von Somnolenz bis Übererregbarkeit), Ataxie und Nystagmus berichtet. Diese Erkenntnisse sprechen für ein höheres psychisches Abhängigkeitspotential von Dextromethorphan als bisher angenommen. In jüngerer Zeit mehren sich warnende Stimmen, die das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit als bisher unterschätzt erachten (Cranston and Yoast 1999, Noonan et al. 2000).

Dennoch scheint Dextromethorphan für klinische Studien besonders geeignet zu sein, da ihm in Untersuchungen zur Sicherheit ein „extrem günstiges Sicherheitsprofil“ bescheinigt werden konnte (Bem and Peck 1992). Dieses ergibt sich daraus, dass es ein wirksames und weitverbreitetes Antitussivum ist, nicht zu den Opiaten gehört und die Nebenwirkungen praktisch nur bei Überdosierung auftreten, reversibel und meist nicht schwerwiegend sind. Der genaue Wirkmechanismus konnte abschliessend noch nicht geklärt werden. Dextromethorphan wirkt vermutlich über verschiedene Mechanismen, was auch eine Erklärung für seine unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen wäre. Neben der seit langem bekannten antitussiven Wirkung konnten nämlich in den vergangenen Jahren auch antikonvulsive, neuroprotektive sowie anti-ischämische Effekte nachgewiesen werden. Es folgten Studien zur Einsatzmöglichkeit von Dextromethorphan beim M. Parkinson (Bonucelli et al. 1992, Lange und Riederer 1994), M. Huntington (Tortella et al. 1989), Amyotropher Lateralsklerose (Hollander et al. 1994, Gredal et al. 1997) und bei cerebraler Ischämie (Steinberg et al. 1991), die auf einen günstigen Effekt der Substanz bei den genannten Erkrankungen schließen lassen. Gegenwärtig laufen zahlreiche Studien über Dextromethorphan in der Schmerzbekämpfung (insbesondere postoperativ), die größtenteils

darauf hindeuten, dass Dextromethorphan, das zwar an sich keine analgetische Wirkung besitzt, postoperative Schmerzsyndrome und insbesondere den postoperativen Morphinbedarf günstig beeinflusst.

Daneben wurde in der Vergangenheit der Einsatz von Dextromethorphan zur Entgiftung und Abstinenzunterstützung im Opiatentzug getestet (Koyuncuoglu and Saydam 1990, Koyuncuoglu 1995). Es konnte nachweislich die Schwere der Entzugserscheinungen mildern. In einer jüngeren tierexperimentellen Studie konnte der positive Effekt von Dextromethorphan auf alkoholentzugsbedingte Symptome festgestellt werden (Erden et al. 1999). Diese Erkenntnisse haben das weitere Forschungsinteresse geweckt mit der Fragestellung, ob Dextromethorphan sinnvoll als Suchttherapeutikum eingesetzt werden kann.

Die in dieser Studie verwendete Dosis von 2 mg/kg KG liegt im Bereich der eineinhalbfachen Tagesdosis. Sie liegt jedoch deutlich unterhalb der Dosierung, die in anderen Studien angewandt wurde. So sind Dosen von bis zu 10 mg/kg KG über 6 Monate beschrieben. Selbst bei derartig hohen Dosen wurde die Substanz als sicher eingeschätzt, die auftretenden Nebenwirkungen waren nach Absetzen innerhalb kurzer Zeit reversibel.

#### **4. Studienziel**

Ziel dieser Studie ist es, durch Antagonisierung des NMDA-Systems Veränderungen im subjektiven Erleben, vor allem hinsichtlich alkoholartiger Effekte, zu erfassen und mit physiologischen sowie endokrinologischen Veränderungen zu vergleichen und in Beziehung zu setzen. Dies soll letztendlich Aufschluss geben über den Zusammenhang der Wirkung von Alkohol und dem NMDA-Rezeptorsystem und zur weiteren Forschung anregen, inwieweit NMDA-Antagonisten als Suchttherapeutika genutzt werden könnten. Bisher gibt es nur wenige Studien im Humanbereich, die subjektives Erleben experimentell erfassen und mit physiologischen und neurochemischen Effekten vergleichen. Über einige dieser Studien wurde bereits berichtet. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch Antagonisierung des NMDA-Systems alkoholartige subjektive Effekte ausgelöst werden, wobei die dämpfenden Effekte im Vordergrund stehen.

Anhand dieser Forschungsergebnisse lassen sich zwei Hypothesen formulieren, die durch diese Studie gestützt werden sollen:

a) Durch Verabreichung von Dextromethorphan lassen sich subjektive Effekte induzieren, die auf einer Blockade des NMDA-Systems beruhen. Da die Veränderungen subjektiven Erlebens unter Alkoholeinfluss im wesentlichen durch eine Blockade des NMDA-Systems durch den Alkohol zustande kommen, werden sich durch Antagonisierung des NMDA-Systems mittels Dextromethorphan subjektive und physiologische Effekte erzielen lassen, die denen des Alkohols ähnlich sind.

b) Das NMDA-System verändert sich bei alkoholabhängigen Patienten durch den langjährigen Alkoholkonsum. Im Sinne einer Toleranzentwicklung kommt es zu einer Höherregulierung der NMDA – Rezeptordichte. Daher ist zu erwarten, dass die Effekte bei den alkoholabhängigen Studienteilnehmern weniger stark ausgeprägt sind als bei der Vergleichsgruppe der nicht-alkoholabhängigen Probanden.

## **II. Material und Methoden**

### **1. Substanzen**

Dextromethorphan wurde zum vorgegebenen Zeitpunkt in flüssiger Form, einem Glas Orangensaft beigemischt, eingenommen. Die ursprünglich geplante Dosis von 3 mg/kg KG wurde, nachdem bei dem ersten Probanden Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Erbrechen aufgetreten waren, auf 2 mg/kg KG reduziert, was in etwa der eineinhalb-fachen Tagesdosis entspricht. In identischer Form und Dosierung wurde die Placebo-Substanz Hydrochlorid verabreicht. Ihr wurde Chinin beigemischt, um einen ähnlich bitteren Geschmack wie den der Verum-Substanz Dextromethorphan zu erreichen.

### **2. Studienteilnehmer**

An der Studie nahmen 20 männliche, alkoholabhängige Patienten nach abgeschlossenem Entzug sowie 21 männliche, alterskorrelierte gesunde Probanden teil. Für die Patienten galten folgende Einschlusskriterien: Sie mussten männlich und mind. 25 Jahre alt sein, es musste (nach DSM-IV und ICD-10) eine Alkoholabhängigkeit vorliegen und eine Entgiftung abgeschlossen sein. Der letzte Alkoholkonsum durfte nicht kürzer als 12 Tage zurückliegen. Ferner musste das informierte Einverständnis des Patienten vorliegen.

Einschlusskriterien für die gesunden Probanden waren ebenfalls männliches Geschlecht, Alter über 25 Jahre und informiertes Einverständnis. Es durfte kein Hinweis auf Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit vorliegen.

Nicht an der Studie teilnehmen konnten Frauen, da zyklusabhängige Schwankungen im Hormonhaushalt die endokrinologischen Resultate verzerren könnten. Weitere Ausschlusskriterien waren Alter unter 25 Jahre, ein schwerer zusätzlicher Missbrauch oder eine Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Nikotin während des letzten Jahres und andere wesentliche psychiatrische Diagnosen (wie z.B. Psychosen). Ferner durften keine wesentlichen somatischen Erkrankungen, insbesondere Leberzirrhose und arterielle Hypertonie, vorliegen und der Studienteilnehmer nicht unter medikamentöser Behandlung stehen. Des Weiteren durften natürlich keine der Kontraindikationen für Dextromethorphan vorliegen, i.e. Asthma bronchiale, bekannte Allergie gegen die Substanz, Husten mit Auswurf oder schwere Leberfunktionsstörungen.

### **3. Procedure**

Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Die zwei Untersuchungstage mussten mind. 72 Stunden auseinanderliegen. Die Zuordnung zur Reihenfolge Verum-Placebo bzw. Placebo-Verum erfolgte mittels einer pseudorandomisierten Zahlenreihe (S-Plus). Alle Studienteilnehmer wurden vor dem ersten Untersuchungstag eingehend aufgeklärt gemäß den „Richtlinien zur Aufklärung der Krankenhauspatienten über vorgesehene Maßnahmen“ vom 01.12.1986 sowie entsprechend der revidierten Fassung der Helsinki Deklaration von Hongkong 1989 und erklärten mit ihrer Unterschrift ihr Einverständnis. Daneben erfolgte eine Bewilligung der Studie durch die Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Studienteilnehmer wurden angehalten, ab 21 Uhr des Vortages keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen und bis zur Beendigung des Versuchs nüchtern zu bleiben und nicht zu rauchen.

Ein Studientag erstreckte sich über die Dauer von ca. 4,5 Stunden und begann gegen 8 Uhr morgens mit dem Legen einer intravenösen Verweilkanüle möglichst am nicht-dominanten Arm. Über einen Perfusor wurde über die gesamte Dauer des Versuchs NaCl (50 ml/h)

infundiert, um das System für die Blutentnahmen offen zu halten. Die Teilnehmer saßen auf einem bequemen kippbaren Stuhl und hatten Decken zur Verfügung, um sich gegebenenfalls warm zu halten. Nach dem Legen der Braunüle bekamen sie am ersten Tag Probefragebögen vorgelegt, um sie mit den Fragen vertraut zu machen und etwaige Unklarheiten bei den Fragen zu beseitigen. Diese Fragebögen gingen nicht in die Auswertung mit ein. Danach folgten Alkohol-Stroop-Test und Gedächtnistest. In den ca. 10 Minuten, die im Rahmen des Gedächtnistests zwischen dem zweimaligen Niederschreiben der memorierten Wörter liegen, wurden von den Teilnehmern zum ersten Mal (später ausgewertete) Fragebögen ausgefüllt. Dieser Zeitpunkt wurde als Zeitpunkt 1 festgelegt. Parallel dazu erfolgte die erste Blutentnahme und Messung von Blutdruck und Puls. Unmittelbar danach konnte die Einnahme der jeweiligen Substanz erfolgen. 30 Minuten später, zum Zeitpunkt 2, wurde erneut Blut entnommen, die Vitalparameter gemessen und Fragebögen vorgelegt. Dieses Procedere wiederholte sich in halbstündlichem Abstand bis zum Zeitpunkt 8, 210 Minuten nach Einnahme der Substanz. Zum Zeitpunkt 5, also 120 Minuten nach Einnahme der Substanz, wurden erneut Alkohol-Stroop- sowie Gedächtnistest (mit einer neuen Wörterliste) durchgeführt, um diese Werte mit den Ausgangswerten zu Beginn des Untersuchungstages zu vergleichen (s. auch Abbildung 3 Flow-Chart).

In der verbleibenden Zeit wurden an einem der Untersuchungstage ferner Fragebögen zur einmaligen Beantwortung vorgelegt. Dazu gehörten ein Persönlichkeitsinventar (Neo FFI, Costa und McCrae 1985, deutsche Version: Borkenau und Ostendorf 1993), der Zuckerman's SSS-V Fragebogen (Zuckerman et al. 1978, deutsche Version: Beauducel et al. 2003) und die „Barrat Impulsiveness Scale“ mit Fragen zu Impulsivität und Subskalen zu Reizbarkeit und tätlichem Angriff. Zusätzlich wurde eine Suchtanamnese und eine Familienanamnese zur Sucht erhoben.

Am Ende eines Untersuchungstages, nach dem Zeitpunkt 8, wurde die Verweilkanüle entfernt und ein Fremdrating mittels BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) durch den Untersucher durchgeführt.

t	Zeit-achse (min.)	Fragebögen	Hormonelle Parameter und Testsubstanz	Vital-parameter
0	-45	VAS ASS ACQ ARCI POMS		
1	-15	VAS ASS ACQ ARCI POMS Gedächtnistest Stroop-Test	Cortisol, Prolactin, HGH	RR, Puls
	0	Dextromethorphan 2mg/kg oder Placebo		
2	+30	VAS ASS ACQ POMS	Cortisol, Prolactin, HGH	RR, Puls
3	+60	VAS ASS ACQ ARCI	Cortisol, Prolactin, HGH, Dm/Dt	RR, Puls
4	+90	VAS ASS ACQ POMS	Cortisol, Prolactin, HGH	RR, Puls
5	+120	VAS ASS ACQ ARCI Gedächtnistest Stroop-Test	Cortisol, Prolactin, HGH, Dm/Dt	RR, Puls
6	+150	VAS ASS ACQ POMS	Cortisol, Prolactin, HGH	RR, Puls
7	+180	VAS ASS ACQ ARCI	Cortisol, Prolactin, HGH, Dm/Dt	RR, Puls
8	+210	VAS ASS ACQ ARCI POMS	Cortisol, Prolactin, HGH	RR, Puls

Abbildung 3: Flow-Chart

t = Zeitpunkt. Zeitpunkt 0 diente zur Übung der Fragebögen und ging nicht in die Bewertung ein. Bei den Fragebögen handelt es sich um Visuelle Analogskalen (VAS), Alcohol Sensation Scale (ASS), Alcohol Craving Questionnaire (ACQ), Addiction Research Center Inventory (ARCI) und Profile of Mood States (POMS). Näheres zu den Fragebögen im folgenden Kapitel 4. HGH = Human Growth Hormon, Dm = Dextromethorphan, Dt = Dextrophan, RR = Blutdruck.

#### 4. Untersuchungsinstrumente

In dieser Studie wurden Fragebögen verwendet, die in den USA etabliert sind und die hier von einer Arbeitsgruppe übersetzt, validiert, rückübersetzt und auf Reliabilität getestet wurden (Schütz et al. 1997). Ähnliche Übersetzungen und Validierungen wurden in den letzten Jahren auch in anderen Ländern, z.B. Spanien, Frankreich, Japan u.a. durchgeführt. Bei den Fragebögen handelt es sich um:

- Visuelle Analog-Skalen (VAS): In der Studie wurden 11 Skalen eingesetzt, mit denen Craving und momentane Befindlichkeit erfasst werden. Die Probanden konnten sich auf den Skalen zwischen 0 = „gar nicht“ und 100 = „ganz extrem“ einordnen.
  
- Alcohol Sensation Scale (ASS, deutsche Version): Die ASS umfasst 31 Items, mit denen das subjektive Erleben physiologischer Veränderungen durch Alkoholkonsum erfasst wird. Die Bewertung ist in 11 Schritten möglich von 0 = „gar nicht“ bis 10 = „ganz extrem“. Dieser Fragebogen lässt sich in 6 Unterkategorien einteilen, die sedierende bzw. stimulierende Wirkungen von Alkohol zusammenfassen.  
Die ASS wurde ursprünglich 1975 von Adesso und Laueran entwickelt und in einer Studie von Maisto et al. 1979 validiert. In der Originalstudie von Adesso und Laueran wurden je 16 männlichen und weiblichen nicht-alkoholabhängigen Probanden in drei Intervallen von je 15 Minuten eine gewisse Dosis an Alkohol (Bier oder Brandy) verabreicht. Die Teilnehmer wurden gebeten, ab der ersten Gabe Veränderungen von Sinneswahrnehmungen und körperlichen Veränderungen niederzuschreiben. So kam eine Liste von 179 unterschiedlichen Adjektiven zustande, aus denen Adesso und Laueran die häufigsten herausfilterten und ähnliche zusammenfassten. So entstand eine Liste von 30 Items, zu der Maisto im gleichen Jahr eines hinzufügte („powerful“).  
1979 erfolgte eine validierende Studie durch Maisto et al. Hierzu fasste Maisto 26 dieser 31 Items zu 6 Untergruppen hinsichtlich der Wirkweise zusammen, nämlich „gastro-intestinal“, „anesthetic“, „central stimulant“, „impaired function“, „warmth/glow“ und „dynamic peripheral“. Die anderen 5 Items, die keiner dieser Gruppen zuzuordnen waren, wurden zur Kategorie „other“ zusammengefasst.
  
- Alcohol Craving Questionnaire (ACQ, deutsche Fassung): Das ACQ wurde auf 12 Items beschränkt, mit denen Craving erfasst wird. Die Beantwortung beinhaltet 7 Möglichkeiten von totaler Zustimmung bis totale Ablehnung.
  
- Addiction Research Center Inventory (ARCI, deutsche Version): Das ARCI umfasst 49 Items, die mit „richtig“ oder „falsch“ beantwortet werden können. Erfasst werden hierbei subjektive substanzspezifische Suchtmittelwirkungen. Es ist in 5 empirisch gewonnene Dimensionen unterteilt, die verschiedene substanzspezifische Erlebensformen subsumieren.  
Das ARCI wurde 1963 in den USA von Haertzen et al. entwickelt. Es beinhaltete ursprünglich 550 Items, mit denen subjektive Effekte, ausgelöst durch unterschiedliche Drogen erfasst wurden. In der Originalstudie zur Standardisierung von Skalen wurden 219 ehemals drogenabhängigen Häftlingen, die sich als Studienteilnehmer zur Verfügung stellten, Suchtmittel

verabreicht und man liess sie den Fragebogen beantworten. Es wurden sieben Substanzen eingesetzt: Morphin, Amphetamin, Pentobarbital, Alkohol, LSD, Pyrahexyl und Chlorpromazin. Auf diese Weise konnten die Items den spezifischen suchtmittelartigen Wirkungen zugeordnet werden und es entstanden sieben Skalen.

1971 wurde von Martin et al. eine Kurzform mit 49 Items entwickelt, welche sich als nützliches Instrument zur Bewertung akuter Effekte verschiedener Substanzklassen erwies (Jasinski und Henningfield, 1989). Diese Kurzversion wurde in verschiedene Sprachen übersetzt. Lamas et al. übersetzten sie 1994 ins Spanische und evaluierten die Daten in einer Studie. Die ursprünglich sieben Skalen wurden von Lamas zu 5 Skalen zusammengefasst: „Benzedrine Group“ (Maß für stimulierende Wirkung), „Lysergic acid Dyethylamide (LSD) Scale“ (Maß für Dysphorie und psychotomimetische Effekte), „Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group“ (Maß für Sedierung), „Morphine-Benzedrine Group“ (Maß für Euphorie) und „Amphetamine Scale“ (Maß für Amphetaminartige Effekte).

- Profile of Mood States (POMS, deutsche Version): Die Items dieses Fragebogens erfassen die aktuelle Befindlichkeit und können in 5 Stufen von „gar nicht“ bis „sehr stark“ beantwortet werden.

Der Fragebogen wurde 1971 von McNair et al. in den USA entwickelt. Er enthält 65 Items, die folgende 6 Skalen bilden: Depression-Dejection, Tension-Anxiety, Anger-Hostility, Fatigue-Inertia, Vigor-Activity und Confusion-Bewilderment. Es wird eine 5-stufige Antwortskala eingesetzt, alternativ auch eine 7-stufige. Es werden von McNair sieben Anwendungsgebiete des POMS unterschieden: Psychotherapiestudien, kontrollierte Arzneimittelstudien, Krebsforschung, Forschung im Bereich von Suchterkrankungen, Untersuchung der Reizantwort auf induzierte Emotionen, Forschung im Bereich des Sports und Untersuchungen zur konvergenten Validität des POMS. Es wurden verschiedene englische Kurzformen entwickelt, darunter 1983 eine von Shacham mit 37 Items und 6 Skalen, für die ähnlich gute Testkennwerte wie für die Langform nachgewiesen werden konnte (Curran et al. 1995). Vermutlich entwickelte sich aus dieser Version von Shacham die deutsche Kurzform des POMS, die von Bullinger et al. 1990 in einer Studie validiert wurde. Sämtliche Berichte über die Entwicklung der deutschen Kurzform beziehen sich auf drei nicht publizierte Arbeiten aus den Jahren 1975 (ein Manuskript) und 1979 (zwei Diplomarbeiten), so dass die Entstehung vage bleibt. Sie besteht aus 35 Items, die 4 Skalen bilden: Niedergeschlagenheit/Angst, Müdigkeit, Tatendrang und Missmut. In einer neuen Evaluation von Albani et al. 2005 wurde der deutschen Kurzversion des POMS erneut eine gute Eignung zur Erfassung des psychischen Befindens bescheinigt.

Die Fragebögen VAS, ASS und ACQ wurden halbstündlich vom Zeitpunkt 1 bis 8 zur Beantwortung vorgelegt, das ARCI zu den Zeitpunkten 1,3,5,7,8 und POMS zu den Zeitpunkten 1,2,4,6,8 (vgl. Flow-Chart).

Zum Zeitpunkt 1 (vor Einnahme der Substanz) und 5 wurden daneben der Alkohol-Stroop-Test sowie ein Gedächtnistest durchgeführt. Der Alkohol-Stroop-Test basiert auf dem Farbe-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop, auch Standard-Stroop-Test genannt (Bäumler 1985), bei dem vom Probanden die Farben von nicht kongruierenden Farbwörtern benannt werden



sollen. Auf dieser Basis wurde im Rahmen der Netzwerktheorie spezifisch für Alkoholiker der Alkohol-Stroop-Test entwickelt (Stetter et al. 1995), der die Interferenz von irrelevanten, alkoholbezogenen Reizen mit relevanten Reizen untersucht. Dafür werden vom Probanden die Farben einer Liste von neutralen Wörtern sowie einer Liste von alkoholbezogenen Wörtern benannt. Alkoholranke sollen unter Verumbedingungen bei der Interferenzaufgabe, also den alkoholbezogenen Wörtern, langsamer werden im Vergleich zu Placebo und gesunden Probanden, nicht jedoch bei den neutralen Wörtern. Dies wäre eine weitere Bestätigung für die Annahme eines besonders gearteten semantischen Netzwerks bei Alkoholikern.

Der Gedächtnistest wurde mittels Listen von jeweils 24 Wörtern durchgeführt. Die Wörter wurden zwei mal langsam und deutlich vorgelesen, danach hatten die Probanden 2 Minuten Zeit, alle memorierten Wörter niederzuschreiben (unmittelbare Wiedergabe). Nach 10 Minuten wurde dieser Vorgang wiederholt (verzögerte Wiedergabe). Für die 2 Untersuchungstage standen 4 Listen mit unterschiedlichen Wörtern zur Verfügung.

Von jedem Patienten bzw. Probanden wurde ferner einmalig eine Suchtanamnese und Familienanamnese zur Sucht erhoben. Daneben wurden Fragebögen zur einmaligen Beantwortung vorgelegt. Das Neo-FFI, ein Persönlichkeitsinventar, beinhaltet 60 Aussagen, die in 5 Stufen von „starke Ablehnung“ bis „starke Zustimmung“ beantwortet werden können. Der Zuckerman´s SSV-Fragebogen hat 40 Fragen, die nur mit „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ beantwortet werden können. In der Barrat Impulsiveness Scale (BIS-5) werden 26 Fragen zu Impulsivität, in einer Subskala 11 Fragen zu Reizbarkeit, in einer anderen 10 Fragen zu „Tätlicher Angriff“ gestellt, die lediglich mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können.

Am Ende eines jeden Untersuchungstages wurde vom Untersucher ein Fremdrating, die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), durchgeführt. In 18 Items sollten etwaige psychotomimetische Effekte beurteilt werden. Das Auftreten solcher Effekte wurde im Rahmen dieser Studie allerdings nicht erwartet.

## **5. Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Für die Kovarianzanalyse der Daten wurde die Prozedur UNIANOVA (Univariate Analysis of Variance) verwendet. Die Kovarianzanalyse ist eine Erweiterung der Varianzanalyse, bei der auch intervallskalierte, d.h. kontinuierliche Daten als unabhängige Variablen, so genannte Kovariaten, verwendet werden. Diese Kontrollvariablen werden miterhoben, um nach der Untersuchung die abhängige Variable bezüglich dieser Kontrollvariablen statistisch zu bereinigen („herauszupartialisieren“).

Als Kovariate diente in unserem Fall jeweils die Baselinemessung, d.h. die Ausgangswerte vor Verabreichung der Substanz. Somit können Unterschiede in den Ausgangswerten statistisch bereinigt werden. In die Analyse der restlichen Faktoren geht nur noch der Varianzanteil ein, der nicht durch die Baseline-Messung erklärt werden kann. Ohne diese Kovariate gingen die Ausgangsunterschiede der Versuchspersonen in die Fehlervarianz ein und würden so die Teststärke (Power) der Signifikanztests für die anderen Faktoren wesentlich reduzieren.

Die Methode, Baseline-Unterschiede mittels der Kovarianzanalyse zu kontrollieren, folgt dem Vorschlag von Everitt and Wesselys (2004). Diese machen darauf aufmerksam, dass die verbreitetere Methode der „Change Scores“ (Differenz zwischen Post- und Prä-Messung) zu statistischen Problemen führen kann. So ist sie beispielsweise für Verzerrung durch die „regression to the mean“ anfällig und hat eine geringere Teststärke („Power“) als die Kovarianzanalyse der Baseline-Messungen.

Auf ihre Signifikanz getestet wurden neben der Kovariate Baseline die Faktoren Gruppe (Alkoholiker versus Nichtalkoholiker), Substanz (Substanz versus Placebo), Testtag (Tag 1 oder Tag 2) sowie die möglichen Interaktionen zwischen diesen Faktoren.

Eine Besonderheit der statistischen Auswertung liegt darin, dass bei der Varianzanalyse keine Messwiederholungen über die Zeitpunkte im Testverlauf durchgeführt werden. Anstelle der herkömmlichen Varianzanalyse mit Messwiederholung werden hier „Summary Measures“ der individuellen Verläufe analysiert. Diese Methode konzentriert sich auf charakteristische Merkmale einer Verlaufsmessung. Individuelle, im zeitlichen Verlauf wiederholt gemessene Werte werden zu einem einzigen, prägnanten Wert zusammengefasst. Es gibt hierbei unterschiedliche „Summary Measures“, die abhängig von der Fragestellung ausgewählt werden sollten. Wichtig hierfür ist auch der Kurvenverlauf, ob es sich um eine „peak“-Kurve mit Zu- oder Abnahme der Werte bis zu einem Höhepunkt und anschließender Normalisierung oder eine „growth“-Kurve mit stetig ab-/zunehmenden Werten handelt. In der Tabelle 1 (Matthews et al. 1990) werden einige „Summary Measures“ aufgelistet:

Type of data	Question to be answered	Summary measure
Peaked	Is the overall value of the outcome variable the same in different groups?	Overall mean - equal time intervals Area under curve (AUC) – unequal time intervals
Peaked	Is the maximum (minimum) response different between groups?	Maximum (minimum) value
Peaked	Is the time to maximum (minimum) response different between groups?	Time to maximum (minimum) response
Growth	Is the rate of change of the outcome variable different between groups?	Regression coefficient
Growth	Is the eventual value of the outcome variable the same between groups?	Final value of outcome measures or difference between last and first values, or percentage change between first and last
Growth	Is the response in one group delayed relative to the other?	Time to reach a particular value (for example, a fixed percentage of baseline)

Tabelle 1 (nach Matthews et al.): Beispiele für „Summary measures“

Bei den „Summary Measures“ handelt es sich laut Matthews et al. (1990) um eine valide und vorteilhafte statistische Methode. Diese einfache Methode, die seit 1938 mehrfach beschrieben wurde, hat gegenüber der gängigen Varianzanalyse mit Messwiederholung den Vorteil, dass sie die individuellen Kurvenverläufe nicht zu einem Durchschnittsverlauf zusammenfasst, wie dies die häufiger gebrauchten gängigen Messwiederholungsverfahren tun. Diese berücksichtigen individuelle Verläufe nicht und berechnen die Signifikanz zu jedem Zeitpunkt unabhängig voneinander, ohne zu berücksichtigen, dass sukzessive Messungen bei ein und derselben Versuchsperson wahrscheinlich miteinander korrelieren. Ein signifikantes Ergebnis zu einem bestimmten Testzeitpunkt beeinflusst mit hoher Wahrscheinlichkeit die folgenden Messungen, so dass die Signifikanztests eben nicht unabhängig voneinander sind. Dieses Problem kann man mit der Methode der „Summary Measures“ umgehen. Ein Mittelwerts- bzw. Durchschnittsverlauf würde die Unterschiede der individuellen Kurvenverläufe verdecken und könnte zu Artefakten führen. Ferner fallen bei dieser Methode fehlende Messwerte oder Ausfall von Studienteilnehmern weniger ins Gewicht.

In unserer Studie gingen wir von peak-förmigen Kurvenverläufen aus mit unterschiedlich starken Reaktionen der beiden Gruppen. Daher entschieden wir uns für die Auswertung der Maximal- bzw. Minimalwerte der einzelnen Versuchspersonen.

Drei der von Matthews vorgeschlagenen „Summary Measures“ sind für Peak-Daten geeignet. Die „time to maximum (minimum) response“ ist für diese Untersuchung nicht passend, da es hier um die Stärke und nicht die Geschwindigkeit einer Reaktion auf die Intervention geht. Sowohl die Maße „area under curve“ (kurz AUC) als auch „maximum (minimum) value“ erfassen die fokussierten Phänomene. Bei den AUCs liegt der gravierende Nachteil vor, dass sie den gesamten Verlauf berücksichtigen, inklusive der Messungen vor und nach der interessierenden Reaktion auf die Intervention. Dieser Vor- bzw. Nachlauf erfasst nur teilweise bzw. gar nicht die Unterschiede zwischen den Treatments, ist aber wie jede Messung mit einem Schätzfehler behaftet. D.h. gehen neben der kritischen Messung der maximalen Reaktion weitere Messungen in das „Summary Measure“ ein, so erhöht jede von diesen die Fehlervarianz ohne einen (wesentlichen) Beitrag zur Varianzaufklärung der interessierenden Faktoren zu liefern. Das „Summary Measure“ „maximum (minimum) value“ hingegen lässt die Werte des Vor- bzw. Nachlaufs unberücksichtigt und es gehen nur die Messwerte in die Analysen ein, die den Effekt der Treatments an ihrer prägnantesten Stelle erfassen. Dies führt zu einer Reduktion der Fehlervarianz und somit zu einer wesentlich höheren Teststärke (Power) der folgenden Kovarianzanalysen.

Die Ergebnisse sind folgendermassen dargestellt: Zu jedem Item finden sich Liniendiagramme, in welchen die zeitlichen Reaktionsverläufe für beide Versuchsgruppen unter Verum und Placebo dargestellt sind. Diese Werte stellen die Mittelwerte dar, die individuellen Verläufe werden nicht dargestellt. Statistisch berechnet werden nicht diese Werte, sondern die beschriebenen „Summary Measures“ in Form der Maximal- bzw. Minimalwerte. Die Ergebnisse sind in den ANCOVA (Analysis of Covariance)-Tabellen dargestellt. In diesen Tabellen finden sich sämtliche relevanten Werte der statistischen Berechnung (df = degrees of freedom, F = Fehler). Im Weiteren wird ausschließlich der Wert p für die Signifikanz der Ergebnisse berücksichtigt, der in den Tabellen in der Spalte rechts aussen dargestellt ist. Die Hauptfaktoren neben der Kovariate (in den Tabellen bezeichnet mit der jeweiligen Variablenbezeichnung) sind die Gruppe (Alkoholiker versus Nichtalkoholiker), die Substanz (Dextromethorphan versus Placebo), Testtag (1 versus 2) sowie die möglichen Interaktionen zwischen diesen Faktoren (in den Tabellen mit einem Sternchen gekennzeichnet). Der Buchstabe M bei der abhängigen Variablen besagt, dass für die Analyse die Maximalwerte von Bedeutung sind, der Buchstabe K steht für Auswertung der Minimalwerte.

Im Anhang (S. 65) finden sich die Tabellen mit der deskriptiven Statistik (Mittelwerte, Standardabweichungen) für alle Items.

### III. Ergebnisse

#### 1. Visuelle Analogskalen (VAS)

##### 1.1. Item „Ängstlichkeit“

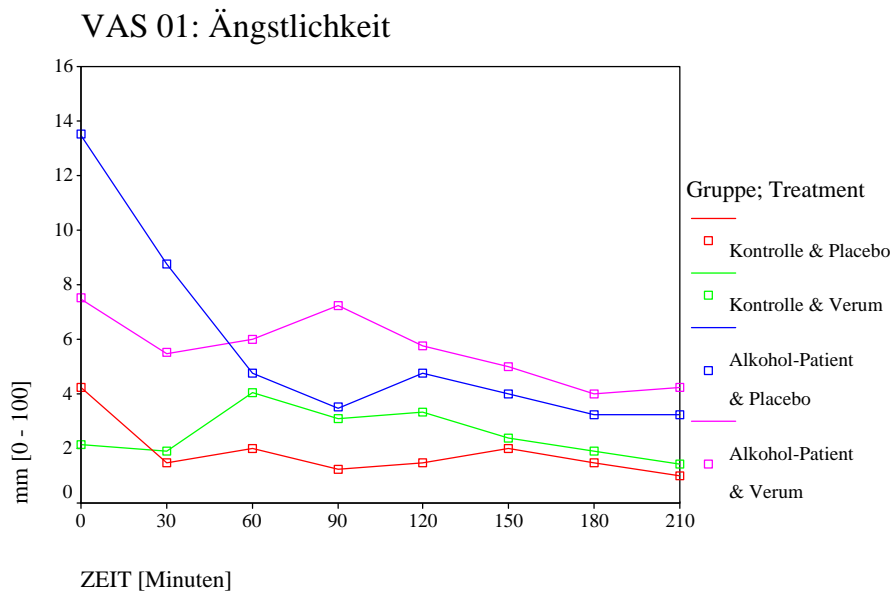


Diagramm 1: Profillinien VAS Ängstlichkeit (Treatment = Substanz)

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: VA01\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	8600,778 <sup>a</sup>	8	1075,097	13,449	,000
Intercept	514,316	1	514,316	6,434	,013
VA01_1	6543,343	1	6543,343	81,857	,000
GRUPPE	3,941	1	3,941	,049	,825
SUBSTANZ	486,203	1	486,203	6,082	,016
TESTTAG	25,089	1	25,089	,314	,577
GRUPPE * SUBSTANZ	15,254	1	15,254	,191	,664
GRUPPE * TESTTAG	5,460	1	5,460	,068	,795
SUBSTANZ * TESTTAG	211,357	1	211,357	2,644	,108
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	,498	1	,498	,006	,937
Fehler	5755,395	72	79,936		
Gesamt	18950,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	14356,173	80			

a. R-Quadrat = ,599 (korrigiertes R-Quadrat = ,555)

Tabelle 2: ANCOVA-Tabelle VAS Ängstlichkeit

Es findet sich ein signifikanter Haupteffekt der Substanz ( $p = 0,016$ ), das heißt eine signifikante Zunahme der Ängstlichkeit unter Dextromethorphan bei beiden Gruppen im Vergleich zu Placebo. Der Anstieg der subjektiv empfundenen Ängstlichkeit bei beiden Gruppen unterscheidet sich nicht wesentlich, auffällig sind allerdings generell höhere Werte sowie sehr deutlich erhöhte Ausgangswerte bei der Gruppe der Alkoholiker.

## 1.2 Item „Trunkenheit“

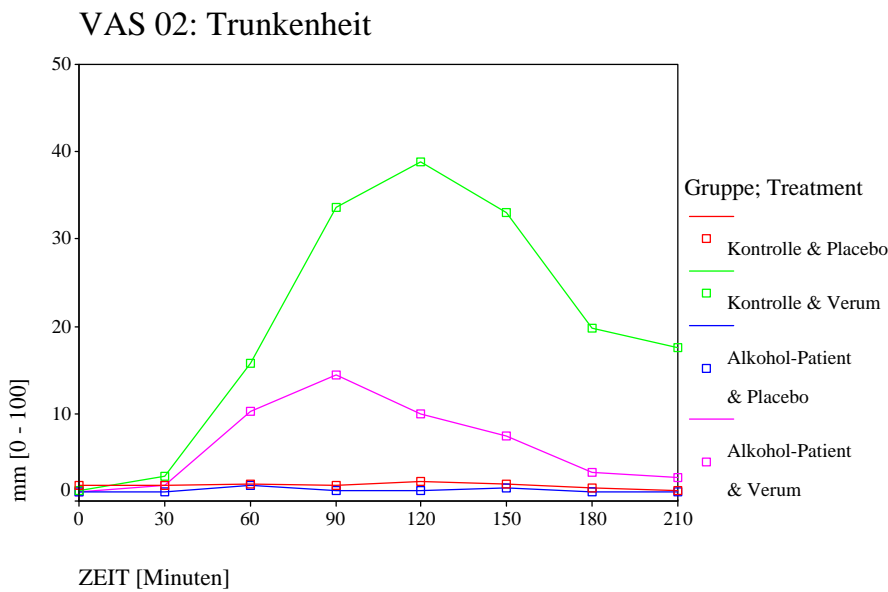


Diagramm 2: Profillinien VAS Trunkenheit

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: VA02\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	21854,046 <sup>a</sup>	8	2731,756	5,006	,000
Intercept	20277,021	1	20277,021	37,155	,000
VA02_1	6,249	1	6,249	,011	,915
GRUPPE	2703,757	1	2703,757	4,954	,029
SUBSTANZ	16379,555	1	16379,555	30,014	,000
TESTTAG	2,945	1	2,945	,005	,942
GRUPPE * SUBSTANZ	2231,825	1	2231,825	4,090	,047
GRUPPE * TESTTAG	2,945	1	2,945	,005	,942
SUBSTANZ * TESTTAG	3,414E-02	1	3,414E-02	,000	,994
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	6,431	1	6,431	,012	,914
Fehler	39292,868	72	545,734		
Gesamt	86925,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	61146,914	80			

a. R-Quadrat = ,357 (korrigiertes R-Quadrat = ,286)

Tabelle 3: ANCOVA-Tabelle VAS Trunkenheit

Es liegt ein hochsignifikanter Unterschied der Substanz vor ( $p < 0,001$ ), d.h. eine hochsignifikante Zunahme des Gefühls der Trunkenheit unter Dextromethorphan im Vergleich zu Placebo. Hierbei unterscheiden sich auch die beiden Gruppen signifikant voneinander ( $p = 0,029$ ), was vor allem an der signifikanten Interaktion zwischen Gruppe und Substanz liegt ( $p = 0,047$ ). Das bedeutet, dass das Gefühl von Trunkenheit bei der Kontrollgruppe wesentlich stärker ausgeprägt ist als bei der Gruppe der Alkoholabhängigen.

### 1.3 Item „Ruhe“

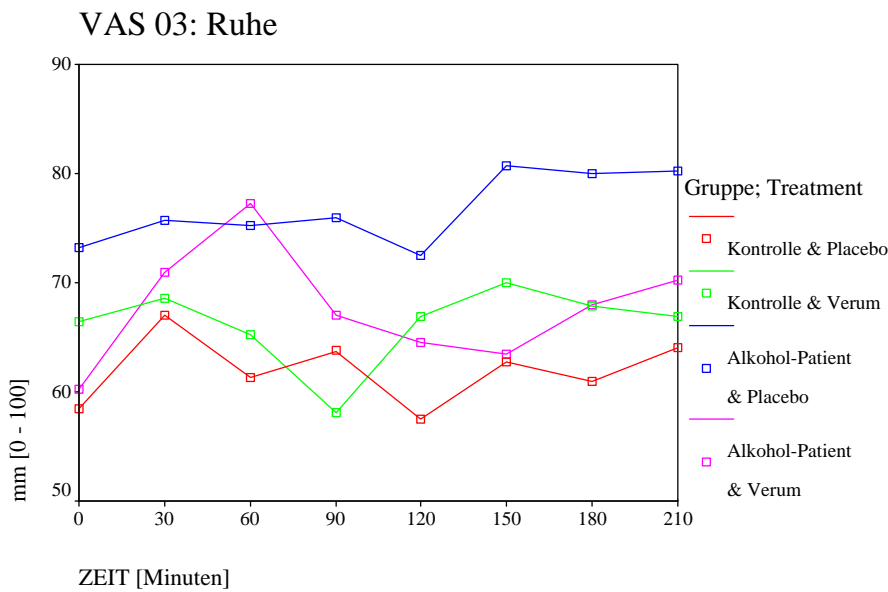


Diagramm 3: Profillinien VAS Ruhe

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: VA03\_K

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	35525,247 <sup>a</sup>	8	4440,656	4,615	,000
Intercept	428,341	1	428,341	,445	,507
VA03_1	26039,176	1	26039,176	27,063	,000
GRUPPE	239,783	1	239,783	,249	,619
SUBSTANZ	3398,174	1	3398,174	3,532	,064
TESTTAG	1050,683	1	1050,683	1,092	,300
GRUPPE * SUBSTANZ	23,209	1	23,209	,024	,877
GRUPPE * TESTTAG	228,961	1	228,961	,238	,627
SUBSTANZ * TESTTAG	126,141	1	126,141	,131	,718
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	883,798	1	883,798	,919	,341
Fehler	69275,370	72	962,158		
Gesamt	278875,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	104800,617	80			

<sup>a</sup>. R-Quadrat = ,339 (korrigiertes R-Quadrat = ,266)

Tabelle 4: ANCOVA-Tabelle VAS Ruhe

Im Diagramm deuten sich gegensätzliche Effekte an. Bei der Alkoholgruppe führt Dextromethorphan zunächst zu einer Zunahme des Gefühls der Ruhe, dann zu einem raschen Abfall in Richtung Ausgangswert, bei der Kontrollgruppe genau entgegengesetzt erst zu einer Abnahme des Ruhegefühls und dann im Verlauf wieder zu einer Rückkehr in Richtung Ausgangswert. Weder die Auswertung der Maxima noch die der Minima führt zu eindeutig signifikanten Ergebnissen, allerdings deutet sich bei der Analyse der Minima, die hier sinnvoller erscheint, ein Substanz-Effekt an ( $p = 0,064$ ), d.h. ein beinahe signifikanter Unterschied im Reaktionsverlauf zwischen Dextromethorphan und Placebo.

## 1.4 Item „Niedergeschlagenheit“

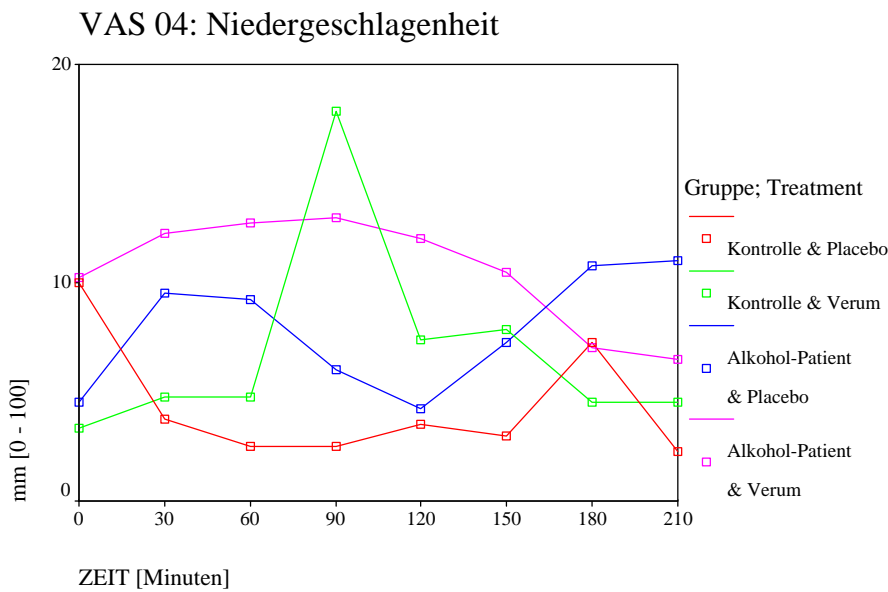


Diagramm 4: Profillinien VAS Niedergeschlagenheit

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: VA04\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	9609,972 <sup>a</sup>	8	1201,247	1,590	,143
Intercept	17867,058	1	17867,058	23,652	,000
VA04_1	1502,865	1	1502,865	1,989	,163
GRUPPE	72,297	1	72,297	,096	,758
SUBSTANZ	3125,512	1	3125,512	4,137	,046
TESTTAG	3031,015	1	3031,015	4,012	,049
GRUPPE * SUBSTANZ	562,164	1	562,164	,744	,391
GRUPPE * TESTTAG	1737,069	1	1737,069	2,299	,134
SUBSTANZ * TESTTAG	241,226	1	241,226	,319	,574
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	158,777	1	158,777	,210	,648
Fehler	54390,645	72	755,426		
Gesamt	92150,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	64000,617	80			

a. R-Quadrat = ,150 (korrigiertes R-Quadrat = ,056)

Tabelle 5: ANCOVA-Tabelle VAS Niedergeschlagenheit

Beim Item Niedergeschlagenheit finden sich signifikante Unterschiede für Substanz ( $p = 0,046$ ) sowie für den Testtag ( $p = 0,049$ ). Das bedeutet, dass Dextromethorphan bei beiden Gruppen zu einem signifikant stärkeren Gefühl der Niedergeschlagenheit führt als Placebo und dass am ersten Testtag dieses Gefühl signifikant stärker ausgeprägt war als am zweiten.

## 1.5 Item „Hunger“

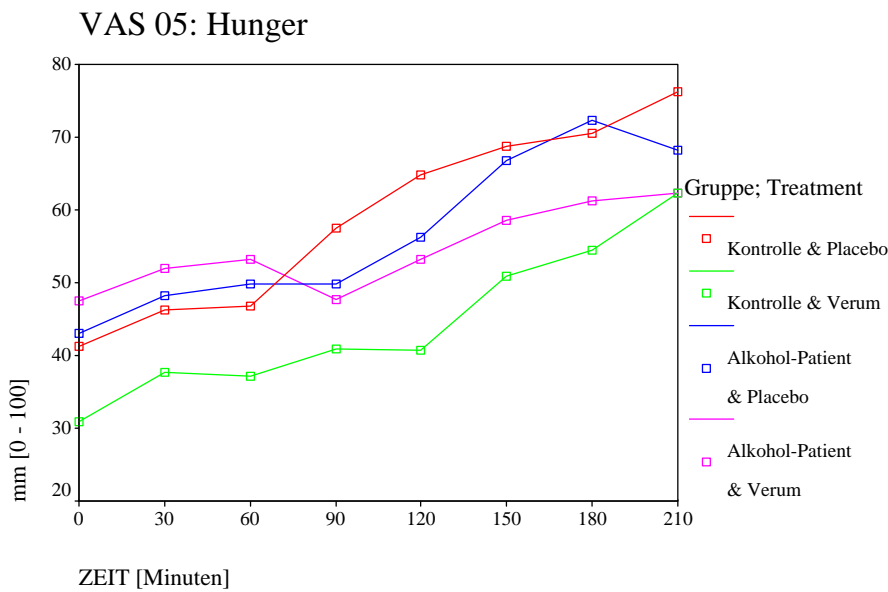


Diagramm 5: Profillinien VAS Hunger

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: VA05\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	24839,708 <sup>a</sup>	8	3104,964	5,627	,000
Intercept	85148,975	1	85148,975	154,300	,000
VA05_1	19609,254	1	19609,254	35,534	,000
GRUPPE	238,005	1	238,005	,431	,513
SUBSTANZ	2299,324	1	2299,324	4,167	,045
TESTTAG	1108,701	1	1108,701	2,009	,161
GRUPPE * SUBSTANZ	560,905	1	560,905	1,016	,317
GRUPPE * TESTTAG	806,578	1	806,578	1,462	,231
SUBSTANZ * TESTTAG	248,867	1	248,867	,451	,504
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	64,091	1	64,091	,116	,734
Fehler	39732,514	72	551,840		
Gesamt	502375,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	64572,222	80			

a. R-Quadrat = ,385 (korrigiertes R-Quadrat = ,316)

Tabelle 6: ANCOVA-Tabelle VAS Hunger

Beim Item Hunger lässt sich anhand des Diagramms eine generelle Zunahme des Hungergefühls beobachten, was angesichts der Nahrungskarenz der Versuchspersonen seit dem Vorabend zu erwarten ist. Die Analyse der Maxima ergibt jedoch einen signifikanten Substanz-Effekt ( $p = 0,045$ ), d.h. das Hungergefühl ist unter Dextromethorphan bei beiden Gruppen signifikant geringer ausgeprägt als unter Placebo.



## 2. Alcohol Sensation Scale (ASS)

### 2.1 Subskala „gastro-intestinal“

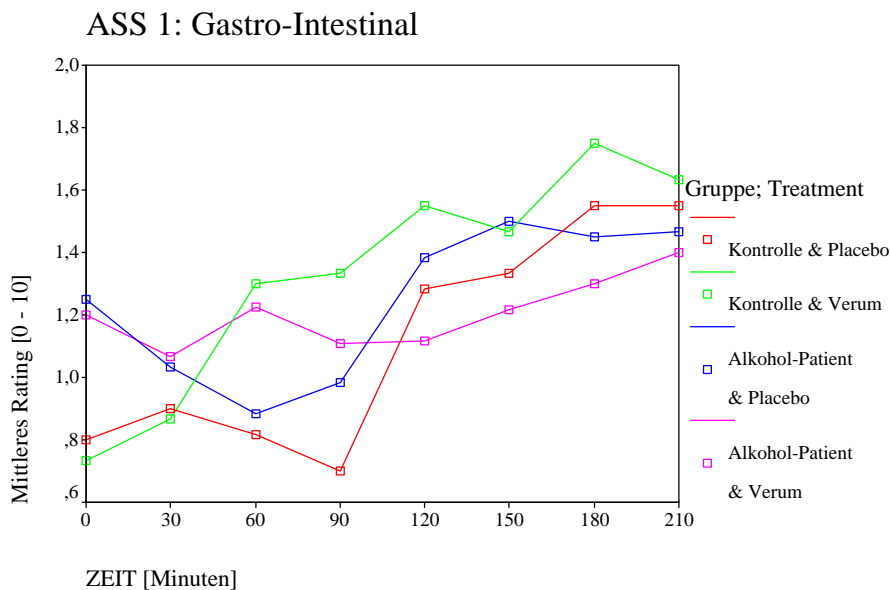


Diagramm 6: Profillinien ASS gastro-intestinal

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ASS1\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	52,227 <sup>a</sup>	8	6,528	4,311	,000
Intercept	64,892	1	64,892	42,851	,000
ASS1_1	35,820	1	35,820	23,653	,000
GRUPPE	6,131	1	6,131	4,049	,048
SUBSTANZ	,765	1	,765	,505	,479
TESTTAG	6,781	1	6,781	4,478	,038
GRUPPE * SUBSTANZ	2,751	1	2,751	1,817	,182
GRUPPE * TESTTAG	,563	1	,563	,372	,544
SUBSTANZ * TESTTAG	2,651	1	2,651	1,751	,190
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	,182	1	,182	,120	,730
Fehler	109,035	72	1,514		
Gesamt	474,028	81			
Korrigierte Gesamtvariation	161,262	80			

a. R-Quadrat = ,324 (korrigiertes R-Quadrat = ,249)

Tabelle 7: ANCOVA-Tabelle ASS gastro-intestinal

Zur Subskala „gastro-intestinal“ werden die Items „Übelkeit“, „Magenknurren“, „Brennen im Magen“ sowie „geblähter Magen“ der ASS zusammengefasst.

Im Diagramm lässt sich ein genereller Aufwärtstrend beobachten. Die Analyse erbringt einen signifikanten Effekt der Gruppe ( $p = 0,048$ ). Die Kontrollgruppe reagiert unter beiden Testsubstanzen signifikant stärker als die Gruppe der Alkoholkranken. Ferner findet sich ein signifikanter Unterschied des Testtags ( $p = 0,038$ ), d.h. die Studienteilnehmer reagierten generell am ersten Testtag stärker als am zweiten.

## 2.2 Subskala „anesthetic“

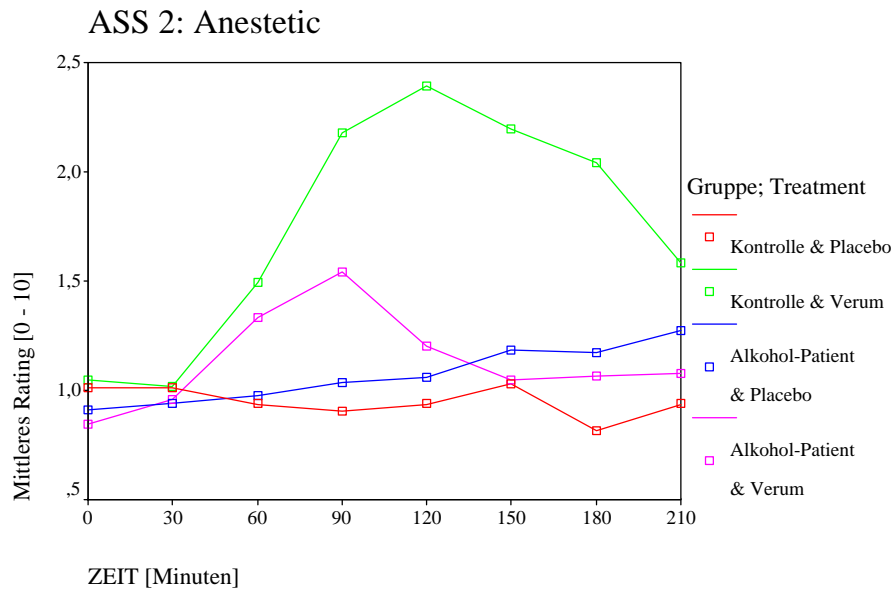


Diagramm 7: Profillinien ASS anesthetic

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: ASS2\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	44,870 <sup>a</sup>	8	5,609	3,592	,001
Intercept	43,900	1	43,900	28,117	,000
ASS2_1	1,417	1	1,417	,907	,344
GRUPPE	2,741	1	2,741	1,755	,189
SUBSTANZ	20,837	1	20,837	13,346	,000
TESTTAG	,106	1	,106	,068	,795
GRUPPE * SUBSTANZ	10,653	1	10,653	6,823	,011
GRUPPE * TESTTAG	2,028	1	2,028	1,299	,258
SUBSTANZ * TESTTAG	1,806	1	1,806	1,157	,286
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	3,733E-02	1	3,733E-02	,024	,878
Fehler	112,417	72	1,561		
Gesamt	448,382	81			
Korrigierte Gesamtvariation	157,287	80			

<sup>a</sup>. R-Quadrat = ,285 (korrigiertes R-Quadrat = ,206)

Tabelle 8: ANCOVA-Tabelle ASS anesthetic

Zur Subskala „anesthetic“ werden die Items „dickere Zunge“, „taubes Gesicht“, „tauber Körper“, „taube Lippen“, „tauber Kopf“, „entspannt“, „träge“, „Arme und Beine schwer“ sowie „schwer“ der ASS zusammengefasst.

Während sich unter Placebobedingungen keine nennenswerten Veränderungen ergeben, kommt es unter Dextromethorphan zu einer höchst signifikanten Zunahme der Werte ( $p < 0,001$ , Effekt der Substanz). Diese Zunahme ist bei der Kontrollgruppe deutlich stärker ausgeprägt als bei der Gruppe der Alkoholabhängigen (signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz,  $p = 0,011$ ).

## 2.3 Subskala „central stimulant“

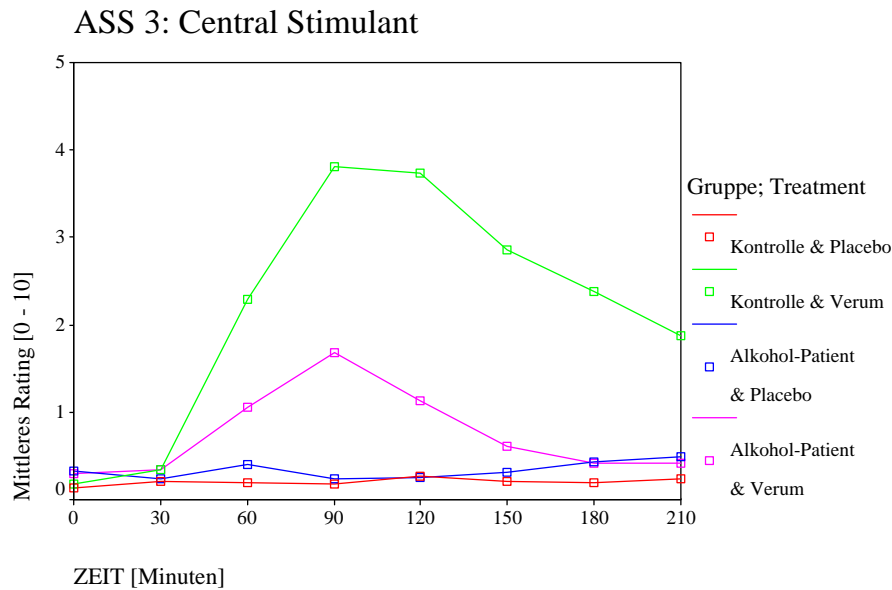


Diagramm 8: Profillinien ASS central stimulant

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: ASS3\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	185,722 <sup>a</sup>	8	23,215	9,297	,000
Intercept	169,341	1	169,341	67,816	,000
ASS3_1	9,674	1	9,674	3,874	,053
GRUPPE	26,221	1	26,221	10,501	,002
SUBSTANZ	114,679	1	114,679	45,925	,000
TESTTAG	,162	1	,162	,065	,800
GRUPPE * SUBSTANZ	30,936	1	30,936	12,389	,001
GRUPPE * TESTTAG	5,488E-02	1	5,488E-02	,022	,883
SUBSTANZ * TESTTAG	,250	1	,250	,100	,753
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	1,653E-02	1	1,653E-02	,007	,935
Fehler	179,788	72	2,497		
Gesamt	647,938	81			
Korrigierte Gesamtvariation	365,511	80			

<sup>a</sup>. R-Quadrat = ,508 (korrigiertes R-Quadrat = ,453)

Tabelle 9: ANCOVA-Tabelle ASS central stimulant

Zur Subskala „central stimulant“ werden die Items „duselig“, „schwindelig“, „benommen“ und „Summen und Brummen“ der ASS zusammengefasst.

Hier ergeben sich signifikante Effekte der Gruppe ( $p = 0,002$ ), der Substanz ( $p < 0,001$ ) sowie der Interaktion zwischen diesen ( $p = 0,001$ ). Das heißt, dass Dextromethorphan im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Anstieg der empfundenen zentral stimulierenden Effekte führt, welcher bei der Kontrollgruppe deutlich stärker ausgeprägt ist. Der Haupteffekt der Gruppe geht letztlich auf die Interaktion zwischen Gruppe und Substanz zurück.

## 2.4 Subskala „impaired function“

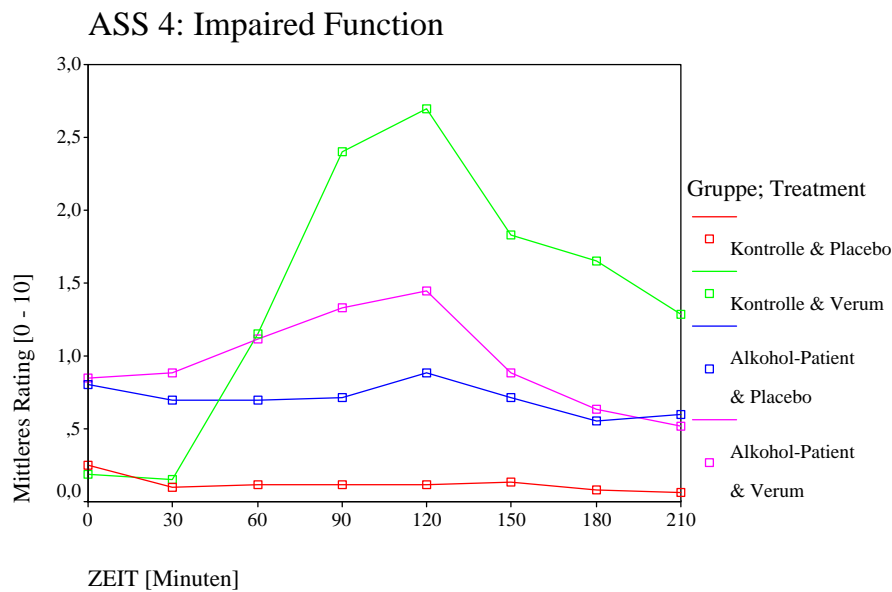


Diagramm 9: Profillinien ASS impaired function

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ASS4\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	150,095 <sup>a</sup>	8	18,762	7,682	,000
Intercept	48,526	1	48,526	19,868	,000
ASS4_1	52,587	1	52,587	21,530	,000
GRUPPE	10,887	1	10,887	4,458	,038
SUBSTANZ	68,578	1	68,578	28,078	,000
TESTTAG	,731	1	,731	,299	,586
GRUPPE * SUBSTANZ	15,053	1	15,053	6,163	,015
GRUPPE * TESTTAG	,961	1	,961	,393	,532
SUBSTANZ * TESTTAG	,264	1	,264	,108	,743
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	8,243E-02	1	8,243E-02	,034	,855
Fehler	175,856	72	2,442		
Gesamt	515,778	81			
Korrigierte Gesamtvariation	325,951	80			

a. R-Quadrat = ,460 (korrigiertes R-Quadrat = ,401)

Tabelle 10: ANCOVA-Tabelle ASS impaired function

Zur Subskala „impaired function“ werden die Items „Schreibschwierigkeiten“, „eingeschränkte Wahrnehmung beim Sehen“ und „Probleme beim Denken“ der ASS zusammengefasst.

Es findet sich hierbei ein signifikanter Anstieg der subjektiven Funktionseinschränkungen unter Dextromethorphan in beiden Gruppen (Effekt der Substanz,  $p < 0,001$ ). Ferner gibt es eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz ( $p = 0,015$ ), d.h. ein signifikant höherer Anstieg bei der Kontrollgruppe. Der Haupteffekt der Gruppe ( $p = 0,038$ ) geht hier auch wieder auf die Interaktion zurück.

## 2.5 Subskala „warmth/glow“

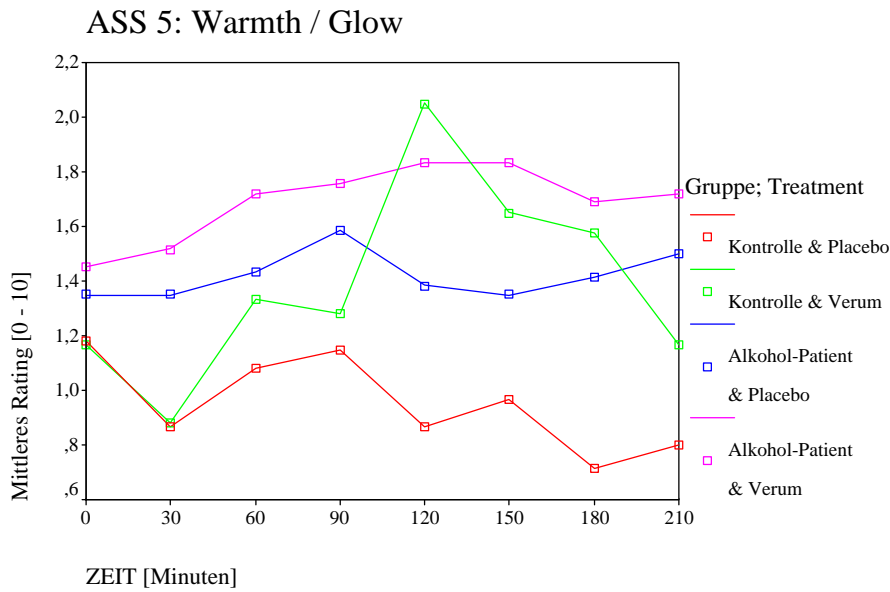


Diagramm 10: Profillinien ASS warmth/glow

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ASS5\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	89,761 <sup>a</sup>	8	11,220	5,442	,000
Intercept	46,495	1	46,495	22,550	,000
ASS5_1	51,510	1	51,510	24,982	,000
GRUPPE	3,609E-02	1	3,609E-02	,018	,895
SUBSTANZ	10,268	1	10,268	4,980	,029
TESTTAG	1,850	1	1,850	,897	,347
GRUPPE * SUBSTANZ	4,334	1	4,334	2,102	,151
GRUPPE * TESTTAG	,551	1	,551	,267	,607
SUBSTANZ * TESTTAG	,245	1	,245	,119	,731
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	,181	1	,181	,088	,768
Fehler	148,456	72	2,062		
Gesamt	564,889	81			
Korrigierte Gesamtvariation	238,217	80			

a. R-Quadrat = ,377 (korrigiertes R-Quadrat = ,308)

Tabelle 11: ANCOVA-Tabelle ASS warmth/glow

Zur Subskala „warmth/glow“ werden die Items „warm“, „Gesichtsröte“ und „warme Wangen“ der ASS zusammengefasst.

Es findet sich ein signifikanter Haupteffekt der Substanz ( $p = 0,029$ ), d.h. eine signifikante Zunahme der Werte unter Dextromethorphan. Das Liniendiagramm lässt eigentlich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz erwarten, also eine stärker ausgeprägte Reaktion der Kontrollgruppe, dies ist aber nicht der Fall.

## 2.6 Subskala „dynamic peripheral“

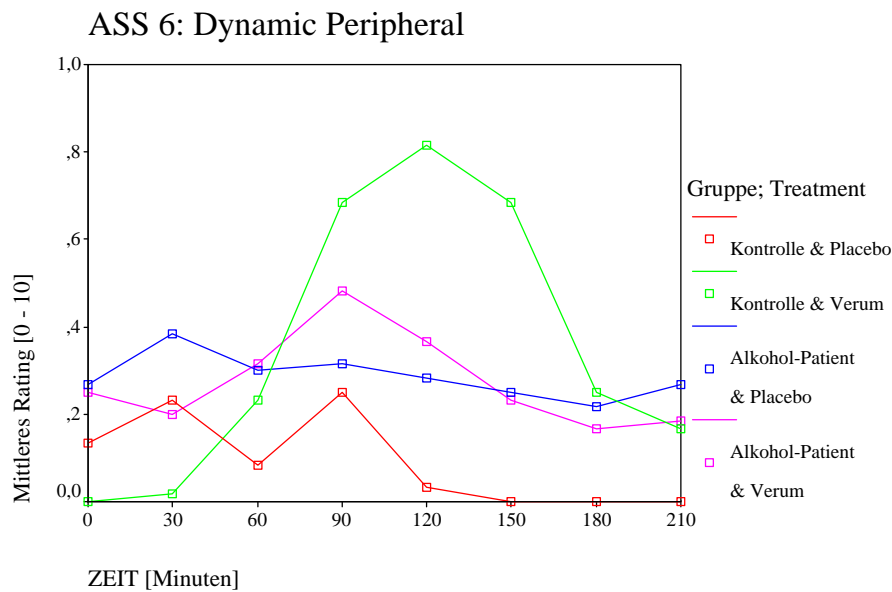


Diagramm 11: Profillinien ASS dynamic peripheral

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ASS6\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	21,611 <sup>a</sup>	8	2,701	2,413	,023
Intercept	16,222	1	16,222	14,493	,000
ASS6_1	10,529	1	10,529	9,407	,003
GRUPPE	3,241	1	3,241	2,896	,093
SUBSTANZ	5,782	1	5,782	5,166	,026
TESTTAG	3,859E-02	1	3,859E-02	,034	,853
GRUPPE * SUBSTANZ	5,130	1	5,130	4,583	,036
GRUPPE * TESTTAG	,100	1	,100	,090	,766
SUBSTANZ * TESTTAG	,444	1	,444	,396	,531
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	1,338	1	1,338	1,195	,278
Fehler	80,589	72	1,119		
Gesamt	136,444	81			
Korrigierte Gesamtvariation	102,200	80			

a. R-Quadrat = ,211 (korrigiertes R-Quadrat = ,124)

Tabelle 12: ANCOVA-Tabelle ASS dynamic peripheral

Zur Subskala „dynamic peripheral“ werden die Items „Veränderung des Atmens“, „veränderter Herzschlag“ und „Hitzewallungen“ der ASS zusammengefasst.

Wie anhand des Diagramms zu erwarten, zeigt sich hier ein signifikanter Effekt der Substanz ( $p = 0,026$ ) sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz. Das bedeutet, Dextromethorphan führt zu einem Anstieg dieser Werte, welcher bei der Kontrollgruppe deutlich stärker ausgeprägt ist.

## 2.7 Subskala „other“

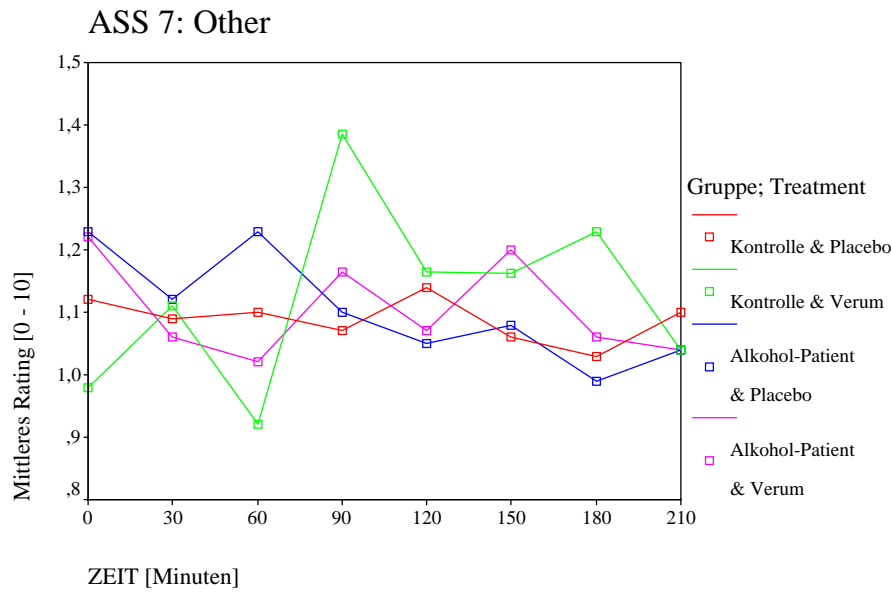


Diagramm 12: Profillinien ASS other

Nur der Vollständigkeit halber wird hier das Liniendiagramm aufgeführt. Auf die Darstellung der ANCOVA-Tabelle sowie der deskriptiven Statistik wird hier verzichtet, da selbst im Falle von signifikanten Effekten diese in keinsten Weise verwertbar wären. Unter dieser Subskala werden nämlich jene unterschiedlichen Effekte zusammengefasst, die keiner der anderen Subskalen der ASS zuzuordnen sind („stark“, „Prickeln“, kalte Hände“, „Dröhnen im Kopf“ und „Klingeln in den Ohren“). Wie zu erwarten erbringt weder die Analyse der Maxima noch die der Minima irgendwelche signifikanten Ergebnisse.

### 3. Addiction Research Center Inventory (ARCI)

#### 3.1 Skala „Benzedrine Group“

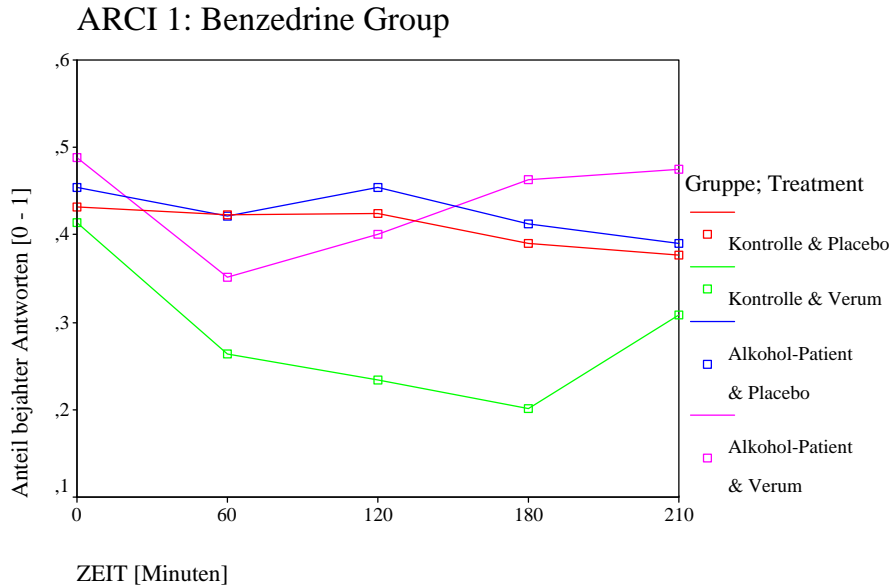


Diagramm 13: Profillinien ARCI Benzedrine Group

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: ARC1\_K

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	2,030 <sup>a</sup>	8	,254	10,854	,000
Intercept	3,392E-02	1	3,392E-02	1,451	,232
ARC1_1	1,207	1	1,207	51,628	,000
GRUPPE	4,310E-02	1	4,310E-02	1,844	,179
SUBSTANZ	,299	1	,299	12,783	,001
TESTTAG	3,457E-02	1	3,457E-02	1,479	,228
GRUPPE * SUBSTANZ	4,300E-02	1	4,300E-02	1,840	,179
GRUPPE * TESTTAG	2,835E-02	1	2,835E-02	1,213	,275
SUBSTANZ * TESTTAG	1,502E-02	1	1,502E-02	,643	,426
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	5,722E-02	1	5,722E-02	2,448	,122
Fehler	1,613	69	2,337E-02		
Gesamt	10,315	78			
Korrigierte Gesamtvariation	3,643	77			

a. R-Quadrat = ,557 (korrigiertes R-Quadrat = ,506)

Tabelle 13: ANCOVA-Tabelle ARCI Benzedrine Group

Unter dieser Skala werden Items des ARCI zusammengefasst, die eine stimulierende Wirkung beschreiben. Sie beinhaltet folgende Items, die mit „richtig“ oder „falsch“ beantwortet werden können: „Es ist eher so, dass ich mich klar als verträumt fühle.“ „Meine Gedanken kommen leichter als sonst.“ „Ich bin in der richtigen Stimmung, um über meine Gefühle zu sprechen.“ „Es fällt mir heute sehr leicht, diese Fragen zu beantworten.“ „Ich scheine mich klarer als sonst erinnern zu können.“ „Ich fühle mich, als ob ich stundenlang schreiben könnte.“ „Ich



kann im Körper ein Kribbeln verspüren.“ „Meine Bewegungen scheinen schneller als sonst zu sein.“ „Ich kann mich besser kontrollieren als gewöhnlich.“ und die umgepolten Werte folgender Items: „Andere haben möglicherweise das Gefühl, dass ich etwas langweilig bin.“ „Meine Bewegungen scheinen langsamer als gewöhnlich zu sein.“ „Es fällt mir schwer, mich auf eine Aufgabe oder eine Arbeit zu konzentrieren.“ „Ich habe im Moment keine Lust, etwas zu lesen.“

Zu den Diagrammen beim ARCI ist anzumerken, dass auf der y-Achse die niedrigen Werte für „nein“ bzw. „falsch“ stehen und in Richtung der höheren Werte zu „ja“ bzw. „richtig“ gehen. Somit bedeutet eine ansteigende Kurve auch zunehmende Bejahung und somit Zunahme der Werte. Es zeigt sich in der Auswertung ein hochsignifikanter Effekt der Substanz ( $p = 0,001$ ), d.h. eine signifikante Abnahme der Werte unter Dextromethorphan in der Kontrollgruppe, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen lässt.

### 3.2 Skala „Lysergic acid Dyethylamide Scale“

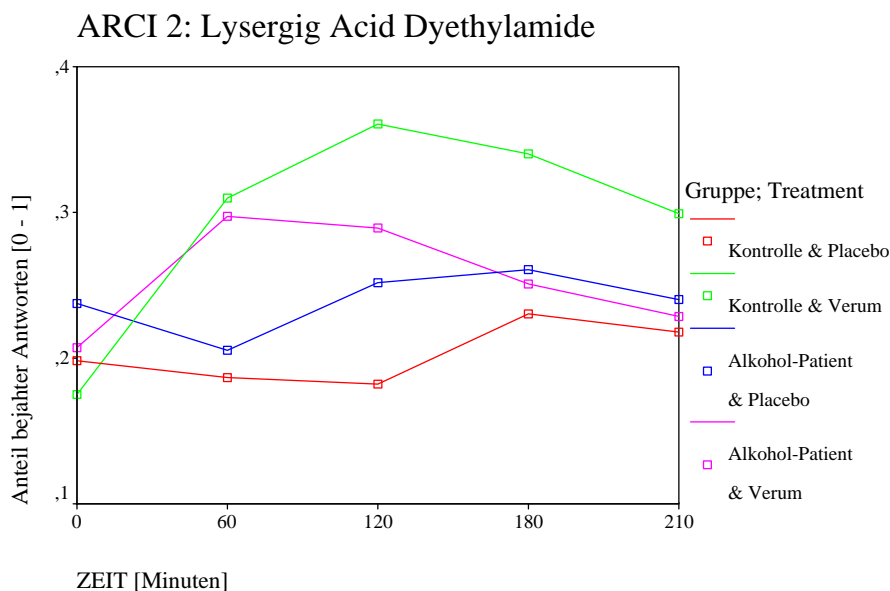


Diagramm 14: Profillinien ARCI Lysergic acid Dyethylamide Scale

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ARC2\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	,838 <sup>a</sup>	8	,105	4,046	,001
Intercept	,634	1	,634	24,493	,000
ARC2_1	,298	1	,298	11,488	,001
GRUPPE	1,654E-02	1	1,654E-02	,638	,427
SUBSTANZ	,327	1	,327	12,607	,001
TESTTAG	4,277E-03	1	4,277E-03	,165	,686
GRUPPE * SUBSTANZ	7,733E-02	1	7,733E-02	2,986	,089
GRUPPE * TESTTAG	1,348E-02	1	1,348E-02	,521	,473
SUBSTANZ * TESTTAG	3,917E-02	1	3,917E-02	1,512	,223
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	8,276E-02	1	8,276E-02	3,195	,078
Fehler	1,761	68	2,590E-02		
Gesamt	11,202	77			
Korrigierte Gesamtvariation	2,600	76			

a. R-Quadrat = ,322 (korrigiertes R-Quadrat = ,243)

Tabelle 14 : ANCOVA - Tabelle ARCI Lysercig acid Dyethylamide Scale

Unter dieser Skala werden Items des ARCI zusammengefasst, die LSD-artige Wirkungen, nämlich Dysphorie und psychotomimetische Effekte beschreiben. Hierzu zählen folgende Items: „Ich kann im Körper ein Kribbeln verspüren.“ „Ich fühle mich komisch.“ „Ich schein mehr Zeit auf die einzelnen Fragen zu verwenden als ich eigentlich sollte.“ „Meine Hände sind ungeschickt.“ „Es fällt mir auf, dass mir die Hände zittern, wenn ich schreiben will.“ „Ich habe ein unangenehmes Gefühl in der Magengrube.“ „Ich bemerke zunehmend eine gesteigerte Körperwahrnehmung.“ „Ich fühle mich ängstlich und verstört.“ „Meine Muskeln fühlen sich ungewöhnlich schwach an.“ „Ich bin mehrmals von Erregungen durchzuckt worden, seit ich diesen Fragebogen begonnen habe.“ sowie die umgepolten Werte der Items: „Ich fühle mich benommen.“ „Ich wäre fortwährend ein glücklicher Mensch, wenn ich mich immer so wie jetzt fühlen würde.“ „Ich fühle mich sehr geduldig.“ „Meine Bewegungen sind frei, entspannt und angenehm.“

Wie man anhand des Diagramms sehen kann, kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Werte unter der Testsubstanz Dextromethorphan (Haupteffekt der Substanz,  $p = 0,001$ ). Diese ist bei der Kontrollgruppe deutlich stärker ausgeprägt als bei der Gruppe der Alkoholabhängigen, allerdings nicht signifikant. Hier deutet sich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz allenfalls an ( $p = 0,089$ ).

### 3.3 Skala „Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol-Group“

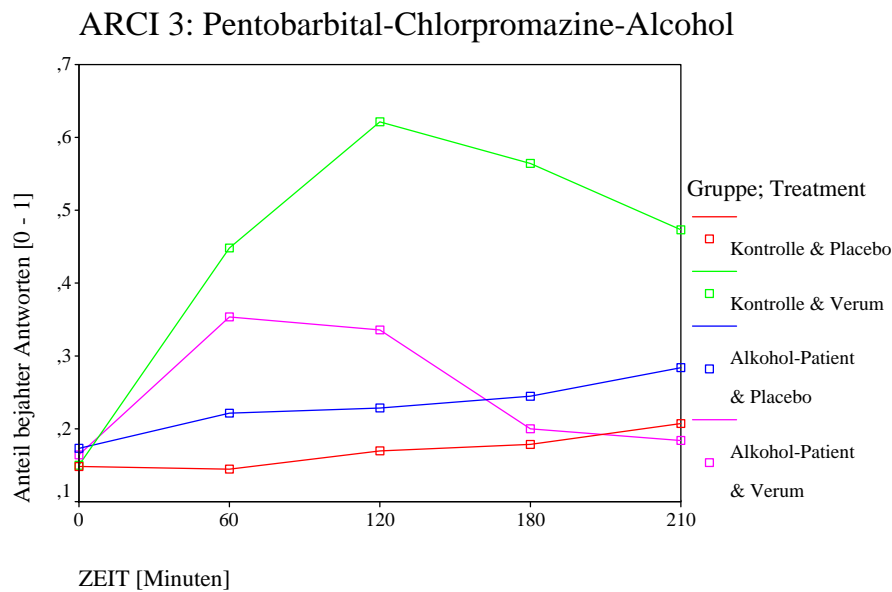


Diagramm 15: Profillinien ARCI Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: ARC3\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	2,670 <sup>a</sup>	8	,334	6,190	,000
Intercept	2,707	1	2,707	50,220	,000
ARC3_1	,284	1	,284	5,274	,025
GRUPPE	,234	1	,234	4,334	,041
SUBSTANZ	1,361	1	1,361	25,238	,000
TESTTAG	,124	1	,124	2,296	,134
GRUPPE * SUBSTANZ	,519	1	,519	9,620	,003
GRUPPE * TESTTAG	7,970E-04	1	7,970E-04	,015	,904
SUBSTANZ * TESTTAG	1,272E-02	1	1,272E-02	,236	,629
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	,105	1	,105	1,957	,166
Fehler	3,828	71	5,391E-02		
Gesamt	19,867	80			
Korrigierte Gesamtvariation	6,497	79			

a. R-Quadrat = ,411 (korrigiertes R-Quadrat = ,345)

Tabelle 15: ANCOVA-Tabelle ARCI Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol-Group

Unter dieser Skala werden Items des ARCI zusammengefasst, die sedierende Effekte beschreiben: „Ich spreche verwaschener.“ „Ich bin weniger aktiv als sonst.“ „Ich habe das Gefühl, dass ich mich nur schleppend und nicht zügig bewege.“ „Ich fühle mich schlaff.“ „Mein Kopf ist schwer.“ „Ich möchte lieber andere Menschen meiden, obwohl ich normalerweise nicht so bin.“ „Mir ist schwindelig.“ „Es erscheint mir nicht so einfach wie normalerweise, mich zu bewegen.“ „Ich bin launischer.“ „Andere haben möglicherweise das Gefühl, dass ich etwas langweilig bin.“ „Ich fühle mich benommen.“ und die umgepolten Werte der Items: „Ich bin voller Energie.“ „Es ist eher so, dass ich mich klar als verträumt

fühle.“ „Ich fühle mich eher angeregt als verträumt.“ „Ich bin mehrmals von Erregungen durchzuckt worden, seit ich diesen Fragebogen begonnen habe.“

Auch hier ist eine Zunahme der Werte unter Dextromethorphan zu beobachten, die hochsignifikant ist (Effekt der Substanz,  $p < 0,001$ ). Der Anstieg ist bei den Kontrollpersonen signifikant stärker ausgeprägt als bei den Patienten (Interaktion Gruppe und Substanz,  $p = 0,003$ ). Darauf geht im Wesentlichen auch der signifikante Effekt der Gruppe ( $p = 0,041$ ) zurück.

### 3.4 Skala „Morphine-Benzedrine-Group“

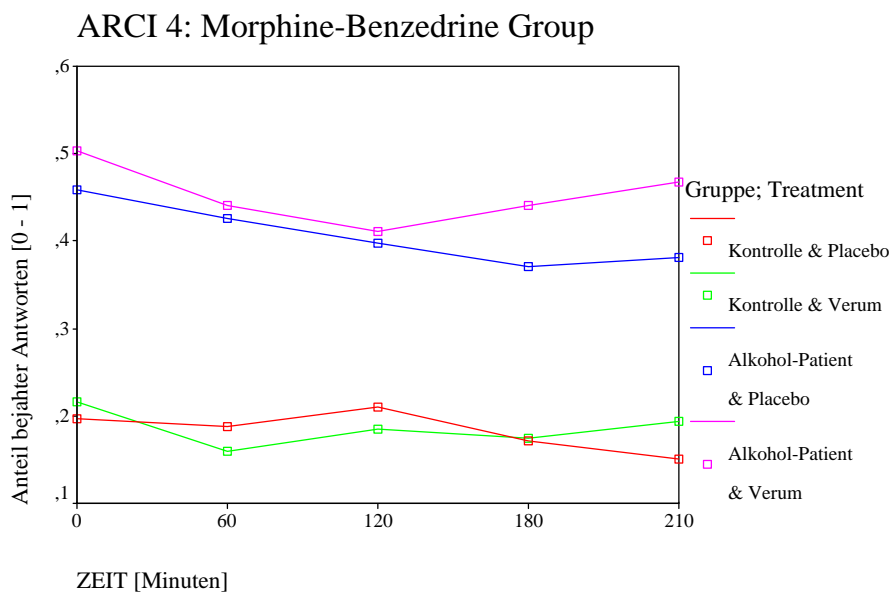


Diagramm 16: Profillinien ARCI Morphine-Benzedrine Group

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ARC4\_K

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	3,650 <sup>a</sup>	8	,456	20,198	,000
Intercept	1,651E-02	1	1,651E-02	,731	,396
ARC4_1	2,197	1	2,197	97,275	,000
GRUPPE	1,100E-02	1	1,100E-02	,487	,488
SUBSTANZ	2,305E-02	1	2,305E-02	1,020	,316
TESTTAG	3,701E-03	1	3,701E-03	,164	,687
GRUPPE * SUBSTANZ	9,470E-03	1	9,470E-03	,419	,519
GRUPPE * TESTTAG	1,119E-03	1	1,119E-03	,050	,824
SUBSTANZ * TESTTAG	2,665E-04	1	2,665E-04	,012	,914
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	3,019E-04	1	3,019E-04	,013	,908
Fehler	1,559	69	2,259E-02		
Gesamt	9,388	78			
Korrigierte Gesamtvariation	5,209	77			

a. R-Quadrat = ,701 (korrigiertes R-Quadrat = ,666)

Tabelle 16: ANCOVA-Tabelle ARCI Morphine-Benzedrine-Group

Unter dieser Skala werden Items des ARCI zusammengefasst, die euphorisierende Effekte beschreiben: „Beim Sprechen mache ich es mir heute so einfach wie möglich.“ „Die Dinge um mich herum scheinen angenehmer als sonst zu sein.“ „Ich habe ein gutes Gefühl im Bauch.“ „Ich fürchte, dass die Zufriedenheit, die ich jetzt habe, wieder verschwindet.“ „Ich fühle mich in vollständiger Harmonie mit der Welt und meinen Mitmenschen.“ „Ich habe volles Verständnis für andere, wenn ich in dieser Stimmung bin.“ „Ich wäre fortwährend ein glücklicher Mensch, wenn ich mich immer so wie jetzt fühlen würde.“ „Ich fühle mich so gut, dass ich sicher bin, dass man es mir anmerkt.“ „Ich fühle mich, als ob mir gerade etwas angenehmes widerfahren wäre.“ „Es ist eher so, dass ich mich klar als verträumt fühle.“ „Ich habe das Gefühl, als ob ich bei anderen heute besser ankäme.“ „Ich fühle eine angenehme Leere.“ „Meine Gedanken kommen leichter als sonst.“ „Ich fühle mich weniger entmutigt als gewöhnlich.“ „Ich bin in der richtigen Stimmung, um über meine Gefühle zu sprechen.“

Wie man anhand des Diagramms erkennen kann, kommt es insgesamt eher zu einer leichten Abnahme der subjektiv empfundenen Euphorie unter beiden Substanzen, allerdings gegen Ende hin stärker unter Placebo. Dies verhält sich in beiden Gruppen ähnlich, das Durchschnittsniveau liegt allerdings bei den Patienten deutlich höher als bei der Kontrollgruppe. Die Auswertung erbringt jedoch keine signifikanten Ergebnisse.

### 3.5 Skala „Amphetamine-Scale“

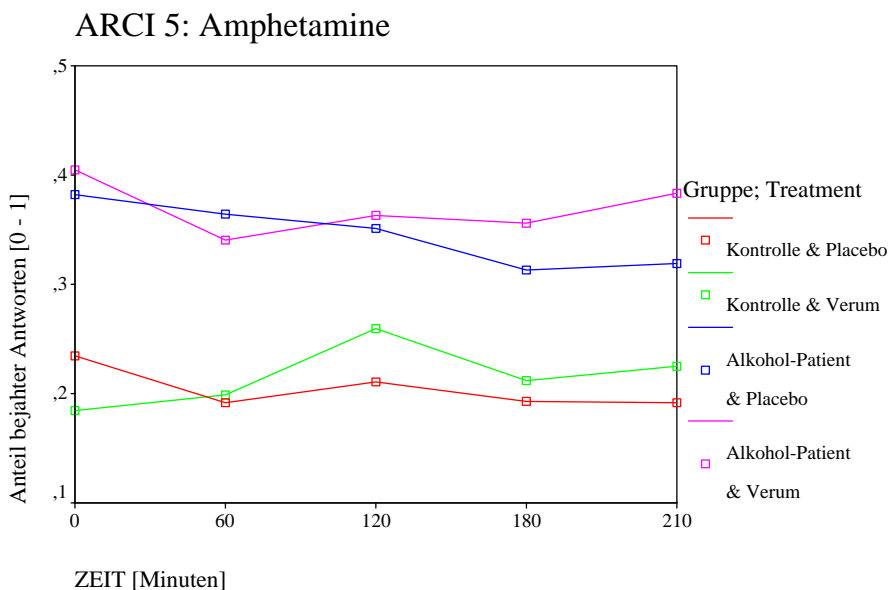


Diagramm 17: Profillinien ARCI Amphetamine-Scale

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: ARC5\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	2,088 <sup>a</sup>	8	,261	14,546	,000
Intercept	,261	1	,261	14,532	,000
ARC5_1	1,198	1	1,198	66,774	,000
GRUPPE	1,666E-03	1	1,666E-03	,093	,761
SUBSTANZ	6,596E-02	1	6,596E-02	3,676	,059
TESTTAG	6,304E-04	1	6,304E-04	,035	,852
GRUPPE * SUBSTANZ	2,753E-02	1	2,753E-02	1,535	,220
GRUPPE * TESTTAG	6,709E-03	1	6,709E-03	,374	,543
SUBSTANZ * TESTTAG	1,444E-02	1	1,444E-02	,805	,373
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	3,426E-02	1	3,426E-02	1,910	,171
Fehler	1,256	70	1,794E-02		
Gesamt	13,178	79			
Korrigierte Gesamtvariation	3,344	78			

a. R-Quadrat = ,624 (korrigiertes R-Quadrat = ,581)

Tabelle 17: ANCOVA-Tabelle ARCI Amphetamine-Skala

Unter diese Skala werden Items des ARCI zusammengefasst, die amphetamin-artige, also eher aufputschende Effekte beschreiben: „Ich habe das Gefühl, als ob ich bei anderen heute besser ankäme.“ „Ich fühle eine angenehme Leere.“ „Meine Gedanken kommen leichter als sonst.“ „Ich fühle mich weniger entmutigt als gewöhnlich.“ „Ich fühle mich eher angeregt als verträumt.“ „Es fällt mir heute sehr leicht, diese Fragen zu beantworten.“ „Ich scheine mich klarer als sonst erinnern zu können.“ „Ich fühle mich, als ob ich stundenlang schreiben könnte.“ „Ich fühle mich sehr geduldig.“ „Ich kann im Körper ein Kribbeln verspüren.“ „Ich fühle mich komisch.“

Hier lässt sich anhand des Diagramms eine leichte Zunahme der Werte bei den gesunden Probanden erkennen, wohingegen die Werte bei den Alkoholikern weitgehend unverändert bleiben. In der statistischen Auswertung findet sich ein beinahe signifikanter Effekt der Substanz ( $p = 0,059$ ), allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auch hier liegt das Durchschnittsniveau der Werte bei den Patienten höher als bei den Kontrollpersonen.

## 4. Profile of Mood States (POMS)

### 4.1 Subskala Niedergeschlagenheit

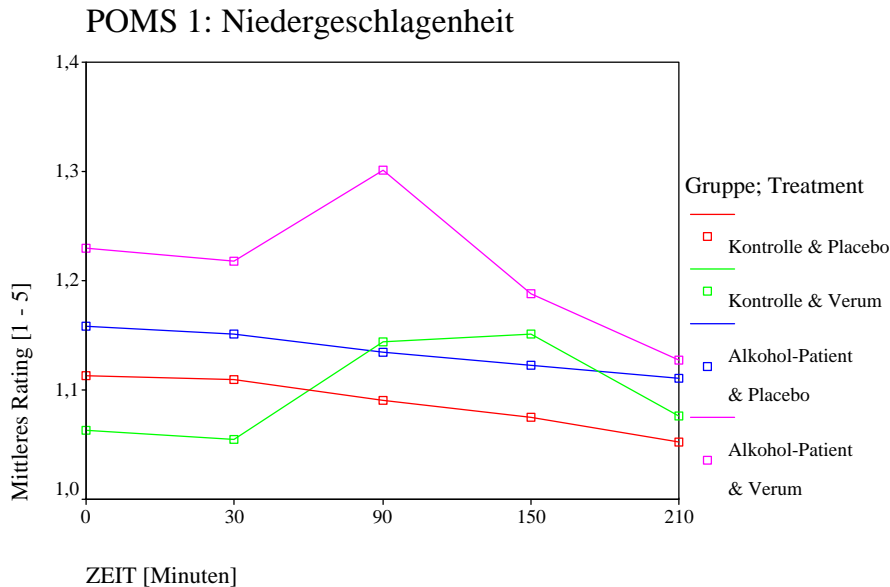


Diagramm 18: Profillinien POMS Niedergeschlagenheit

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: POM1\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	5,713 <sup>a</sup>	8	,714	12,024	,000
Intercept	2,634E-02	1	2,634E-02	,444	,508
POM1_1	4,815	1	4,815	81,078	,000
GRUPPE	2,817E-04	1	2,817E-04	,005	,945
SUBSTANZ	,302	1	,302	5,079	,028
TESTTAG	2,812E-03	1	2,812E-03	,047	,828
GRUPPE * SUBSTANZ	1,981E-03	1	1,981E-03	,033	,856
GRUPPE * TESTTAG	9,445E-02	1	9,445E-02	1,590	,212
SUBSTANZ * TESTTAG	9,130E-02	1	9,130E-02	1,537	,220
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	,108	1	,108	1,814	,183
Fehler	3,801	64	5,939E-02		
Gesamt	119,418	73			
Korrigierte Gesamtvariation	9,514	72			

a. R-Quadrat = ,600 (korrigiertes R-Quadrat = ,551)

Tabelle 18: ANCOVA-Tabelle POMS Niedergeschlagenheit

Folgende Items des POMS werden zur Subskala Niedergeschlagenheit zusammengefasst: unglücklich, unsicher, traurig, betrübt, ängstlich, hoffnungslos, entmutigt, neidig, verbittert, schwermütig, verzweifelt, hilflos, minderwertig, erschreckt.

Anhand des Diagramms lässt sich ein deutlicher Anstieg der Werte unter Dextromethorphan bei beiden Gruppen im Gegensatz zu Placebo erkennen. In der statistischen Analyse ergibt sich demzufolge auch ein signifikanter Effekt der Substanz ( $p = 0,028$ ). Hinsichtlich der Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied, auffällig ist allerdings, wie gut anhand des

Diagramms zu sehen, ein im Durchschnitt höher liegendes Niveau der Werte sowie ein schnelleres Absinken der Werte nach dem peak in der Gruppe der alkoholabhängigen Versuchspersonen.

#### 4.2 Subskala Müdigkeit

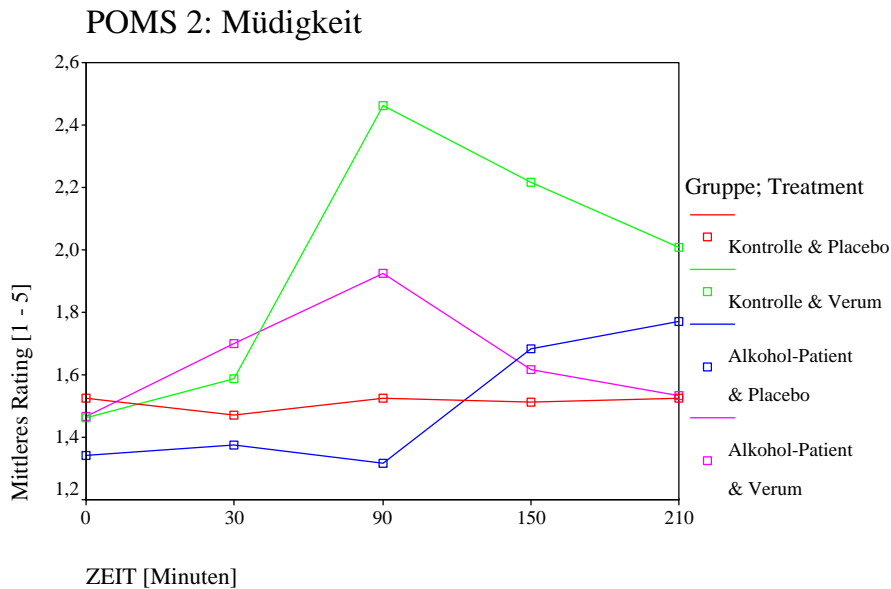


Diagramm 19: Profillinien POMS Müdigkeit

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: POM2\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	30,240 <sup>a</sup>	8	3,780	7,265	,000
Intercept	4,104	1	4,104	7,887	,007
POM2_1	20,288	1	20,288	38,992	,000
GRUPPE	,582	1	,582	1,118	,294
SUBSTANZ	4,546	1	4,546	8,738	,004
TESTTAG	1,329	1	1,329	2,554	,115
GRUPPE * SUBSTANZ	3,178	1	3,178	6,108	,016
GRUPPE * TESTTAG	,623	1	,623	1,198	,278
SUBSTANZ * TESTTAG	1,816E-02	1	1,816E-02	,035	,852
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	4,779E-05	1	4,779E-05	,000	,992
Fehler	33,299	64	,520		
Gesamt	368,051	73			
Korrigierte Gesamtvariation	63,539	72			

a. R-Quadrat = ,476 (korrigiertes R-Quadrat = ,410)

Tabelle 19: ANCOVA-Tabelle POMS Müdigkeit



Zur Subskala Müdigkeit werden folgende Items des POMS zusammengefasst: abgeschlafft, lustlos, müde, erschöpft, träge, ermattet, entkräftet.

Auch hier ist bei beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der Werte unter Dextromethorphan zu erkennen im Gegensatz zu Placebo. Die Analyse ergibt somit auch einen signifikanten Effekt der Substanz ( $p = 0,004$ ). Daneben ergibt sich auch eine signifikante Interaktion zwischen Substanz und Gruppe ( $p = 0,016$ ), d.h. ein signifikant höherer Anstieg der Werte in der Kontrollgruppe. Auffallend ist eine deutliche Zunahme der Werte unter Placebo gegen Ende des Testverlaufs in der Gruppe der alkoholabhängigen Versuchspersonen.

### 4.3 Subskala Tatendrang

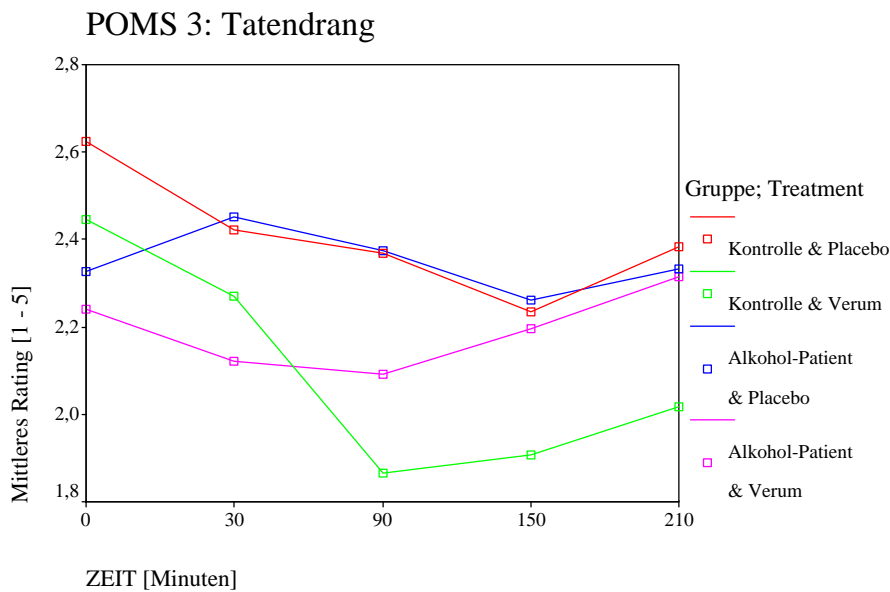


Diagramm 20: Profillinien POMS Tatendrang

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: POM3\_K

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	20,922 <sup>a</sup>	8	2,615	9,107	,000
Intercept	4,156E-02	1	4,156E-02	,145	,705
POM3_1	18,038	1	18,038	62,812	,000
GRUPPE	1,069	1	1,069	3,722	,058
SUBSTANZ	,570	1	,570	1,985	,164
TESTTAG	,308	1	,308	1,071	,305
GRUPPE * SUBSTANZ	,364	1	,364	1,266	,265
GRUPPE * TESTTAG	,536	1	,536	1,866	,177
SUBSTANZ * TESTTAG	4,426E-02	1	4,426E-02	,154	,696
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	9,451E-02	1	9,451E-02	,329	,568
Fehler	18,379	64	,287		
Gesamt	318,306	73			
Korrigierte Gesamtvariation	39,301	72			

a. R-Quadrat = ,532 (korrigiertes R-Quadrat = ,474)

Tabelle 20: ANCOVA-Tabelle POMS Tatendrang

Zur Subskala Tatendrang werden folgende Items des POMS zusammengefasst: lebhaft, aktiv, energisch, fröhlich, munter, schwungvoll, tatkräftig.

Im Diagramm erkennt man einen deutlichen Abfall der Werte unter Dextromethorphan bei beiden Gruppen. Dies lässt eigentlich einen signifikanten Effekt der Substanz erwarten, was aber nicht der Fall ist. Dafür deutet sich für den Faktor Gruppe eine Signifikanz an ( $p = 0,058$ ), was lediglich besagt, dass die beiden Gruppen unterschiedlich reagieren. Auch eine zu erwartende signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz findet sich nicht.

#### 4.4 Subskala Missmut

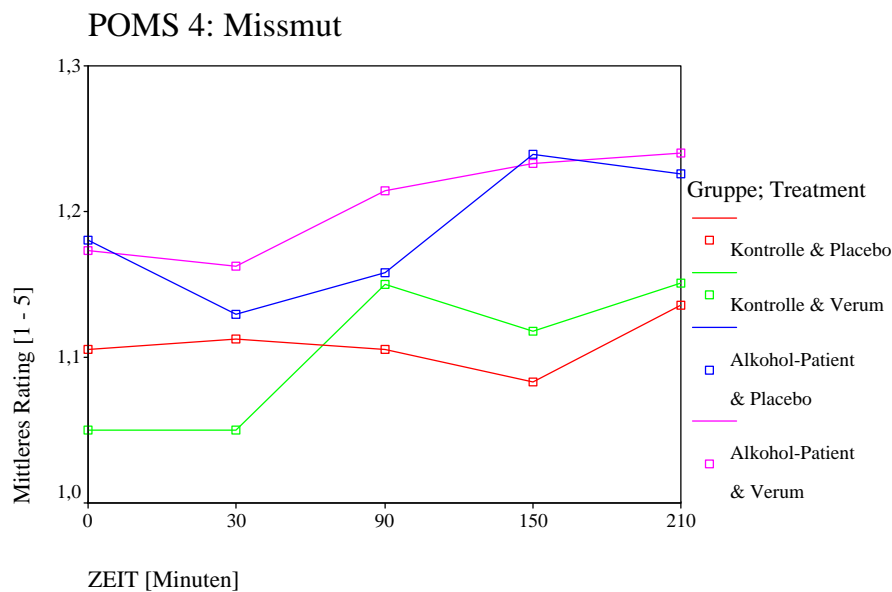


Diagramm 21: Profillinien POMS Missmut

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: POM4\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	11,732 <sup>a</sup>	8	1,466	22,316	,000
Intercept	9,726E-03	1	9,726E-03	,148	,702
POM4_1	11,261	1	11,261	171,367	,000
GRUPPE	9,131E-02	1	9,131E-02	1,389	,243
SUBSTANZ	,144	1	,144	2,195	,143
TESTTAG	,168	1	,168	2,550	,115
GRUPPE * SUBSTANZ	5,577E-02	1	5,577E-02	,849	,360
GRUPPE * TESTTAG	1,267E-03	1	1,267E-03	,019	,890
SUBSTANZ * TESTTAG	,126	1	,126	1,914	,171
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	6,926E-03	1	6,926E-03	,105	,746
Fehler	4,272	65	6,572E-02		
Gesamt	136,306	74			
Korrigierte Gesamtvariation	16,003	73			

a. R-Quadrat = ,733 (korrigiertes R-Quadrat = ,700)

Tabelle 21: ANCOVA-Tabelle POMS Missmut

Zur Subskala Missmut werden folgende Items des POMS zusammengefasst: zornig, gereizt, verdrießlich, überreizt, verärgert, wütend, schlecht gelaunt. Im Diagramm deutet sich ein Anstieg der Werte unter Dextromethorphan vor allem bei der Kontrollgruppe an. Das Niveau der Werte liegt bei den Alkoholabhängigen höher. Allerdings werden in der Auswertung keine signifikanten Ergebnisse erzielt.

## 5. Vitalparameter

### 5.1 Herzfrequenz

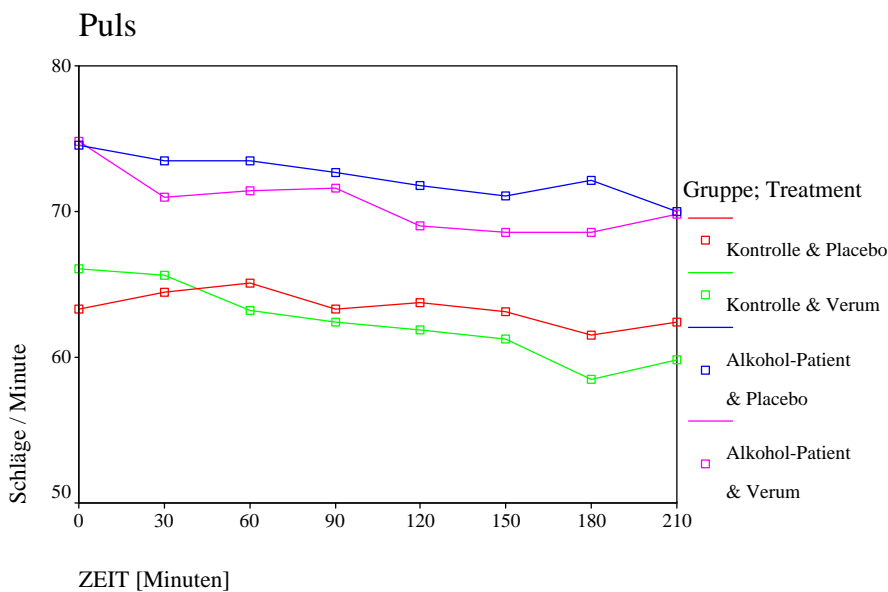


Diagramm 22: Profillinien Herzfrequenz

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: PULS\_K

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	3920,775 <sup>a</sup>	8	490,097	16,899	,000
Intercept	978,659	1	978,659	33,745	,000
PULS_1	2248,072	1	2248,072	77,515	,000
GRUPPE	45,895	1	45,895	1,582	,212
SUBSTANZ	171,953	1	171,953	5,929	,017
TESTTAG	170,039	1	170,039	5,863	,018
GRUPPE * SUBSTANZ	9,400	1	9,400	,324	,571
GRUPPE * TESTTAG	38,710	1	38,710	1,335	,252
SUBSTANZ * TESTTAG	24,479	1	24,479	,844	,361
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	41,129	1	41,129	1,418	,238
Fehler	2088,114	72	29,002		
Gesamt	321104,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	6008,889	80			

a. R-Quadrat = ,652 (korrigiertes R-Quadrat = ,614)

Tabelle 22: ANCOVA-Tabelle Herzfrequenz

Im Diagramm lässt sich ein genereller Abwärtstrend beobachten. Die Herzfrequenz liegt bei der Kontrollgruppe unter beiden Substanzen deutlich niedriger als bei der Gruppe der Alkoholabhängigen. Unter Dextromethorphan liegt die Herzfrequenz bei beiden Gruppen etwas niedriger als unter Placebo. Die Auswertung ergibt hier auch einen signifikanten Effekt der Substanz ( $p = 0,017$ ). Daneben zeigt sich ein signifikanter Effekt des Testtags ( $p = 0,018$ ), d.h. die Herzfrequenz bewegte sich insgesamt bei den Teilnehmern am zweiten Testtag im niedrigeren Bereich als am ersten Testtag.

## 5.2 Blutdruck systolisch

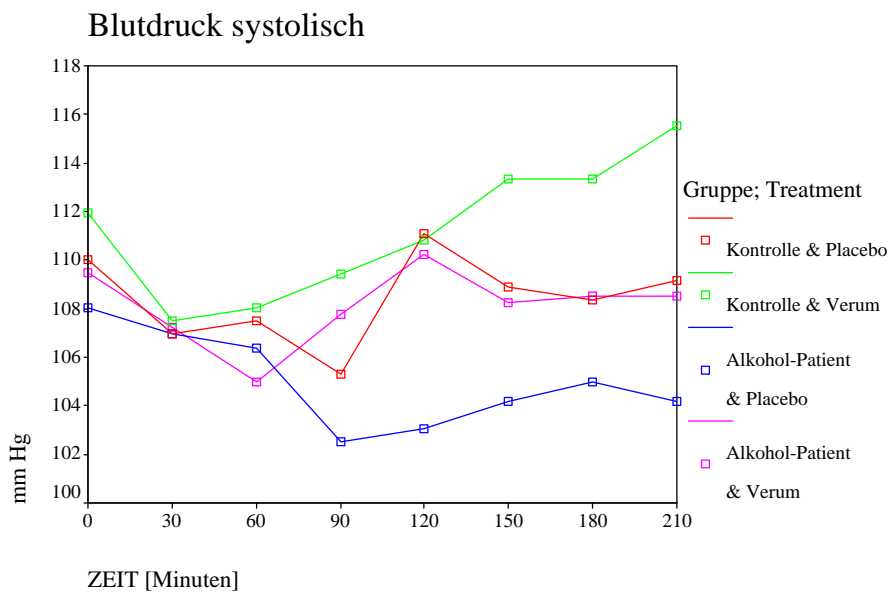


Diagramm 23: Profillinien Blutdruck systolisch

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: RRSY\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	6205,780 <sup>a</sup>	8	775,723	7,123	,000
Intercept	1531,186	1	1531,186	14,060	,000
RRSY_1	4441,139	1	4441,139	40,780	,000
GRUPPE	17,315	1	17,315	,159	,691
SUBSTANZ	589,230	1	589,230	5,411	,023
TESTTAG	435,388	1	435,388	3,998	,049
GRUPPE * SUBSTANZ	6,605E-02	1	6,605E-02	,001	,980
GRUPPE * TESTTAG	35,067	1	35,067	,322	,572
SUBSTANZ * TESTTAG	49,161	1	49,161	,451	,504
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	7,161	1	7,161	,066	,798
Fehler	7841,133	72	108,905		
Gesamt	1125900,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	14046,914	80			

a. R-Quadrat = ,442 (korrigiertes R-Quadrat = ,380)

Tabelle 23: ANCOVA-Tabelle Blutdruck systolisch

Beim systolischen Blutdruck lässt sich anhand des Diagramms schwerlich eine Aussage treffen. Unter Dextromethorphan fällt bei beiden Gruppen ein kurzfristiges Absinken des Wertes und dann deutlicher Anstieg auf. Unter Placebo-Bedingungen finden sich recht schwankende Werte. Die Analyse der Maxima ergibt einen signifikanten Effekt des Substanz ( $p = 0,023$ ), d.h. einen signifikanten Anstieg der Werte unter Dextromethorphan im Vergleich zu Placebo. Ferner findet sich ein signifikanter Effekt des Testtags ( $p = 0,049$ ), die Studienteilnehmer hatten am zweiten Testtag generell einen höheren systolischen Druck als am ersten Tag.

### 5.3 Blutdruck diastolisch

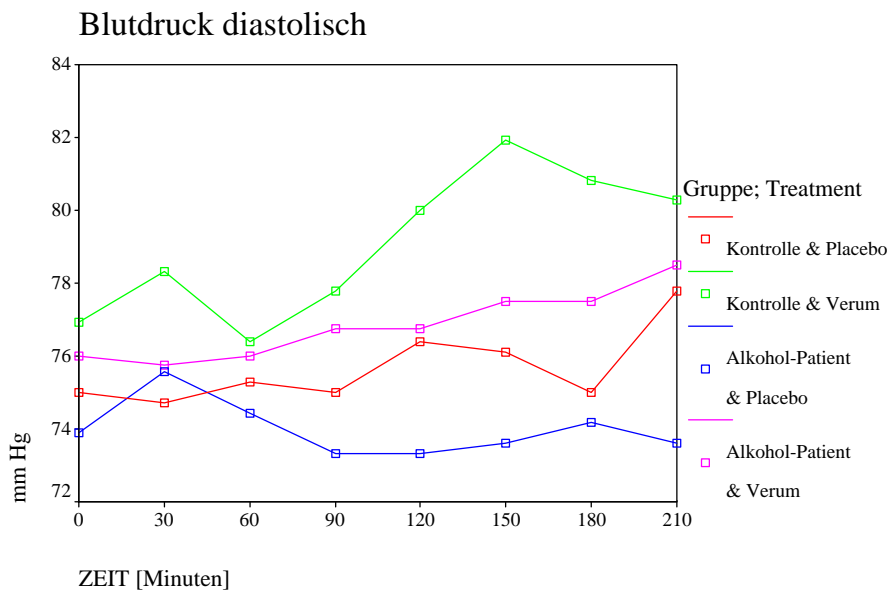


Diagramm 24: Profillinien Blutdruck diastolisch

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: RRD1\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	3033,286 <sup>a</sup>	8	379,161	6,318	,000
Intercept	1249,424	1	1249,424	20,819	,000
RRDI_1	2285,556	1	2285,556	38,083	,000
GRUPPE	8,794	1	8,794	,147	,703
SUBSTANZ	167,367	1	167,367	2,789	,099
TESTTAG	166,143	1	166,143	2,768	,100
GRUPPE * SUBSTANZ	2,548	1	2,548	,042	,837
GRUPPE * TESTTAG	4,364	1	4,364	,073	,788
SUBSTANZ * TESTTAG	57,842	1	57,842	,964	,330
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	14,579	1	14,579	,243	,624
Fehler	4321,035	72	60,014		
Gesamt	560725,000	81			
Korrigierte Gesamtvariation	7354,321	80			

a. R-Quadrat = ,412 (korrigiertes R-Quadrat = ,347)

Tabelle 24: ANCOVA-Tabelle Blutdruck diastolisch

Hinsichtlich der diastolischen Blutdruckwerte fällt im Diagramm insgesamt ein Aufwärtstrend auf, am stärksten ausgeprägt bei der Kontrollgruppe unter Dextromethorphan. Die Analyse der Maxima ergibt allerdings keinerlei signifikante Ergebnisse.

## 6. Hormonelle Parameter

### 6.1 Prolactin

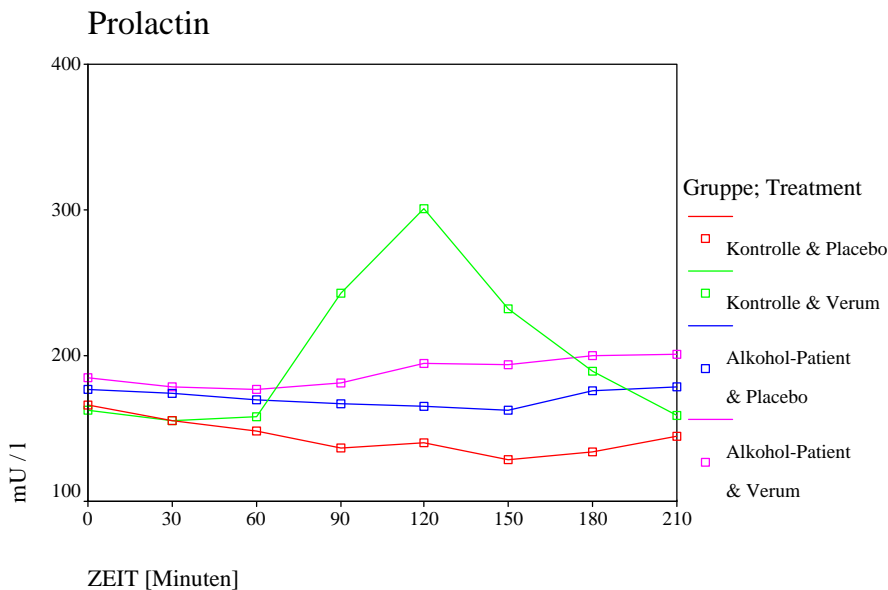


Diagramm 25: Profillinien Prolactin

#### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: PROL\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	1752878,202 <sup>a</sup>	8	219109,78	11,636	,000
Intercept	65316,290	1	65316,290	3,469	,068
PROL_1	1422468,903	1	1422468,9	75,540	,000
GRUPPE	47131,698	1	47131,698	2,503	,119
SUBSTANZ	127740,160	1	127740,16	6,784	,012
TESTTAG	19907,406	1	19907,406	1,057	,308
GRUPPE * SUBSTANZ	102903,772	1	102903,77	5,465	,023
GRUPPE * TESTTAG	12231,660	1	12231,660	,650	,424
SUBSTANZ * TESTTAG	33359,129	1	33359,129	1,772	,188
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	14384,013	1	14384,013	,764	,386
Fehler	1111006,740	59	18830,623		
Gesamt	6322604,000	68			
Korrigierte Gesamtvariation	2863884,941	67			

a. R-Quadrat = ,612 (korrigiertes R-Quadrat = ,559)

Tabelle 25: ANCOVA-Tabelle Prolactin

Im Diagramm lässt sich ein deutlicher Anstieg der Prolactinwerte nur bei der Kontrollgruppe und nur unter Dextromethorphan beobachten. In der Auswertung ergibt sich ein signifikanter Effekt der Substanz ( $p = 0,012$ ) sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Substanz ( $p = 0,023$ ).

## 6.2 Human Growth Hormone (HGH)

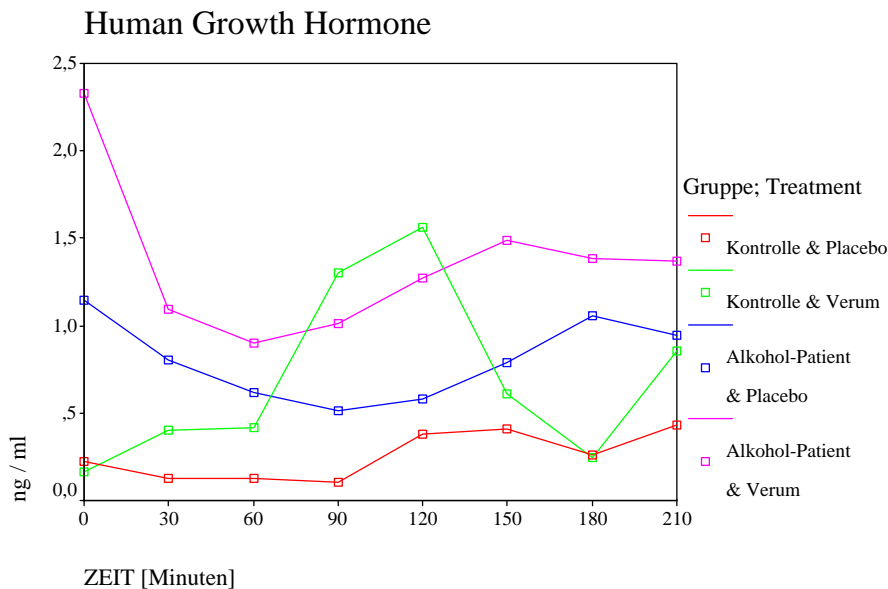


Diagramm 26: Profillinien HGH

### Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: HGH\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	504,055 <sup>a</sup>	8	63,007	7,765	,000
Intercept	58,997	1	58,997	7,270	,009
HGH_1	461,291	1	461,291	56,846	,000
GRUPPE	16,638	1	16,638	2,050	,157
SUBSTANZ	7,873	1	7,873	,970	,329
TESTTAG	8,772	1	8,772	1,081	,303
GRUPPE * SUBSTANZ	23,268	1	23,268	2,867	,096
GRUPPE * TESTTAG	3,008	1	3,008	,371	,545
SUBSTANZ * TESTTAG	17,658	1	17,658	2,176	,145
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	4,213	1	4,213	,519	,474
Fehler	478,769	59	8,115		
Gesamt	1198,453	68			
Korrigierte Gesamtvariation	982,823	67			

a. R-Quadrat = ,513 (korrigiertes R-Quadrat = ,447)

Tabelle 26: ANCOVA-Tabelle HGH

Auch beim Human Growth Hormone (HGH) zeigt sich im Diagramm lediglich ein Anstieg der Werte bei der Kontrollgruppe unter Dextromethorphan. Bei der Gruppe der Alkoholabhängigen kommt es konträr dazu unter Dextromethorphan zu einem deutlichen

Abfall der Werte. Auffallend sind ferner deutlich höhere Ausgangswerte bei den Alkoholabhängigen. Die statistische Auswertung bringt jedoch keine signifikanten Ergebnisse hervor.

### 6.3 Cortisol

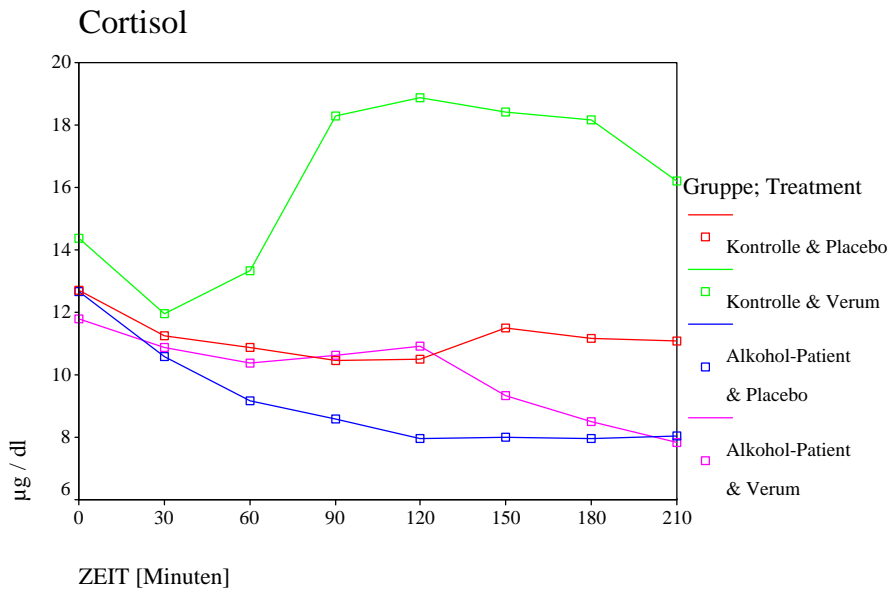


Diagramm 27: Profillinien Cortisol

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Abhängige Variable: CORT\_M

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	1321,930 <sup>a</sup>	8	165,241	3,717	,001
Intercept	772,527	1	772,527	17,380	,000
CORT_1	128,402	1	128,402	2,889	,094
GRUPPE	432,564	1	432,564	9,731	,003
SUBSTANZ	471,247	1	471,247	10,602	,002
TESTTAG	21,465	1	21,465	,483	,490
GRUPPE * SUBSTANZ	125,669	1	125,669	2,827	,098
GRUPPE * TESTTAG	6,169	1	6,169	,139	,711
SUBSTANZ * TESTTAG	80,976	1	80,976	1,822	,182
GRUPPE * SUBSTANZ * TESTTAG	7,411	1	7,411	,167	,685
Fehler	2622,562	59	44,450		
Gesamt	19302,146	68			
Korrigierte Gesamtvariation	3944,491	67			

a. R-Quadrat = ,335 (korrigiertes R-Quadrat = ,245)

Tabelle 27: ANCOVA-Tabelle Cortisol

Analog zu den vorherigen Auswertungen reagiert nur die Kontrollgruppe unter Dextromethorphan mit einem Anstieg der Cortisol-Werte. Die Auswertung ergibt signifikante Effekte der Gruppe ( $p = 0,003$ ) und der Substanz ( $p = 0,002$ ).



## 7. Die Testsubstanz Dextromethorphan und Metabolite

Analog zu den hormonellen Bestimmungen wurden auch die Serumwerte von Dextromethorphan und seinen drei Metaboliten Hydroxymorphinan, Dextrorphan und Methoxymorphinan bestimmt. Die Trennung von Dextromethorphan und seinen Metaboliten erfolgte mittels einer Art der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, der RPLC (Reversed-Phase-Liquid-Chromatography). Diese Methode zur Trennung von Dextromethorphan und seinen Metaboliten wurde erstmals 1990 von Chen et al. beschrieben. Bei dieser Methode handelt es sich um ein hochkomplexes, zeitaufwändiges und teures Verfahren, was uns letztlich bewog, die Analyse auf drei Messzeitpunkte, nämlich 60, 120 und 180 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan zu beschränken.

Die statistische Auswertung unterscheidet sich hier von den vorangegangenen Untersuchungen. Wie bei den Hauptuntersuchungen sollen auch bei diesen Analysen die Vorteile der Summary Measures genutzt werden. Von Interesse ist die Wirksamkeit bzw. Verfügbarkeit der Metaboliten über den zeitlichen Verlauf und weniger deren maximale Menge im Blutserum. Dies wird passend und effektiv durch das Summary Measure „Area under curve“ (AUC) beschrieben. Der Vergleich zwischen beiden Gruppen erfolgt (nach Ausführung eines Levene-Tests zur Varianzgleichheit) mittels eines T-Tests.

Innerhalb beider Gruppen fanden sich je zwei poor-metabolizer, die Dextromethorphan nur sehr langsam abbauten. Diese werden anhand des Quotienten aus Dextromethorphan zu Dextrorphan identifiziert, liegt dieser über 0,3 handelt es sich um poor-metabolizer. Damit deckt sich die Rate an poor-metabolizern mit 10% in unserer Studie mit der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit von 5-10% innerhalb der kaukasischen Rasse.

Die Serumkonzentration des Metaboliten Methoxymorphinan lag mit Ausnahme von zwei Versuchsteilnehmern stets unterhalb der Nachweisgrenze und findet somit keine Berücksichtigung. Im Folgenden dargestellt werden die zeitlichen Verläufe der Serumkonzentrationen von Dextromethorphan und den beiden Metaboliten Hydroxymorphinan und Dextrorphan und die dazugehörigen statistischen Ergebnisse des T-Tests. Die Werte der deskriptiven Statistik finden sich analog zu den vorherigen Ergebnissen im Anhang.

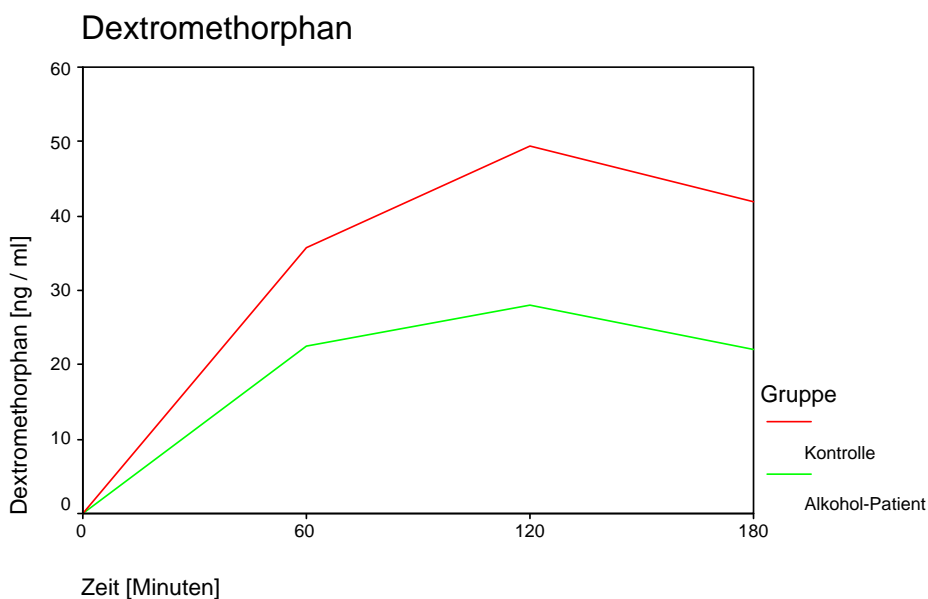


Diagramm 28: Profillinien Dextromethorphan

Levene-Test	F	1,660
	Signifikanz	,206
T-Test	T	1,158
	df	35
	Signifikanz (2-seitig)	,255

Tabelle 28: T-Test zum Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Patienten bezüglich der AUCs von Dextromethorphan

Im Profilliniendiagramm lässt sich eine niedrigere Serumkonzentration von Dextromethorphan in der Gruppe der Alkoholabhängigen zu allen Messzeitpunkten erkennen, der T-Test ergibt jedoch mit  $p = 0,255$  keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Substanz lag bei einigen Versuchsteilnehmern unterhalb der Nachweisgrenze (9 Alkoholabhängige versus 5 Kontrollpersonen).

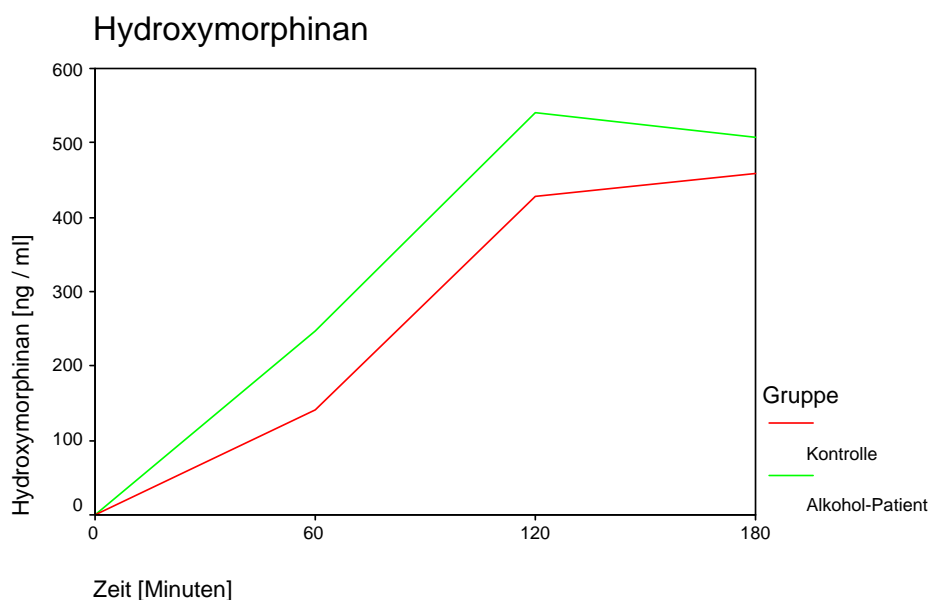


Diagramm 29: Profillinien Hydroxymorphinan

Levene-Test	F	,832
	Signifikanz	,368
T-Test	T	-,925
	df	35
	Signifikanz (2-seitig)	,361

Tabelle 29: T-Test zum Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Patienten bezüglich der AUCs von Hydroxymorphinan

Hinsichtlich Hydroxymorphinan zeigt das Profilliniendiagramm eine höhere Serumkonzentration in der Gruppe der Alkoholabhängigen zu allen Messzeitpunkten, der T-Test ergibt mit  $p = 0,361$  auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied.

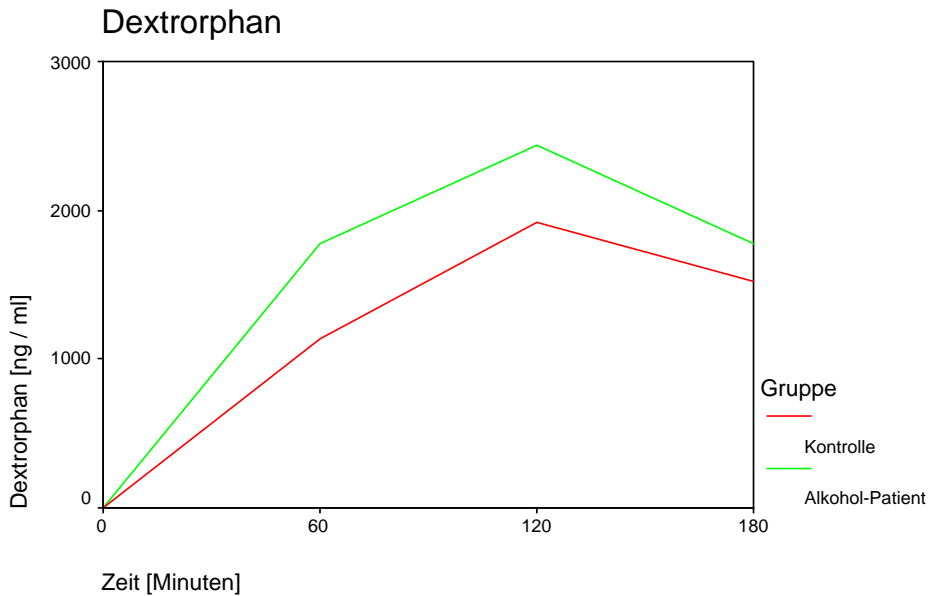


Diagramm 30: Profillinien Dextrophan

Levene-Test	F	,992
	Signifikanz	,326
T-Test	T	-1,386
	df	35
	Signifikanz (2-seitig)	,174

Tabelle 30: T-Test zum Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Patienten bezüglich der AUCs von Dextromethorphan

Beim Dextrophan zeigt sich analog zu Hydroxymorphan eine höhere Serumkonzentration in der Gruppe der Alkoholabhängigen, auch hier ergibt der T-Test mit  $p = 0,174$  keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf einen leicht beschleunigten Metabolismus von Dextromethorphan in der Gruppe der Alkoholabhängigen hin, da die Serumkonzentrationen der Substanz niedriger sind als bei den Kontrollpersonen und dafür bereits frühzeitig die Konzentrationen der Metabolite etwas höher liegen als bei den Kontrollpersonen. Statistisch signifikante Unterschiede werden allerdings nicht erreicht.

## IV. Diskussion

Im folgenden werden die in der Studie untersuchten subjektiven Effekte zu Gruppen zusammengefasst und beurteilt sowohl hinsichtlich Unterschieden zwischen Dextromethorphan und Placebo als auch hinsichtlich Unterschieden zwischen den alkoholabhängigen und den nicht-alkoholabhängigen Studienteilnehmern. Diese Ergebnisse sollen die eingangs formulierten Hypothesen unterstützen, dass Dextromethorphan mittels Antagonisierung des NMDA-Systems alkoholartige subjektive Effekte auslöst und dass diese bei den Alkoholabhängigen aufgrund der Höherregulierung der NMDA-Rezeptoren weniger stark ausgeprägt sind.

Bevor auf die einzelnen Kategorien von subjektiven Effekten eingegangen wird, soll das Item „Trunkenheit“ einer Visuellen Analogskala (VAS) betrachtet werden, da dieses sich nicht eindeutig einer der folgenden Kategorien zuordnen lässt bzw. als weit gefasstes Gefühl unter mehrere der Kategorien fällt. Hier ergaben sich eindeutig signifikante Ergebnisse. Sämtliche Teilnehmer fühlten sich nach Einnahme von Dextromethorphan „betrunken“ im Gegensatz zu Placebobedingungen, wo die Skalenwerte sich allesamt bei nahezu 0 bewegten. Dieses Gefühl der Trunkenheit war bei der Kontrollgruppe signifikant stärker ausgeprägt als bei den alkoholabhängigen Patienten. Am stärksten ausgeprägt war dieses Gefühl bei der Kontrollgruppe 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan, bei den Alkoholabhängigen etwas früher bereits nach 90 Minuten.

Dieses Ergebnis untermauert zwar die Studienhypothese, bezieht sich allerdings auf eine eher globale Aussage. Im weiteren werden nun spezifischere alkoholartige subjektive Effekte betrachtet.

### 1. Sedierende Effekte

Unter diese Kategorie lassen sich die Subskalen „Müdigkeit“ und „Niedergeschlagenheit“ des POMS, die VAS-Items „Niedergeschlagenheit“ und „Ruhe“ sowie die Subskala Pentobarbital-Chlorpromazin-Alkohol des ARCI zählen.

Bei der Subskala „Müdigkeit“ ergaben sich signifikante Ergebnisse. Die Studienteilnehmer reagierten unter Dextromethorphan mit einer Zunahme des Gefühls der Müdigkeit, welches bei der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt war. Die Maximalwerte fanden sich bei beiden Gruppen 90 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan.

Auch das Item „Niedergeschlagenheit“, das sowohl mittels einer VAS untersucht wurde als auch eine Subskala des POMS darstellt, lässt sich zu den sedierenden Effekten zählen. Bei beiden Skalen kamen signifikante Ergebnisse heraus. Die Versuchspersonen reagierten unter Dextromethorphan mit einer eindeutigen Zunahme des Gefühls der Niedergeschlagenheit. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wengleich bei der VAS nur bei den Kontrollpersonen ein deutlicher Anstieg der Werte zu beobachten war, während die Kurve bei den Alkoholabhängigen einen eher bogenförmigen Verlauf zeigte. Die Maximalwerte traten bei beiden Gruppen 90 Minuten nach Dextromethorphan-Einnahme auf. Bei der VAS ergab sich zudem ein klarer Unterschied zwischen den Testtagen. Die Probanden zeigten unabhängig von Gruppe oder Substanz am ersten Testtag höhere Werte als am zweiten. Die Ursache hierfür ist nicht klar, vermutlich handelte es sich um einen Gewöhnungseffekt. Beim POMS imponierte substanzunabhängig ein im Mittel stärkeres Gefühl von Niedergeschlagenheit bei den Alkoholabhängigen, allerdings auch eine schnellere Abnahme des Gefühls nach dem Maximum 90 Minuten nach

Einnahme von Dextromethorphan. Bei den Kontrollpersonen erreichte das Gefühl von Niedergeschlagenheit erst nach 120 - 150 Minuten den Höhepunkt.

Für die Pentobarbital-Chlorpromazin-Alkohol-Skala des ARCI ergaben sich hochsignifikante Ergebnisse. Dextromethorphan führte zu einer deutlichen Zunahme der Werte, die bei der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt war. Auch hier wurden die Maximalwerte bei den Alkoholabhängigen deutlich früher erreicht, nämlich nach 60 – 90 Minuten, bei den gesunden Probanden hingegen erst nach 120 Minuten.

Lediglich beim VAS-Item „Ruhe“ ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Zwar deutete sich ein signifikanter Unterschied zwischen Dextromethorphan und Placebo an, allerdings reagierten die beiden Gruppen konträr. Bei den Alkoholabhängigen verstärkte sich nach Gabe von Dextromethorphan zunächst das Gefühl von Ruhe, um dann nach einem Maximum nach 60 Minuten relativ rasch wieder nachzulassen. Bei der Kontrollgruppe nahm es ab bis auf einen Minimalwert nach 90 Minuten und stieg dann wieder an. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese konträre Reaktion könnte sein, dass das Hervorrufen eines rauschartigen Zustandes durch Dextromethorphan bei den alkoholabhängigen Testpersonen angesichts ihrer Suchterfahrung zu einer mentalen Beruhigung führen könnte, wohingegen sich die gesunden Probanden aufgrund dieses für sie eher fremden Zustandes scheinbar eher beunruhigt fühlten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei fast allen Items der unterschiedlichen Fragebögen, die sedierende Effekte beschreiben, signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse einstellten. Die Testsubstanz Dextromethorphan führte im Vergleich zu Placebo durchweg zu einer signifikanten Zunahme des Gefühls von Sedierung. Die gesunden Probanden reagierten insgesamt deutlich stärker mit dem Gefühl der Sedierung als die Alkoholabhängigen, wobei Signifikanz bei den Items „Müdigkeit“ und der Pentobarbital-Chlorpromazin-Alkohol-Skala des ARCI erreicht wurde, nicht jedoch bei dem VAS-Item und der POMS-Subskala „Niedergeschlagenheit“. Außerdem erreichten die Alkoholpatienten ihre Maximalwerte insgesamt früher als die gesunden Probanden, zumeist in einem Zeitraum von 60 – 90 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan und kehrten danach rascher zu den Ausgangswerten zurück, d.h. die Wirkung von Dextromethorphan hielt kürzer an. Bei den gesunden Kontrollpersonen war ein längerer Anstieg der Werte zu beobachten, die Maximalwerte wurden im Durchschnitt erst nach 90 – 120 Minuten erreicht und die Werte normalisierten sich danach langsamer.

Lediglich das Item „Ruhe“, bei dem es einen beinahe signifikanten Unterschied von Dextromethorphan im Vergleich zu Placebo gab, fiel bei den sedierenden Effekten aufgrund der Reaktion der gesunden Probanden, die mit einer Abnahme des Gefühls der Ruhe unter Dextromethorphan reagierten, aus dem Rahmen.

## **2. Stimulierende und euphorisierende Effekte**

Hierunter lassen sich die Subskala „Tatendrang“ des POMS und die Subskalen Benzedrine, Morphin-Benzedrine und Amphetamin des ARCI zählen.

In der POMS-Subskala „Tatendrang“ liess sich ein Abfall der Werte, also ein nachlassendes Gefühl von Tatendrang bei beiden Gruppen beobachten. Dieses war nach Gabe von Dextromethorphan deutlich stärker ausgeprägt als unter Placebobedingungen und in der Gruppe der gesunden Probanden sehr viel stärker ausgeprägt als in der Gruppe der Alkoholabhängigen. Trotz dieser klaren Tendenz wurden statistisch keine eindeutig signifikanten Ergebnisse erzielt, wobei sich ein beinahe signifikanter Unterschied in der Reaktion der beiden Gruppen ergab. Die Minimalwerte wurden in beiden Gruppen 90 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan erreicht.

In der ARCI-Subskala Benzedrine werden Items zusammengefasst, die stimulierende Effekte beschreiben. Für diese Skala ergab sich ein hochsignifikantes Ergebnis hinsichtlich der Substanz. Dextromethorphan führte im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Abnahme der Werte. Zwar war diese in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt als bei den Patienten und hielt auch länger an, allerdings konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der Zeitpunkt der Minimalwerte unterschied sich bei den beiden Gruppen sehr stark. Die Patienten erreichten das Minimum bereits nach 60 Minuten, die gesunden Probanden hingegen erst nach 180 Minuten.

Auch in der ARCI-Subskala Amphetamin, die sich zum Teil aus den gleichen Items wie die Benzedrine-Skala zusammensetzt und somit überschneidet, werden stimulierende Effekte zusammengefasst, die jedoch eher denen von Amphetamin ähneln. Hier wurde ein beinahe signifikanter Unterschied zwischen Dextromethorphan und Placebo festgestellt, allerdings nur in der Gruppe der gesunden Probanden. Diese reagierten mit einer Zunahme der Werte, wohingegen die Werte bei den Alkoholabhängigen im Zeitverlauf substanzunabhängig relativ gleichförmig verliefen. Auffallend waren jedoch durchgehend höhere Werte in der Gruppe der Alkoholiker, die sich somit sowohl nach Gabe von Dextromethorphan als auch unter Placebobedingungen in höherem Maße stimuliert fühlten als die gesunden Probanden. Unter Placebo sank bei ihnen allerdings das Maß an Stimulation gegen Ende des Testtages proportional stärker als bei den gesunden Probanden.

Die ARCI-Subskala Morphin-Benedrine besteht aus Items, die eine euphorisch-stimulierende Wirkung beschreiben. Analog zur Subskala Amphetamin ergaben sich auch hier keine signifikanten Ergebnisse. Die Werte lagen auch hier bei den Alkoholikern insgesamt deutlich höher als bei den Kontrollpersonen, in beiden Gruppen blieben die zeitlichen Verläufe recht konstant. Dabei zeichnete sich eher unter Placebobedingungen ein leichter Abwärtstrend ab, der bei den Alkoholabhängigen proportional stärker ausgeprägt war, d.h. das Ausmaß an Euphorie nahm gegen Ende des Testtages unter Placebo stärker ab als unter Dextromethorphan.

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich stimulierender Effekte von Dextromethorphan folgendes anmerken: Tendenziell liess sich nach Gabe von Dextromethorphan ein Abfall der Skalenwerte, die stimulierende Wirkungen beschreiben, beobachten. Dieser Abfall war insgesamt bei den gesunden Probanden etwas stärker ausgeprägt als bei den Patienten und hielt etwas länger an. Eine Ausnahme bildete hier die ARCI-Subskala Amphetamine, bei der es zu einer fast signifikanten Zunahme der Werte bei den gesunden Probanden kam. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden jedoch nicht erreicht mit Ausnahme der ARCI-Subskala Benzedrine, wo eine signifikante Abnahme der Werte unter Dextromethorphan im Vergleich zu Placebobedingungen nachgewiesen werden konnte.

Bemerkenswert sind Beobachtungen aus den beinahe identischen Kurvenverläufen der ARCI-Subskalen Amphetamin und Morphin-Benedrine. Die Alkoholiker zeigten generell ein deutlich höheres Niveau an amphetaminartiger Stimulation sowie Euphorie als die Kontrollpersonen. Ferner nahmen diese Gefühle bei ihnen unter Placebobedingungen gegen Ende stärker ab als unter Dextromethorphan im Gegensatz zu den Kontrollpersonen, wo die Werte im Verlauf nahezu identisch blieben. Dies spricht dafür, dass Dextromethorphan durch seine rauschähnliche Wirkung bei den Alkoholabhängigen das vorhandene Maß an amphetamin-ähnlicher Stimulation sowie Euphorie aufrechtzuerhalten scheint im Gegensatz zu Placebo, bei dem dieses Niveau nach einer Zeit abfällt. Das Fehlen eines „Rauschmittels“ scheint also bei den Alkoholikern eher zu einer Frustration zu führen als bei den gesunden Studienteilnehmern.

### 3. Dysphorische Effekte

Der Punkt „Niedergeschlagenheit“, der sowohl als VAS-Item als auch als Subskala des POMS untersucht wurde und bereits bei den sedierenden Effekten beschrieben wurde, lässt sich ebenso unter Effekte, die Dysphorie beschreiben, einordnen. Daneben fallen eine weitere Subskala des POMS, nämlich „Missmut“, das VAS-Item „Ängstlichkeit“ sowie die Subskala LSD (Lysergic acid Diethylamide) in diese Kategorie.

Über das Item „Niedergeschlagenheit“ soll hier nicht nochmals ausführlich berichtet werden, zusammenfassend lässt sich sagen, dass Dextromethorphan zu einer signifikanten Zunahme des Gefühls von Niedergeschlagenheit führte, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden.

Für die Subskala „Missmut“ des POMS ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Tendenziell deutete sich eine Zunahme des Gefühls von Missmut unter Dextromethorphan an, die bei den nicht-alkoholabhängigen Studienteilnehmern etwas stärker ausgeprägt war. Bei den alkoholabhängigen Teilnehmern nahm das Gefühl von Missmut im Zeitverlauf auch unter Placebobedingungen stärker zu als bei der Kontrollgruppe, ferner lag bei ihnen das Durchschnittsniveau der Werte deutlich höher. Bei beiden Gruppen ergab sich kein Kurvenverlauf mit einem Peak, d.h. Maximum, sondern eine ansteigende Kurve.

Für das VAS-Item „Ängstlichkeit“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis. Nach Einnahme von Dextromethorphan konnte nach einem initial rückläufigen Gefühl von Ängstlichkeit (in den ersten 30 Minuten) bei beiden Gruppen eine signifikante Zunahme dieses Gefühls beobachtet werden im Gegensatz zu Placebo, wo die Werte eher stetig abfielen. Hinsichtlich der Gruppen gab es zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied, allerdings imponierten doch bemerkenswerte Auffälligkeiten. So erreichten nämlich entgegen der Erwartungen und im Gegensatz zu allen anderen Ergebnissen die gesunden Probanden ihren Maximalwert bereits 60 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan, die Alkoholiker erst 90 Minuten nach Einnahme. Der Anstieg der Werte für die empfundene Ängstlichkeit war somit bei den gesunden Probanden zwar etwas steiler, dafür aber kürzer als bei den Alkoholikern. Eine Erklärung hierfür kann nicht geliefert werden, eventuell flossen hier fehlerhafte Werte in die statistische Berechnung ein. Auffallend war ferner, dass die Ausgangswerte, also das Gefühl von Ängstlichkeit zu Beginn der beiden Testtage, bei den Alkoholikern viel höher lagen als bei den Kontrollpersonen. Auch im zeitlichen Verlauf blieben sie selbst unter Placebobedingungen stets höher als die Werte der Kontrollpersonen. Dies lässt sich eventuell dadurch erklären, dass die Alkoholiker sich angesichts ihres abgeschlossenen Entzuges durch einen möglichen in der Studie induzierten rauschartigen bzw. alkohol-ähnlichen Zustand verunsichert fühlen könnten, weil sie diesen mehr oder weniger bewusst mit einem Rückfall gleichsetzen könnten. Dies würde verständlicherweise Angstgefühle auslösen und könnte eine Erklärung sein für das höhere Niveau von Ängstlichkeit bei den Alkoholabhängigen.

Ein Maß für Dysphorie, aber auch für psychotomimetische Effekte stellt die LSD-Subskala des ARCI dar. Hier ergab sich ein hochsignifikantes Ergebnis. Dextromethorphan führte zu einer signifikanten Zunahme der Dysphorie. Hinsichtlich der Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied, wenngleich die Reaktion bei der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt war. Die Alkoholiker erreichten ihre Maximalwerte bereits nach 60 – 90 Minuten, die Kontrollpersonen erst nach 120 Minuten. Eine Aufteilung der Skala in Dysphorie und psychotomimetische Effekte ist nicht möglich, dieses Ergebnis bezieht sich wohl eher auf die Dysphorie, da psychotomimetische Effekte kaum beobachtet werden konnten. Allerdings berichteten v.a. die gesunden Probanden von Depersonalisations-ähnlichen, dissoziativen Zuständen vergleichbar denen eines Rausches. Diese wurden jedoch nicht im Fragebogen erfasst.

Zusammenfassend lässt sich zu den Wirkungen, welche der Kategorie Dysphorie zuzuordnen sind, sagen, dass Dextromethorphan im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Zunahme von Dysphorie bei den Studienteilnehmern führte. Signifikant war dieser Unterschied bei den Items Niedergeschlagenheit, Ängstlichkeit sowie bei der Subskala LSD des ARCI. Nicht signifikant war er bei der Subskala Missmut des POMS, wenngleich sich auch hier eine Zunahme abzeichnete. Zwischen den Alkoholabhängigen und den Kontrollpersonen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wenngleich die Kontrollpersonen tendenziell etwas stärker auf Dextromethorphan reagierten als die Alkoholabhängigen und das Maximum der Reaktion später auftrat (90 – 120 Minuten nach Dextromethorphan-Einnahme im Vergleich zu 60 – 90 Minuten bei den Alkoholikern). Eine Ausnahme hiervon bildete das VAS-Item Ängstlichkeit, bei dem die Maximalwerte bei den gesunden Probanden früher auftraten als bei den Alkoholikern.

#### **4. Körperlich-vegetative Effekte**

Unter diese Kategorie fallen das VAS-Item „Hunger“ sowie sämtliche Subskalen der ASS, die die Wahrnehmung körperlicher Sensationen beschreiben. Die einzelnen Items der Subskalen der ASS sind im Ergebnisteil aufgeführt.

Für das VAS-Item „Hunger“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis. Wie zu erwarten stiegen die Werte für das Hungergefühl während der Untersuchung stetig an, nachdem die Versuchsteilnehmer nüchtern zur Untersuchung erscheinen mussten. Nach Gabe von Dextromethorphan kam es jedoch zu einem signifikant geringeren Anstieg des Hungers als unter Placebobedingungen. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es hierbei nicht.

Auch bei der ASS-Subskala „gastro-intestinal“ konnte eine stetige Zunahme der Werte beobachtet werden. Hinsichtlich der Substanzen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, d.h. Dextromethorphan und Placebo zeigten in etwa gleiche Effekte. Dafür ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gruppen und des Testtages. Das besagt, dass bei den gesunden Probanden höhere Werte als bei den Alkoholikern vorlagen und außerdem die Werte am ersten Testtag höher lagen als am zweiten. Letzteres spricht für einen Gewöhnungseffekt.

Diese beiden Ergebnisse für das Item Hunger und die Subskala „gastro-intestinal“ sind gut vereinbar. Sie machen deutlich, dass Dextromethorphan das Hungergefühl verringert bzw. zu einem geringeren Anstieg des Hungers führt als Placebo und, dazu passend, Effekte der Subskala „gastro-intestinal“ wie Übelkeit, Magenknurren u.a. unter Dextromethorphan nicht zunehmen.

Für die ASS-Subskala „anesthetic“ ergaben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen Substanzen und Gruppen. Dextromethorphan führte im Vergleich zu Placebobedingungen zu einer hochsignifikanten Zunahme der als „anästhesierend“ empfundenen Wirkungen. Diese Zunahme war wiederum bei den gesunden Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den Alkoholikern. Die maximalen Werte traten bei den Alkoholikern 90 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan auf, bei den gesunden Probanden 120 Minuten nach Einnahme.

Das gleiche Ergebnis konnte für die Subskala „central stimulant“ beobachtet werden. Auch hier führte Dextromethorphan zu einer hochsignifikanten Zunahme der zentral stimulierenden Effekte (wie Schwindel, Benommenheit u.a.), welche bei der Kontrollgruppe auch signifikant stärker ausgeprägt war als bei der Gruppe der Alkoholpatienten. Die Maximalwerte lagen hier bei beiden Gruppen 90 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan, wobei sich bei den Kontrollpersonen ein Plateau bildete. Auch 30 Minuten später, also 120 Minuten nach Einnahme, wurden bei ihnen noch annähernd die Maximalwerte erreicht, erst dann sanken die Werte wieder.



Für die Subskala „impaired function“, die subjektiv empfundene Verschlechterung beim Schreiben, Denken und Sehen beschreibt, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier führte Dextromethorphan zu einer hochsignifikanten Zunahme dieser subjektiven Funktionseinschränkungen im Vergleich zu Placebobedingungen. Auch hier imponierte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, also ein stärker ausgeprägter Effekt bei den gesunden Probanden. Das zeitliche Maximum lag für beide Gruppen 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan. Dies ist insofern bemerkenswert, als bei allen anderen bisherigen Ergebnissen das Maximum der Wirkungen von Dextromethorphan bei den alkoholabhängigen Versuchsteilnehmern früher lag, nämlich bei 60 – 90 Minuten nach Einnahme. Die Wirkung von Dextromethorphan hinsichtlich dieser subjektiven Funktionseinschränkungen scheint also bei den Alkoholabhängigen länger anzuhalten als die anderen beschriebenen Effekte.

Für die Subskala „warmth/glow“ ergab sich ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen, d.h. zu einer signifikant stärkeren Zunahme dieser Werte unter Dextromethorphan verglichen zu Placebo. Obwohl auch dieser Anstieg bei der Kontrollgruppe deutlich stärker ausgeprägt war als bei der Gruppe der Alkoholabhängigen, wurde in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erzielt. Bei den gesunden Probanden lag das Maximum mit einem steilen Peak 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan. Bei den Alkoholabhängigen hingegen lag es nach einem langsamen Anstieg erst bei 150 Minuten nach Einnahme. Dies scheint verwunderlich angesichts der anderen Ergebnisse, da es neben dem VAS-Item „Ängstlichkeit“ den einzigen Unterpunkt darstellt, wo die Wirkung von Dextromethorphan bei den Alkoholabhängigen länger anhielt als bei den gesunden Kontrollpersonen. Da auch insgesamt die Werte dieser Subskala (Wärme, Gesichtsröte, warme Wangen) bei den Alkoholikern höher lagen als bei den gesunden Probanden, spricht dies dafür, dass bei den Alkoholpatienten unabhängig von der Wirkung von Dextromethorphan am NMDA-Rezeptor ein höheres Maß an adrenerger Stimulation vorzuliegen schien, was durch das ähnliche Ergebnis beim Punkt Ängstlichkeit unterstützt wird.

Für die Subskala „dynamic peripheral“ ergaben sich wiederum signifikante Unterschiede hinsichtlich Substanz und Gruppe. Dextromethorphan führte verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Zunahme der Werte dieser Skala, die Veränderungen in Atmung und Herzschlag beschreibt. Diese Zunahme war bei den gesunden Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den Alkoholpatienten. Das Maximum wurde hier bei den Alkoholabhängigen wieder früher erreicht, nämlich 90 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan, bei den gesunden Probanden hingegen erst 120 Minuten nach Einnahme.

Die letzte Subskala der ASS „other“ hat keine Relevanz, da sie völlig unterschiedliche und uneinheitliche Items in sich vereint.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich für fast alle Subskalen der ASS signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse zeigten. Dextromethorphan führte also im Vergleich zu Placebobedingungen zu einer signifikanten Zunahme von anästhesierenden und zentral stimulierenden Effekten, subjektiven Funktionseinschränkungen, Gefühlen von Wärme sowie Veränderungen von Atmung und Herzschlag. Lediglich bei den gastro-intestinalen Empfindungen führte Dextromethorphan zu keinem nennenswerten Effekt. Dazu passend führte es zu einer signifikant geringeren Zunahme des Hungergefühls während der Untersuchung gegenüber Placebo.

Hinsichtlich der beiden Gruppen lässt sich anmerken, dass die Anstiege der Werte in den oben erwähnten Subskalen bei den gesunden Probanden signifikant stärker ausgeprägt waren als bei den Alkoholabhängigen mit Ausnahme der Subskala „warmth/glow“, bei der zwar auch eine stärkere Reaktion der Kontrollpersonen beobachtet wurde, die jedoch keinen signifikanten Wert erreichte.

Verglichen mit den vorher beschriebenen psychischen Effekten variierten bei den körperlichen Empfindungen die zeitlichen Verläufe etwas stärker. Zwar lagen auch hier die maximalen Werte bei den Alkoholikern durchschnittlich früher (bis zeitgleich) als bei den gesunden Probanden, allerdings fielen die subjektiven Funktionseinschränkungen mit einem Maximum bei 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan bei den Alkoholabhängigen und ganz extrem die Wärmegefühle mit einem Maximalwert bei 150 Minuten nach Einnahme aus dem Rahmen. Das subjektive Wärmegefühl und die subjektiv empfundene Ängstlichkeit waren die einzigen Unterpunkte, wo die Wirkung von Dextromethorphan bei den Alkoholabhängigen länger anhielt als bei den gesunden Probanden.

## **5. Veränderungen der Vitalwerte**

Auch hinsichtlich der Herzfrequenz konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden. Während des Untersuchungstages konnte eine stetige Abnahme der Pulsfrequenz beobachtet werden, was dafür spricht, dass sich die Studienteilnehmer während der Prozedur gut entspannen konnten. Die Abnahme der Pulsfrequenz war jedoch nach Einnahme von Dextromethorphan signifikant stärker ausgeprägt als nach Einnahme von Placebo. Außerdem konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Testtagen festgestellt werden. Die Teilnehmer hatten am zweiten Testtag signifikant niedrigere Pulsfrequenzen als am ersten Testtag, was dafür spricht, dass sie am zweiten Tag entspannter waren, da sie die Prozedur bereits kannten und nichts Neues mehr auf sie zukam. Bezüglich der Gruppen ergaben sich zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, auffallend waren jedoch durchgehend höhere Pulswerte bei den Alkoholikern, welche stets 5 – 10 Schläge pro Minute höher lagen als bei den gesunden Probanden. Dies ist ein weiterer Hinweis für das Vorliegen einer höheren Anspannung im Sinne eines höheren adrenergen Stimulationsniveaus bei den alkoholabhängigen Versuchsteilnehmern.

Beim Blutdruck konnte hingegen hinsichtlich der systolischen Werte eine signifikante Zunahme nach Gabe von Dextromethorphan beobachtet werden im Gegensatz zu Placebobedingungen. Außerdem zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Testtagen, wobei hier im Gegensatz zur Herzfrequenz am zweiten Testtag höhere systolische Blutdruckwerte imponierten als am ersten Tag. Dies steht eher im Gegensatz zu der vorher geschilderten besseren Entspannung am zweiten Testtag und kann nicht erklärt werden. Bezüglich der Gruppen stellte sich kein signifikanter Unterschied ein, allerdings war der Anstieg bei den gesunden Probanden tendenziell stärker als bei den Alkoholabhängigen, ferner lagen die Werte bei den gesunden Probanden im Durchschnitt höher als bei den Alkoholikern. Die höchsten Werte bei den Probanden traten zum letzten Messzeitpunkt, 210 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan auf, bei den Patienten 120 Minuten nach Einnahme.

Für die diastolischen Blutdruckwerte ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen, wenngleich auch hier tendenziell unter Dextromethorphan eine Zunahme der Werte beobachtet werden konnte, die bei den gesunden Probanden etwas stärker ausgeprägt war. Hier traten die Maximalwerte bei den gesunden Probanden 150 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan auf, bei den Alkoholabhängigen 210 Minuten nach Einnahme.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Dextromethorphan zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz sowie zu einer signifikanten Zunahme des systolischen Blutdrucks und zu einer tendenziellen (nicht signifikanten) Zunahme des diastolischen Blutdrucks führte. Hinsichtlich der Gruppen imponierten keine statistisch signifikanten

Unterschiede, obgleich die Pulsfrequenzen bei den gesunden Probanden niedriger lagen und dafür ihre Blutdruckwerte höher lagen als bei den Alkoholikern.

## **6. Hormonelle Veränderungen**

Neben den Serumkonzentrationen von Dextromethorphan und Dextrorphan wurden die Serumspiegel von Cortisol, Prolactin und Human Growth Hormone (HGH) bestimmt.

Für das HGH ergab sich zwar ein deutlicher Anstieg des Serumspiegels mit einem Peak 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan bei den gesunden Probanden, der jedoch im Vergleich zu Placebobedingungen keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab. Auch hinsichtlich der Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Alkoholpatienten waren allerdings die Ausgangswerte deutlich erhöht gegenüber denen der gesunden Probanden, ferner reagierten sie unter Dextromethorphan zunächst mit einer Abnahme der Serumkonzentration in den ersten 60 Minuten, bevor die Werte dann wieder anstiegen.

Für die Serumkonzentrationen von Prolactin hingegen ergaben sich signifikante Effekte. Dextromethorphan führte zu einem signifikanten Anstieg der Werte im Vergleich zu Placebo. Dieser war bei den gesunden Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den Alkoholikern, bei denen es kaum zu einer nennenswerten Erhöhung des Prolactinspiegels kam. Die Kontrollpersonen wiesen einen deutlichen Peak auf, der 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan auftrat.

Analog zum Prolactin fand sich auch beim Cortisol ein hochsignifikanter Anstieg der Serumkonzentration nach Gabe von Dextromethorphan im Vergleich zu Placebo. Auch hier reagierten nur die Kontrollpersonen, die Alkoholiker zeigten keine nennenswerten Veränderungen des Cortisolspiegels. Auch hier erreichten die gesunden Probanden die maximalen Serumkonzentrationen 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan, wobei die Werte dann bis zum Ende des Untersuchungstages auf recht hohem Niveau blieben und nur langsam sanken.

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der hormonellen Veränderungen sagen, dass nach Einnahme von Dextromethorphan lediglich die gesunden Probanden mit Anstiegen der Serumkonzentrationen von HGH, Prolactin und Cortisol reagierten, wobei diese Anstiege nur bei Prolactin und Cortisol einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo erreichten. Die maximalen Serumkonzentrationen traten jeweils 120 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan auf. Zwischen den Gruppen zeigten sich bezüglich der Serumkonzentrationen von Prolactin und Cortisol signifikante Unterschiede, da die Alkoholiker quasi nicht mit Veränderungen der Serumkonzentrationen reagierten.

## **7. Metabolismus der Testsubstanz Dextromethorphan**

Bezüglich der Serumkonzentrationen von Dextromethorphan und der Metaboliten Dextrorphan und Hydroxymorphinan fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen. Allerdings deutete sich bei den alkoholabhängigen Versuchsteilnehmern ein rascherer Abbau von Dextromethorphan im Vergleich zu der Kontrollgruppe an.

## 8. Abschließende Beurteilung

In dieser Studie postulierten wir, dass durch Antagonisierung des NMDA-Systems mittels Dextromethorphan alkoholartige subjektive Effekte ausgelöst werden können. Darauf deuteten bereits die Ergebnisse von Krystal et al. (1994) mit dem NMDA-Antagonisten Ketamin hin. Ketamin löste signifikante alkoholartige Effekte aus, wobei sedierende und körperliche Effekte im Vordergrund standen und stimulierende Effekte eher nicht ausgelöst wurden. In einer anderen Studie von Bisaga (2004) hingegen, der Memantine, ebenfalls ein NMDA-Antagonist, hinsichtlich alkoholartiger subjektiver Effekte untersuchte, konnten jedoch lediglich dissoziative Effekte beobachtet werden, jedoch keine sedierenden, stimulierenden oder die Kognition beeinträchtigenden Effekte, weswegen der Autor letztere als nicht über das NMDA-System vermittelte Effekte wertete.

In unserer Studie führte Dextromethorphan zu einem signifikanten Gefühl des Betrunkenseins bei allen Studienteilnehmern. Im einzelnen kam es zu einer signifikanten Zunahme sedierender Effekte, parallel zu einer deutlichen, jedoch nicht signifikanten Abnahme stimulierender oder euphorisierender Effekte mit Ausnahme der amphetaminartigen Effekte. Dextromethorphan führte ferner zu einer signifikanten Zunahme von Dysphorie, außerdem zu einer hochsignifikanten Zunahme von körperlich empfundenen Effekten wie anästhesierenden und zentral stimulierenden Effekten, subjektiven Funktionseinschränkungen, Wärmegefühlen und subjektiven Änderungen von Atmung und Herzschlag. Lediglich gastro-intestinale Effekte wurden nicht beobachtet, das Hungergefühl stieg unter Dextromethorphan signifikant schwächer an als unter Placebo. Diese Ergebnisse decken sich im Wesentlichen mit denen aus der Ketamin-Studie von Krystal und unterstützen die Hypothese, dass ein großer Teil der alkoholartigen Effekte über das NMDA-System vermittelt wird. Für die stimulierenden und euphorisierenden Effekte von Alkohol scheint dieses jedoch keine zentrale Rolle zu spielen.

Ferner postulierten wir, dass bei den alkoholabhängigen Patienten diese Effekte schwächer als bei den gesunden Probanden ausgeprägt sein müssten, da es infolge chronischen Alkoholkonsums zu einer Höherregulierung der NMDA-Rezeptorendichte kommt. Auch hierfür hatten Krystal et al. (2003) in einer Folgestudie mit Ketamin Hinweise gefunden. Interessanterweise bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Alkoholikern und gesunden Probanden nur bei den negativen Effekten wie Sedierung, Dysphorie, psychotomimetischen Effekten und Negativsymptomen. Diese waren bei den Alkoholikern signifikant schwächer ausgeprägt als bei den Kontrollen, wohingegen positive Effekte wie Stimulation und Euphorie nicht abgeschwächt waren.

Auch in unserer Studie fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Alkoholikern und gesunden Probanden. Diese betrafen die sedierenden sowie die körperlichen Effekte, welche bei den Alkoholikern signifikant schwächer ausgeprägt waren. Die Abnahme von Stimulation und Euphorie sowie die Zunahme von Dysphorie waren bei den Alkoholikern deutlich, jedoch nicht signifikant geringer ausgeprägt. Nachdem also insgesamt die gesunden Probanden deutlich stärker mit alkoholartigen Effekten auf die Verabreichung von Dextromethorphan reagierten als die Alkoholabhängigen, lässt sich auch diese zweite Hypothese bejahen.

Hinsichtlich der Vitalparameter ergaben sich in den aufgeführten Studien unterschiedliche Ergebnisse. Memantine führte zu keinen physiologischen Veränderungen, während Ketamin bei den Alkoholikern zu einer signifikanten Zunahme von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie zu einem signifikant geringeren Pulsanstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Nimmt man Alkohol (als NMDA-antagonisierende Substanz) als Maßstab, sollte man eine Zunahme von Blutdruck und Herzfrequenz erwarten. Eine Zunahme der Herzfrequenz unter ansteigendem Blutalkoholspiegel konnte in Studien nachgewiesen werden und stellt eine aktivierende Konstante eines „Belohnungssystems“ bei Alkoholkranken dar (Brunelle et

al. 2004). Auch ein Blutdruckanstieg nach Alkoholfuhr wurde in mehreren Studien nachgewiesen, wobei die Ergebnisse inkonsistent sind. So scheint der Zeitpunkt der Messungen von sehr großer Bedeutung zu sein. McFadden et al. (2005) konnten in einer Studie nachweisen, dass der Blutdruck (systolisch und diastolisch) unmittelbar nach Alkoholfuhr signifikant ansteigt, es in den nächsten Stunden zu einem deutlichem Rückgang der Werte kommt, bevor sie am nächsten Tag wieder ansteigen. Estruch et al. (2003) konnten in einer Studie einen signifikanten Rückgang der Werte bei Alkoholikern in den ersten 24 Stunden nach Alkoholeinnahme feststellen, d.h. der Blutdruck war initial unter Alkohol höher und sank dann unter Alkoholkarenz.

Somit wäre auch für unsere Studie mit einer Zunahme von Herzfrequenz und Blutdruck durch Antagonisierung des NMDA-Systems mittels Dextromethorphan zu rechnen gewesen. Dies war jedoch nur teilweise der Fall. Bezüglich des Blutdrucks konnte eine signifikante Steigerung der systolischen und eine deutliche, jedoch nicht signifikante Steigerung der diastolischen Werte beobachtet werden, die bei den gesunden Probanden (nicht signifikant) stärker ausgeprägt war als bei den Alkoholikern. Bezüglich der Herzfrequenz jedoch ergab sich ein konträres Ergebnis. Hier führte Dextromethorphan zu einer signifikanten Abnahme der Pulsfrequenz in beiden Gruppen. Die Ursache hierfür bleibt unklar.

In dieser Studie wurden zudem die Serumkonzentrationen der Hormone Prolactin, Cortisol und Human Growth Hormone (HGH) bestimmt. Krystal et al. konnten in einer weiteren Studie mit Ketamin (1994) nachweisen, dass Ketamin dosisabhängig den Prolactin- und Cortisolspiegel bei gesunden Probanden erhöhte. In einer Studie von Murck et al. (1998) konnte nachgewiesen werden, dass Magnesium, welches einen NMDA-Antagonisten sowie GABA(A)-Agonisten darstellt, zu einer Suppression der ACTH-Ausschüttung führte, jedoch keine Veränderung in der Ausschüttung von Cortisol, HGH, Prolactin und Melatonin nach sich zog. Auch eine Dysfunktion im dopaminergen System scheint nicht nur bei Patienten mit schizophrenen Psychosen, sondern auch bei alkoholabhängigen Patienten eine Rolle zu spielen. Für schizophrene Patienten konnte eine erhöhte Ausschüttung von HGH nach Gabe von Dopamin-Agonisten wie L-Dopa und Apomorphin nachgewiesen werden (Müller-Spahn et al. 1998). Für Alkoholiker hingegen konnte eine verringerte HGH-Ausschüttung nach Gabe von Apomorphin festgestellt werden (Dettling et al. 1995). Bei länger abstinenten Alkoholikern wurde kein Unterschied in der Ausschüttung im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet, sondern lediglich bei denen, die in den ersten 3 Monaten rückfällig wurden. Dieses Ergebnis wurde von Schmidt et al. 1996 bestätigt. Es gibt Hinweise, dass NMDA-Antagonismus zu einer erhöhten Dopamin-Ausschüttung führt (Whitton et al., 1997). Somit wären erhöhte Konzentrationen von HGH nach Gabe von Dextromethorphan zu erwarten, allerdings nur bei den gesunden Probanden. Für Prolactin und Cortisol wären anhand der Ergebnisse von Krystal ebenfalls erhöhte Konzentrationen bei den gesunden Probanden zu erwarten.

Dies bestätigte sich in unserer Studie. Dextromethorphan führte zu einer signifikanten Erhöhung der Serumkonzentrationen von Prolactin und Cortisol und zu einer ausgeprägten, allerdings nicht signifikanten Erhöhung der HGH-Serumkonzentration. Diese Veränderung trat nur bei den gesunden Probanden auf, wohingegen die Serumkonzentrationen sich bei den Alkoholikern nicht nennenswert veränderten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass mittels dieser Studie ein weiterer Nachweis für den Zusammenhang zwischen dem NMDA-System und subjektiven alkoholartigen Effekten geliefert werden konnte. Durch NMDA-Antagonisierung mittels der Substanz Dextromethorphan liess sich eine signifikante Zunahme von Sedierung, Dysphorie und körperlichen Sensationen und eine deutliche Abnahme von Stimulation und Euphorie beobachten, ferner ein Blutdruckanstieg und Abnahme der Herzfrequenz sowie Anstiege der

Serumkonzentrationen von HGH, Prolactin und Cortisol. Sämtliche Effekte waren bei den gesunden Probanden (in vielen Fällen signifikant) stärker ausgeprägt als bei den Alkoholikern. Die Wirkung trat nach etwa 30 Minuten ein, das Maximum wurde bei den Alkoholikern im Schnitt nach 60 – 90 Minuten erreicht, bei den gesunden Probanden durchschnittlich etwas später nach 90 – 120 Minuten.

Weitere klinische Studien mit NMDA-Antagonisten könnten zur Erforschung unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen hilfreich sein. Dextromethorphan könnte hierfür aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils gut eingesetzt werden. Eine weitere Fragestellung für nachfolgende Studien könnte sein, ob Dextromethorphan oder andere NMDA-Antagonisten in der Behandlung von Alkoholkranken eine Rolle spielen könnten, sei es als Entzugsmedikament oder als Anti-Craving-Mittel.

## V. Zusammenfassung

In dieser Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 20 alkoholabhängige Patienten nach abgeschlossenem Entzug sowie als Kontrollgruppe 21 gesunde Probanden untersucht. Testsubstanz war Dextromethorphan, ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist. Nach Verabreichung der Testsubstanz wurde halbstündlich die subjektive Befindlichkeit der Studienteilnehmer mittels unterschiedlicher Fragebögen getestet. Daneben erfolgten halbstündliche Kontrollen der Vitalwerte sowie Blutentnahmen zur Bestimmung hormoneller Veränderungen (Serumkonzentrationen von Prolactin, Cortisol und HGH). Als Fragebögen eingesetzt wurden Visuelle Analogskalen (VAS), die „Alcohol Sensation Scale“ (ASS), das „Addiction Research Center Inventory“ (ARCI) sowie das „Profile of Mood States“ (POMS). Wir postulierten eine Zunahme alkoholartiger subjektiver Effekte mittels Antagonisierung des NMDA-Systems durch Dextromethorphan, da auch Alkohol seine Wirkung durch Blockade des NMDA-Systems hervorruft. Daneben gingen wir davon aus, dass diese Effekte bei den gesunden Probanden stärker ausgeprägt sein würden als bei den Alkoholabhängigen, weil es bei letzteren infolge des langjährigen Alkoholkonsums zu einer Höherregulierung der NMDA-Rezeptordichte kommt. Die wenigen vergleichbaren Studien, in denen subjektive Effekte nach Gabe eines NMDA-Antagonisten untersucht wurden, allen voran Krystal et al. mit mehreren Studien zur Substanz Ketamin, deuteten bereits darauf hin, dass ein Teil der subjektiven, dem Alkohol ähnlichen Effekte über das NMDA-System vermittelt werden. Dabei scheint es sich vorrangig um dämpfende, sedierende Effekte zu handeln und nicht um stimulierende Effekte. Im Gegensatz dazu kamen Bisaga und Evans (2004) in einer Studie mit der Substanz Memantine, einem anderen NMDA-Antagonisten, zu dem Ergebnis, dass über das NMDA-System wohl alkoholinduzierte dissoziative Effekte vermittelt werden, jedoch nicht Effekte wie Sedierung, Stimulation und Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten. Die Autoren gingen davon aus, dass für die Entstehung letztgenannter Effekte andere Rezeptorsysteme von entscheidender Bedeutung sind.

Wir setzten in unserer Studie erstmals den NMDA-Antagonisten Dextromethorphan in diesem Zusammenhang ein. Dextromethorphan führte zu einem signifikanten Gefühl der Trunkenheit, das bei den gesunden Probanden wie erwartet signifikant stärker ausgeprägt war als bei den Alkoholabhängigen. Fast alle Effekte, die Sedierung und Dysphorie beschreiben (wie Müdigkeit, Ruhe, Niedergeschlagenheit, Missmut, Ängstlichkeit u.a.) nahmen signifikant zu, wohingegen Effekte, die Stimulierung und Euphorie beschreiben, mit Ausnahme amphetaminartiger Effekte deutlich, jedoch zumeist nicht signifikant abnahmen. Hinsichtlich der Effekte, die Veränderungen körperlicher Art beschreiben (unterteilt in gastro-intestinale, anaesthesierende und zentral stimulierende Effekte, subjektive Funktionseinschränkungen, Wärmegefühle und Veränderungen von Atmung und Herzschlag), führte Dextromethorphan in den meisten Fällen zu hochsignifikanten Zunahmen der Skalenwerte mit Ausnahme der gastro-intestinalen Effekte. Daneben zeigte sich unter Dextromethorphan eine signifikant geringere Zunahme des Hungergefühls. Wie zu erwarten, waren die meisten dieser Effekte bei den gesunden Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den Alkoholikern und die Wirkung hielt im Allgemeinen länger an. Sie setzte etwa 30 Minuten nach Einnahme von Dextromethorphan ein, die maximale Wirkung trat bei den Alkoholpatienten durchschnittlich 60 – 90 Minute nach Einnahme auf, bei den gesunden Probanden hingegen zumeist 90 – 120 Minuten nach Einnahme.

Bezüglich der Vitalparameter erwarteten wir eher Anstiege von Herzfrequenz und Blutdruck. Beim Blutdruck trat dieses Ergebnis auch ein, Dextromethorphan führte zu einem signifikanten Anstieg der systolischen und einem deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg der diastolischen Werte. Tendenziell war dieser Blutdruckanstieg bei den gesunden

Probanden höher als bei den Alkoholabhängigen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei der Herzfrequenz hingegen konnten wir sowohl nach Gabe von Dextromethorphan als auch unter Placebobedingungen in beiden Gruppen eine Abnahme der Pulswerte beobachten, die jedoch unter Dextromethorphan signifikant stärker ausgeprägt war. Für die Bestimmung der hormonellen Veränderungen gingen wir anhand der bisherigen Studienlage von einer Zunahme der Serumkonzentrationen von Cortisol, Prolactin und HGH vorrangig in der Gruppe der gesunden Probanden aus. Diese Erwartung bestätigte sich, Dextromethorphan führte zu signifikanten Zunahmen der Konzentrationen von Cortisol und Prolactin und zu einer ausgeprägt, aber nicht signifikant erhöhten Serumkonzentration von HGH. Diese vermehrte Ausschüttung trat lediglich bei den gesunden Probanden auf, wohingegen sich die Hormonspiegel bei den Alkoholikern so gut wie gar nicht veränderten.

Als Ergebnis dieser Studie lässt sich zusammenfassen, dass sich durch Blockade des NMDA-Systems mittels der Substanz Dextromethorphan ausgeprägte alkoholartige Effekte erzielen lassen. Im Vordergrund stehen dabei Effekte wie Sedierung, Dysphorie und Veränderungen von Körperempfindungen, nicht hingegen Effekte wie Stimulation und Euphorie, für welche andere Rezeptorsysteme verantwortlich zu sein scheinen. Somit können wir die Ergebnisse von Krystal et al. für die Substanz Ketamin bestätigen.

Insgesamt gibt es nur sehr wenige Studien zu dieser Fragestellung. Wünschenswert wären daher weitere Studien mit unterschiedlichen NMDA-Antagonisten und mit grösseren Fallzahlen, um den Zusammenhang zwischen den Wirkungen von Alkohol und dem NMDA-Rezeptorsystem besser zu verstehen. Diese Forschungsgrundlage könnte dann zu weiteren Fragestellungen führen, z.B. ob NMDA-Antagonisten sinnvoll in der Behandlung von alkoholkranken Patienten eingesetzt werden können, beispielsweise als Entzugsmedikamente oder als Anti-Craving-Substanzen.



## VI. Anhang: Tabellen zur deskriptiven Statistik

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
VAS 1 1	4,25	6,13	21	13,50	27,44	20	2,14	3,38	21	7,50	10,58	20
VAS 1 2	1,50	2,35	21	8,75	20,19	20	1,90	3,35	21	5,50	8,87	20
VAS 1 3	2,00	2,99	21	4,75	11,97	20	4,05	7,68	21	6,00	8,37	20
VAS 1 4	1,25	2,22	21	3,50	7,27	20	3,10	5,80	21	7,25	14,73	20
VAS 1 5	1,50	2,35	21	4,75	12,19	20	3,33	5,08	21	5,75	9,90	20
VAS 1 6	2,00	3,40	21	4,00	10,08	20	2,38	4,90	21	5,00	7,43	20
VAS 1 7	1,50	2,35	21	3,25	7,48	20	1,90	3,35	21	4,00	7,88	20
VAS 1 8	1,00	2,05	21	3,25	7,12	20	1,43	2,80	21	4,25	7,99	20
VAS 1 max	2,75	3,43	21	10,25	19,90	20	6,90	9,55	21	10,25	14,55	20

Tabelle 31: VAS Ängstlichkeit

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
VAS 2 1	1,75	3,35	21	1,00	2,05	20	1,19	2,69	21	1,00	2,05	20
VAS 2 2	1,75	2,94	21	1,00	2,62	20	2,86	5,38	21	1,75	3,73	20
VAS 2 3	2,00	2,99	21	1,75	4,94	20	15,71	27,17	21	10,25	18,74	20
VAS 2 4	1,75	3,35	21	1,25	3,19	20	33,57	33,95	21	14,50	22,59	20
VAS 2 5	2,25	4,13	21	1,25	3,58	20	38,81	35,39	21	10,00	15,47	20
VAS 2 6	2,00	3,77	21	1,50	4,01	20	33,10	33,67	21	7,50	10,70	20
VAS 2 7	1,50	2,35	21	1,00	3,48	20	19,76	24,82	21	3,25	7,12	20
VAS 2 8	1,25	2,22	21	1,00	3,48	20	17,62	27,19	21	2,75	7,52	20
VAS 2 max	3,75	4,83	21	2,75	5,50	20	42,86	35,59	21	20,75	26,12	20

Tabelle 32: VAS Trunkenheit

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
VAS 3 1	58,50	33,92	21	73,25	26,91	20	66,43	26,23	21	60,25	32,06	20
VAS 3 2	67,00	34,47	21	75,75	24,78	20	68,57	22,26	21	71,00	28,03	20
VAS 3 3	61,25	37,87	21	75,25	24,89	20	65,24	29,64	21	77,25	23,42	20
VAS 3 4	63,75	35,98	21	76,00	31,44	20	58,10	32,19	21	67,00	32,98	20
VAS 3 5	57,50	36,29	21	72,50	31,69	20	66,90	19,59	21	64,50	33,60	20
VAS 3 6	62,75	35,89	21	80,75	27,35	20	70,00	28,24	21	63,50	33,64	20
VAS 3 7	61,00	34,78	21	80,00	25,44	20	67,86	26,44	21	68,00	34,12	20
VAS 3 8	64,00	33,23	21	80,25	25,88	20	66,90	27,82	21	70,25	33,93	20
VAS 3 min	46,75	40,21	21	60,50	35,28	20	40,24	31,88	21	38,25	35,55	20

Tabelle 33: VAS Ruhe

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
VAS 4 1	10,00	23,73	21	4,50	10,37	20	3,33	5,99	21	10,25	14,64	20
VAS 4 2	3,75	11,11	21	9,50	19,46	20	4,76	9,28	21	12,25	21,24	20
VAS 4 3	2,50	4,14	21	9,25	18,23	20	4,76	6,61	21	12,75	26,83	20
VAS 4 4	2,50	6,79	21	6,00	11,31	20	17,86	30,56	21	13,00	21,30	20
VAS 4 5	3,50	9,05	21	4,25	7,48	20	7,38	10,56	21	12,00	24,62	20
VAS 4 6	3,00	6,16	21	7,25	17,28	20	7,86	15,29	21	10,50	23,73	20
VAS 4 7	7,25	21,24	21	10,75	22,67	20	4,52	6,87	21	7,00	14,99	20
VAS 4 8	2,25	3,43	21	11,00	23,60	20	4,52	8,79	21	6,50	15,90	20
VAS 4 max	9,75	22,91	21	15,25	26,97	20	25,24	29,81	21	24,00	31,73	20

Tabelle 34: VAS Niedergeschlagenheit

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
VAS 5 1	41,25	32,60	21	43,00	38,91	20	30,95	18,88	21	47,50	35,34	20
VAS 5 2	46,25	31,91	21	48,25	36,75	20	37,62	29,31	21	52,00	34,92	20
VAS 5 3	46,75	29,53	21	49,75	38,10	20	37,14	32,27	21	53,25	37,00	20
VAS 5 4	57,50	26,08	21	49,75	35,52	20	40,95	32,70	21	47,75	38,78	20
VAS 5 5	64,75	29,40	21	56,25	36,16	20	40,71	32,68	21	53,25	37,00	20
VAS 5 6	68,75	29,91	21	66,75	33,92	20	50,95	33,45	21	58,50	38,22	20
VAS 5 7	70,50	30,56	21	72,25	27,46	20	54,52	35,84	21	61,25	38,18	20
VAS 5 8	76,25	28,23	21	68,25	35,07	20	62,38	34,08	21	62,25	37,92	20
VAS 5 max	78,50	26,51	21	81,00	24,90	20	67,62	27,60	21	67,25	33,30	20

Tabelle 35: VAS Hunger

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
ASS 1 1	,80	,86	21	1,25	1,18	20	,83	1,05	21	1,20	1,20	20
ASS 1 2	,90	,87	21	1,03	1,13	20	,98	1,10	21	1,07	1,19	20
ASS 1 3	,82	,83	21	,88	1,03	20	1,40	1,36	21	1,23	1,38	20
ASS 1 4	,70	,72	21	,98	1,14	20	1,43	1,85	21	1,11	1,19	20
ASS 1 5	1,28	1,26	21	1,38	1,15	20	1,63	1,84	21	1,12	1,26	20
ASS 1 6	1,33	1,22	21	1,50	1,20	20	1,56	1,84	21	1,22	1,23	20
ASS 1 7	1,55	1,23	21	1,45	1,23	20	1,83	1,92	21	1,30	1,34	20
ASS 1 8	1,55	1,39	21	1,47	1,41	20	1,63	1,83	21	1,40	1,35	20
ASS 1 max	1,80	1,37	21	1,93	1,20	20	2,38	1,74	21	1,73	1,29	20

Tabelle 36: ASS gastro-intestinal

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
ASS 2 1	1,01	,36	21	,88	,59	20	1,08	,55	21	,84	,58	20
ASS 2 2	1,01	,38	21	,97	,55	20	,96	,47	21	,96	,53	20
ASS 2 3	,94	,39	21	,95	,71	20	1,59	,90	21	1,34	,71	20
ASS 2 4	,91	,39	21	1,03	,53	20	2,12	1,34	21	1,54	1,09	20
ASS 2 5	,94	,38	21	1,04	,81	20	2,61	2,18	21	1,20	,86	20
ASS 2 6	1,03	,36	21	1,15	,80	20	2,37	1,74	21	1,05	,66	20
ASS 2 7	,81	,39	21	1,14	,77	20	2,22	1,85	21	1,06	,64	20
ASS 2 8	,94	,29	21	1,23	,83	20	1,86	1,77	21	1,08	,68	20
ASS 2 max	1,21	,35	21	1,53	,87	20	2,99	2,04	21	1,81	1,02	20

Tabelle 37: ASS anesthetic

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
ASS 3 1	,14	,29	21	,33	,65	20	,17	,31	21	,30	,52	20
ASS 3 2	,21	,39	21	,24	,50	20	,40	,62	21	,34	,59	20
ASS 3 3	,19	,40	21	,40	,69	20	2,24	2,20	21	1,06	1,42	20
ASS 3 4	,18	,34	21	,24	,52	20	3,65	2,41	21	1,69	1,89	20
ASS 3 5	,26	,37	21	,25	,47	20	3,59	2,52	21	1,13	1,44	20
ASS 3 6	,21	,32	21	,31	,72	20	2,72	2,25	21	,61	,69	20
ASS 3 7	,20	,31	21	,44	,81	20	2,26	2,25	21	,41	,53	20
ASS 3 8	,24	,32	21	,49	,86	20	1,88	2,00	21	,41	,53	20
ASS 3 max	,53	,47	21	,76	1,01	20	4,18	2,24	21	1,89	1,90	20

Tabelle 38: ASS central stimulant

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
ASS 4 1	,25	,37	21	,80	1,14	20	,17	,39	21	,85	1,07	20
ASS 4 2	,10	,24	21	,70	1,11	20	,14	,34	21	,88	1,26	20
ASS 4 3	,12	,27	21	,70	1,31	20	1,10	1,62	21	1,12	1,45	20
ASS 4 4	,12	,27	21	,72	1,30	20	2,29	2,49	21	1,33	1,64	20
ASS 4 5	,12	,22	21	,88	1,28	20	2,57	2,51	21	1,45	1,90	20
ASS 4 6	,13	,29	21	,72	1,28	20	1,75	2,24	21	,88	1,33	20
ASS 4 7	,08	,18	21	,55	1,10	20	1,57	2,23	21	,63	1,03	20
ASS 4 8	,07	,17	21	,60	1,11	20	1,28	1,94	21	,52	,85	20
ASS 4 max	,27	,37	21	,93	1,30	20	2,89	2,61	21	1,97	1,97	20

Tabelle 39: ASS impaired function

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
ASS 5 1	1,18	1,27	21	1,35	1,59	20	1,27	1,21	21	1,45	1,20	20
ASS 5 2	,87	1,13	21	1,35	1,30	20	1,03	1,40	21	1,52	1,36	20
ASS 5 3	1,08	1,31	21	1,43	1,41	20	1,44	1,73	21	1,72	1,48	20
ASS 5 4	1,15	1,46	21	1,58	1,38	20	1,38	1,58	21	1,76	1,42	20
ASS 5 5	,87	1,28	21	1,38	1,18	20	2,14	2,02	21	1,83	1,55	20
ASS 5 6	,97	1,33	21	1,35	1,33	20	1,75	1,92	21	1,83	1,50	20
ASS 5 7	,72	,95	21	1,42	1,27	20	1,66	1,73	21	1,69	1,49	20
ASS 5 8	,80	1,13	21	1,50	1,42	20	1,17	1,62	21	1,72	1,62	20
ASS 5 max	1,33	1,43	21	1,88	1,48	20	2,59	2,08	21	2,20	1,68	20

Tabelle 40: ASS warmth/glow

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
ASS 6 1	,13	,33	21	,27	,54	20	,00	,00	21	,25	,55	20
ASS 6 2	,23	,77	21	,38	,64	20	,02	,07	21	,20	,50	20
ASS 6 3	,08	,26	21	,30	,64	20	,22	,69	21	,32	,57	20
ASS 6 4	,25	,76	21	,32	,55	20	,65	1,59	21	,48	,91	20
ASS 6 5	,03	,10	21	,28	,52	20	,78	1,22	21	,37	,79	20
ASS 6 6	,00	,00	21	,25	,51	20	,65	1,17	21	,23	,59	20
ASS 6 7	,00	,00	21	,22	,49	20	,24	,61	21	,17	,49	20
ASS 6 8	,00	,00	21	,27	,54	20	,17	,47	21	,18	,50	20
ASS 6 max	,32	,76	21	,52	,67	20	1,21	1,69	21	,53	,93	20

Tabelle 41: ASS dynamic peripheral

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
arc1_1	,43	,08	21	,48	,23	20	,41	,11	21	,49	,21	20
arc1_3	,42	,11	21	,45	,22	20	,26	,17	21	,35	,28	20
arc1_5	,42	,12	21	,47	,22	20	,23	,18	21	,40	,27	20
arc1_7	,39	,13	21	,41	,25	20	,20	,17	21	,46	,22	20
arc1_8	,38	,14	21	,42	,24	20	,31	,19	21	,47	,23	20
arc1 min	,35	,13	21	,36	,22	20	,16	,16	21	,31	,28	20

Tabelle 42: ARCI Benzedrine group

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
arc2_1	,19	,07	21	,23	,13	20	,17	,07	21	,22	,13	20
arc2_3	,18	,06	21	,20	,16	20	,31	,23	21	,32	,21	20
arc2_5	,19	,06	21	,25	,14	20	,36	,21	21	,30	,18	20
arc2_7	,23	,08	21	,26	,17	20	,34	,18	21	,25	,14	20
arc2_8	,21	,08	21	,24	,13	20	,30	,18	21	,24	,12	20
arc2_max	,25	,08	21	,30	,17	20	,43	,20	21	,35	,21	20

Tabelle 43: ARCI Lysergic acid Diethylamide Scale

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
arc3_1	,15	,08	21	,17	,16	20	,15	,11	21	,16	,12	20
arc3_3	,14	,09	21	,22	,19	20	,45	,27	21	,35	,27	20
arc3_5	,16	,11	21	,23	,19	20	,62	,28	21	,34	,30	20
arc3_7	,18	,10	21	,24	,21	20	,57	,29	21	,20	,14	20
arc3_8	,20	,14	21	,28	,25	20	,47	,28	21	,18	,15	20
arc3_max	,24	,13	21	,31	,24	20	,66	,26	21	,40	,30	20

Tabelle 44 : ARCI Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol-Group

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
arc4_1	,19	,17	21	,46	,32	20	,22	,17	21	,50	,30	20
arc4_3	,19	,16	21	,43	,29	20	,15	,19	21	,42	,29	20
arc4_5	,21	,18	21	,40	,30	20	,18	,25	21	,39	,30	20
arc4_7	,17	,18	21	,37	,31	20	,17	,18	21	,43	,29	20
arc4_8	,15	,16	21	,38	,30	20	,19	,20	21	,45	,32	20
arc4_min	,14	,15	21	,34	,30	20	,09	,13	21	,34	,31	20

Tabelle 45: ARCI Morphine-Benzedrine-Group

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
arc5_1	,23	,15	21	,38	,25	20	,18	,11	21	,40	,22	20
arc5_3	,20	,14	21	,36	,21	20	,20	,12	21	,33	,20	20
arc5_5	,21	,13	21	,35	,24	20	,26	,21	21	,35	,23	20
arc5_7	,19	,15	21	,31	,24	20	,21	,14	21	,36	,23	20
arc5_8	,19	,12	21	,32	,26	20	,23	,16	21	,39	,23	20
arc5_max	,25	,14	21	,41	,23	20	,31	,20	21	,45	,20	20

Tabelle 46: ARCI Amphetamine-Scale

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
pom1_1	1,15	,28	21	1,15	,25	20	1,06	,09	21	1,24	,39	20
pom1_2	1,11	,37	21	1,19	,28	20	1,04	,08	21	1,21	,39	20
pom1_4	1,09	,29	21	1,18	,29	20	1,13	,16	21	1,29	,44	20
pom1_6	1,08	,29	21	1,17	,26	20	1,13	,19	21	1,19	,26	20
pom1_8	1,05	,13	21	1,15	,26	20	1,08	,12	21	1,13	,23	20
pom1 max	1,13	,37	21	1,23	,30	20	1,22	,21	21	1,37	,52	20

Tabelle 47: POMS Niedergeschlagenheit

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
pom2_1	1,55	,42	21	1,33	,44	20	1,47	,52	21	1,44	,82	20
pom2_2	1,47	,36	21	1,38	,50	20	1,54	,44	21	1,70	,86	20
pom2_4	1,54	,49	21	1,36	,45	20	2,35	,90	21	2,04	1,09	20
pom2_6	1,54	,47	21	1,67	,94	20	2,16	,87	21	1,71	,74	20
pom2_8	1,54	,40	21	1,72	,91	20	2,01	,86	21	1,53	,63	20
pom2 max	1,76	,53	21	1,79	,92	20	2,62	,93	21	2,04	1,08	20

Tabelle 48: POMS Müdigkeit

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
pom3_1	2,66	,72	21	2,35	,72	20	2,61	,74	21	2,26	,62	20
pom3_2	2,42	,80	21	2,46	,83	20	2,44	,92	21	2,09	,70	20
pom3_4	2,42	,83	21	2,36	1,00	20	1,96	,90	21	2,04	,71	20
pom3_6	2,30	,76	21	2,25	,82	20	2,03	1,03	21	2,14	,66	20
pom3_8	2,44	,95	21	2,35	1,00	20	2,02	1,01	21	2,32	,71	20
pom3 min	2,14	,78	21	2,05	,77	20	1,69	,77	21	1,92	,58	20

Tabelle 49: POMS Tatendrang

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe						Gruppe					
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
pom4_1	1,14	,33	21	1,18	,42	20	1,04	,11	21	1,21	,46	20
pom4_2	1,11	,28	21	1,12	,38	20	1,05	,09	21	1,15	,43	20
pom4_4	1,11	,32	21	1,16	,39	20	1,12	,22	21	1,20	,52	20
pom4_6	1,09	,20	21	1,23	,45	20	1,11	,17	21	1,23	,57	20
pom4_8	1,14	,30	21	1,24	,46	20	1,15	,33	21	1,24	,63	20
pom4 max	1,20	,34	21	1,29	,48	20	1,30	,35	21	1,32	,64	20

Tabelle 50: POMS Missmut

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
Puls 1	63,40	9,02	21	75,10	11,47	20	65,81	9,55	21	74,80	10,94	20
Puls 2	64,20	8,46	21	73,70	10,41	20	65,81	9,42	21	71,00	8,98	20
Puls 3	65,00	8,79	21	73,50	9,64	20	64,29	7,33	21	71,40	9,09	20
Puls 4	63,00	8,19	21	72,80	10,21	20	62,67	7,08	21	71,60	10,61	20
Puls 5	63,80	9,58	21	71,60	9,10	20	62,19	7,32	21	69,00	9,68	20
Puls 6	63,00	9,79	21	71,20	10,43	20	61,81	6,45	21	68,60	8,64	20
Puls 7	61,60	8,74	21	72,50	9,53	20	59,05	3,72	21	68,60	8,61	20
Puls 8	62,44	8,36	21	70,00	9,36	20	59,78	5,08	21	69,80	8,43	20
Puls min	59,80	8,36	21	67,30	9,30	20	57,71	4,87	21	64,90	8,47	20

Tabelle 51: Herzfrequenz

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
Blutdruck syst. 1	109,50	11,80	21	107,25	11,86	20	111,90	10,06	21	109,50	11,69	20
Blutdruck syst. 2	106,75	11,04	21	106,25	11,46	20	107,86	9,82	21	107,25	14,19	20
Blutdruck syst. 3	107,00	11,96	21	105,50	10,50	20	109,52	11,72	21	105,00	10,26	20
Blutdruck syst. 4	105,00	10,39	21	101,50	11,48	20	111,43	13,61	21	107,75	11,53	20
Blutdruck syst. 5	110,50	10,75	21	102,50	11,18	20	112,86	15,54	21	110,25	13,81	20
Blutdruck syst. 6	109,00	12,94	21	104,00	13,44	20	114,29	18,32	21	108,25	13,31	20
Blutdruck syst. 7	109,00	12,42	21	104,50	9,58	20	115,24	11,67	21	108,50	12,37	20
Blutdruck syst. 8	109,17	11,28	21	104,17	11,15	20	115,56	14,94	21	108,50	12,37	20
Blutdruck syst. max	115,00	12,25	21	112,25	10,06	20	121,90	15,85	21	119,25	12,80	20

Tabelle 52: Blutdruck systolisch

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
Blutdruck diast. 1	74,75	8,66	21	73,25	9,22	20	77,62	8,46	21	76,00	8,68	20
Blutdruck diast. 2	74,75	9,39	21	75,00	11,24	20	77,62	8,46	21	75,75	10,67	20
Blutdruck diast. 3	75,25	9,80	21	74,00	8,21	20	76,43	10,26	21	76,00	8,05	20
Blutdruck diast. 4	74,75	9,66	21	73,00	9,09	20	78,10	11,23	21	76,75	9,22	20
Blutdruck diast. 5	76,25	8,72	21	72,75	8,96	20	80,48	10,83	21	76,75	8,63	20
Blutdruck diast. 6	76,00	11,19	21	73,75	11,57	20	81,43	12,26	21	77,50	9,93	20
Blutdruck diast. 7	75,00	8,74	21	73,75	8,72	20	81,67	8,71	21	77,50	8,96	20
Blutdruck diast. 8	77,78	9,74	21	73,61	7,82	20	80,28	9,31	21	78,50	7,80	20
Blutdruck diast. max	81,25	9,85	21	79,25	9,50	20	85,71	10,64	21	84,25	7,30	20

Tabelle 53: Blutdruck diastolisch

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
prol_1	166,21	67,82	21	177,15	174,89	20	162,71	61,32	21	185,10	189,83	20
prol_2	155,71	68,99	21	174,20	167,96	20	155,29	59,78	21	178,65	187,27	20
prol_3	148,21	65,70	21	170,00	171,80	20	157,93	68,50	21	176,65	200,71	20
prol_4	136,79	63,73	21	166,75	184,34	20	242,64	204,78	21	180,95	182,83	20
prol_5	140,43	63,98	21	164,85	175,05	20	300,71	313,79	21	194,30	204,29	20
prol_6	128,36	57,10	21	162,20	169,95	20	232,50	201,53	21	193,65	186,70	20
prol_7	134,36	59,44	21	175,60	172,38	20	189,00	110,79	21	199,95	189,11	20
prol_8	144,86	63,14	21	178,85	170,69	20	158,93	73,44	21	201,25	199,47	20
prol_max	165,14	68,91	21	201,95	180,17	20	328,64	305,96	21	219,20	199,55	20

Tabelle 54: Prolactin

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
hgh_1	,23	,30	21	1,15	3,20	20	,16	,15	21	2,33	5,28	20
hgh_2	,13	,05	21	,81	2,76	20	,40	1,04	21	1,10	2,75	20
hgh_3	,13	,09	21	,62	2,19	20	,42	1,04	21	,90	3,06	20
hgh_4	,10	,01	21	,52	1,62	20	1,30	2,80	21	1,01	3,89	20
hgh_5	,38	1,04	21	,58	1,35	20	1,56	2,35	21	1,27	4,89	20
hgh_6	,41	1,04	21	,79	1,30	20	,61	,87	21	1,49	5,70	20
hgh_7	,26	,34	21	1,06	2,15	20	,25	,31	21	1,38	5,41	20
hgh_8	,43	1,04	21	,95	1,70	20	,85	2,31	21	1,37	5,18	20
hgh_max	,74	1,39	21	1,64	2,83	20	2,58	3,31	21	2,09	5,79	20

Tabelle 55: HGH

	Substanz											
	Placebo						Verum					
	Gruppe			Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	Kontrollperson			Alkoholpatient			Kontrollperson			Alkoholpatient		
	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl
cort_1	12,71	2,62	21	12,66	4,90	20	14,39	4,71	21	11,80	4,38	20
cort_2	11,27	2,08	21	10,60	4,02	20	11,98	3,69	21	10,89	4,49	20
cort_3	10,89	1,87	21	9,16	3,72	20	13,34	6,78	21	10,39	3,60	20
cort_4	10,45	2,40	21	8,58	3,06	20	18,29	11,70	21	10,62	4,63	20
cort_5	10,51	2,44	21	7,95	2,80	20	18,86	12,85	21	10,93	4,28	20
cort_6	11,51	2,93	21	7,98	3,06	20	18,43	12,38	21	9,33	3,51	20
cort_7	11,18	2,72	21	7,95	3,57	20	18,19	13,84	21	8,49	3,40	20
cort_8	11,07	2,17	21	8,03	2,97	20	16,23	12,97	21	7,84	2,89	20
cort_max	13,98	1,21	21	11,57	3,59	20	22,70	13,26	21	13,84	3,89	20

Tabelle 56: Cortisol



		Gruppe	Mittelwert	Streuung	Anzahl
Hydroxymorphinan	T=60 min.	Kontrolle	140,24	146,30	17
		Patient	247,05	188,14	20
	T=120 min.	Kontrolle	427,59	304,05	17
		Patient	539,50	288,01	20
	T=180 min.	Kontrolle	458,71	368,14	17
		Patient	507,50	294,93	20
Dextrorphan	T=60 min.	Kontrolle	1134,59	943,48	17
		Patient	1777,50	1214,34	20
	T=120 min.	Kontrolle	1915,29	1244,12	17
		Patient	2437,70	1085,87	20
	T=180 min.	Kontrolle	1520,94	1191,95	17
		Patient	1778,95	966,51	20
Dextromethorphan	T=60 min.	Kontrolle	35,76	49,46	17
		Patient	22,45	44,32	20
	T=120 min.	Kontrolle	49,35	69,24	17
		Patient	27,95	43,73	20
	T=180 min.	Kontrolle	41,82	59,27	17
		Patient	22,05	38,64	20

Tabelle 57: Testsubstanz Dextromethorphan und Metabolite

#### Gruppenstatistiken

	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Hydroxymorphinan AUC	Kontrolle	17	828,2941	597,06284	144,80901
	Patient	20	1008,3000	583,40483	130,45329
Dextrorphan AUC	Kontrolle	17	3416,0000	2255,72600	547,09392
	Patient	20	4445,9250	2248,74696	502,83511
Dextromethorphan AUC	Kontrolle	17	98,5000	129,99459	31,52832
	Patient	20	55,5250	95,30871	21,31167

Tabelle 58: AUCs von Dextromethorphan und Metaboliten

## VII. Literaturverzeichnis

Adesso VJ, Laueran R (1975): Unpublished data, University of Wisconsin – Milwaukee

Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Brahler E, Bailer H, Grulke N (2005): Überprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Psychother Psychosom Med Psychol* **55** (7) 324-330

Bäumler G (1985): *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop*. Göttingen: Hogrefe

Bazire S (1987): MAOIs and narcotic analgesics. *British Journal of Psychiatry* **151** 701

Beauducel A, Strobel A, Brocke B (2003): Psychometrische Eigenschaften und Normen einer deutschsprachigen Fassung der Sensation Seeking-Skalen, Form V. *Diagnostika* **49** (2) 61-72, Hogrefe-Verlag, Göttingen

Bem JL, Peck R (1992): Dextromethorphan: An Overview of Safety Issues. *Drug Safety* **7** (2) 190-199

Bisaga A, Evans SM (2004) : Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. *Psychopharmacology* **172** 16-24

Bisaga A, Gianelli P, Popik P (1997): Opiate Withdrawal with Dextromethorphan. *American Journal of Psychiatry* **154** (4) 584

Bondy et al. (1996) : The PHA-induced Calcium signal in Lymphocytes is altered after Blockade of Kalium-Channels in Alzheimer Disease. *Journal of Psychiatric Research* **30** (3)

Bonnucelli U, Del Dotto P, Piccini P, Behge F, Corsini GU, Muratorio A (1992): Dextromethorphan and Parkinsonism. *Lancet* **340** 53

Borkenau P, Ostendorf F (1993): NEO-Fünf-Faktoren Inventar nach Costa und McCrae. Hogrefe-Verlag, Göttingen

Brunelle C, Assaad JM, Barret SP, AVila C, Conrod PJ, Tremblay RE, Pihl RO (2004): Heightened heart rate response to alcohol intoxication is associated with a reward-seeking personality profile. *Alcohol Clin Exp Res* **28** (3) 394-401

Bullinger M, Heinisch M, Ludwig M, Geier S (1990): Skalen zur Erfassung des Wohlbefindens: Psychometrische Analysen zum „Profile of Mood States“ (POMS) und zum „Psychological General Wellbeing Index“ (PGWI). *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* **11** 53-61

Carmichael S, Isola R, Gessa GL, Rosetti ZL (1993): Ethanol prevents the glutamate release induced by N-methyl-D-aspartate in the rat striatum. *Neuroscience Letter* **152** 133-136

Chen ZR, Somogyi AA, Bochner F (1990): Simultaneous Determination of Dextromethorphan and three metabolites in Plasma and Urine using HPLC with application to their disposition in man. *Ther Drug Monit* **12** 97-104

- Church J, Sawyer D, McLarnon JG (1994): Interactions of dextromethorphan with the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex: single channel recordings. *Brain-Res.* **666** (2) 189-194
- Cranston JW, Yoast R (1999): Abuse of dextromethorphan. *Arch Fam Med* **8** 99-100
- Curran SL, Andrykowski MA, Studts JL (1995): Short form of the Profile of Mood States (POMS-SF): Psychometric Information. *Psychol Assess* **7** 80-83
- Dettling M, Heinz A, Dufeu P, Rommelspacher H, Graf KJ, Schmidt LG (1995): Dopaminergic responsivity in alcoholism: trait, state or residual marker? *Am J Psychiatry* **152** (9) 1317-1321
- Erden BF, Ozdemirci S, Yildiran G, Utkan T, Gacar N, Ulak G (1999): Dextromethorphan attenuates ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **62** (3) 537-541
- Estruch R, Sacanella E, De la Sierra A, Aguilera MT, Antunez E, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Coca A, Urbano-Marquez A (2003): Effects of alcohol withdrawal on 24 hour ambulatory blood pressure among alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* **27** (12) 2002-2008
- Evans WE, Relling MV, Petros WP (1989): Dextromethorphan and caffeine as probes for simultaneous determination of debrisoquin-oxidation and N-acetylation phenotypes in children. *Clinic Pharmacol Ther* **45** 568-573
- Everitt BS, Wesselys S (2004): Clinical Trials in Psychiatry. *Oxford University Press*
- Fossati A, Vimercati MG, Caputo R, Valenti M (1995): Pharmacological profile of dextromethorphan. *Arzneimittelforschung* **45** (11) 1188-1193
- Grant KA, Colombo G (1993): Discriminative stimulus effects of ethanol: Effect of training dose on the substitution of N-methyl-D-aspartate antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Pharmacology* **264** 1241-1247
- Grant KA, Knisely JS, Tabakoff B, Barret JE, Balster RL (1991): Ethanol-like discriminative stimulus effects of noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonists. *Behavioral Pharmacology* **2** 87-95
- Gredal O, Werdelin L, Bak S, Christensen PB, Boysen G, Kristensen MO, Jespersen JH, Regeur L, Hinge HH, Jensen TS (1997): A clinical trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta-Neurol-Scand.* **96** (1) 8-13
- Haertzen CA, Hill HE, Belleville RE (1963): Development of the Addiction Research Center Inventory (ARCI): Selection of items that are sensitive to the effects of various drugs. *Psychopharmacologia* **4** 155-166
- Hill HE, Haertzen CA, Wolbach Jr. AB, Miner EJ (1963): The Addiction Research Center Inventory: Standardization of Scales which evaluate subjective effects of morphine, amphetamine, pentobarbital, alcohol, LSD-25, pyrahexyl and chlorpromazine. With Appendix. *Psychopharmacologia* **4** 167-205

- Hodge CW, Cox AA (1998): The discriminative stimulus effects of ethanol are mediated by NMDA and GABA-A receptors in specific limbic brain regions. *Psychopharmacology* **139** 95-107
- Hollander D, Pradas J, Kaplan R, McLeod HL, Evans WE, Munsat TL (1994): High-dose Dextromethorphan in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Phase I Safety and Pharmacokinetic Studies. *Annals of Neurology* **36** 920-924
- Iaboni RP, Aronowitz JS (1995): Dextromethorphan abuse in a dually diagnosed patient. *J. Nerv. Ment. Dis.* **183** (5) 341-342
- Jasinski DR, Henningfield JE (1989): Human abuse liability assessment by measurement of subjective and physiological effects . In: Testing for Abuse Liability of Drugs in Humans. *NIDA Research Monograph* **92**, Government Printing Office, Washington DC.
- Jasinski DR, Martin WR, Mansky PA (1971): Progress Report on the Assessment of the Antagonists Nalbuphine and GPA-2087 for Abuse Potential and Studies of the Effects of Dextromethorphan in Man. NIMH Addiction Research Center, *Committee on Problems of Drug Dependence* 143-178
- Kalluri HS, Mehta AK, Ticku MK (1998): Up-regulation of NMDA receptor subunits in rat brain following chronic ethanol Substanz. *Brain-Res-Mol-Brain-Res* **58** (1-2) 221-224
- Koyuncuoglu H (1995): The combination of tizanidine markedly improves the Substanz with dextromethorphan of heroin addicted outpatients. *Int-J-Clin-Pharmacol-Ther-Toxicol* **33** (1) 13-19
- Koyuncuoglu H, Saydam B (1990) : The Substanz of heroin addicts with dextromethorphan: a double-blind comparison of dextromethorphan with chlorpromazine. *Int-J-Clin-Pharmacol-Ther-Toxicol* **28** (4) 147-152
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS (1994): Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist ketamine in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* **51** (3) 199-214
- Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, Webb E, Gueorgueva R, D'Souza DC, Boutros NN, Trevisan L, Charney DS (2003): Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* **28** 2020-2028
- Krystal JH, Petrakis IL, Webb ED, Cooney NL, Karper LP, Namanworth S, Stetson P, Trevisan LA, Charney DS (1998): Dose-related Ethanol-like Effects of the NMDA Antagonist Ketamine in Recently Detoxified Alcoholics. *Archiv of General Psychiatry* **55** 354-360
- Krystal JH, Webb E, Cooney N, Kranzler HR, Charney DS (1994): Specificity of Ethanol-like Effects Elicited by Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms. *Archiv of General Psychiatry* **51** 898-911
- Lamas X, Farre M, Llorente M, Cami J (1994): Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug and Alcohol Dependence* **35** 203-209

Lamblin F, Deuceuninck D, DeWitte P (1993): Modulation of Alcohol Preferences by NMDA Antagonists in Male Rats. *Alcohol and Alcoholism* **28** (6) 639-647

Lange KW, Riederer P (1994): Glutamatergic Drugs in Parkinson's disease. *Life Sci.* **55** (25-26) 2067-2075

Littleton J, Little H (1994): Current concepts of ethanol dependence. *Addiction* **89** 1397-1412

Lovinger DM (1995): Developmental decrease in ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in rat neocortical neurons; relation to the action of ifenprodil. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* **274** 164-172

Lovinger DM (1996): Interactions between ethanol and agents that act on the NMDA-type glutamate receptor. *Alcohol-Clin-Exp-Res* **20** 187A-191A

Maisto SA, Connors GJ, Tucker JA, McCollam JB, Adesso VJ (1980): Validation of the Sensation Scale, a measure of subjective physiological responses to alcohol. *Behav. Res. Ther.* **18** (1) 37-43

Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski DR (1971): Physiologic, subjective and behavioural effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine and methylphenidate in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12** 245-258

Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P (1990): Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* **300** 230-235

McDougle CJ, Krystal JH, Price LH, Heninger GR, Charney DS (1995): Noradrenergic response to acute alcohol administration in healthy subjects; comparison with intravenous yohimbine. *Psychopharmacology* **118** 127-135

McElwee NE, Veltri JC (1990): Intentional abuse of dextromethorphan products: 1985 to 1988 statewide data (abstract). *Vet Hum Toxicol* **32** 355

McEntee WJ, Crook TH (1993): Glutamate: Its role in learning, memory and the aging brain. *Psychopharmacology* **111** (4) 391-401

McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR (2005): Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* **18** (2) 276-286

McFee RB, Mofenson HC, Caraccio TR (2000): Dextromethorphan: another "ecstasy"? *Arch Fam Med* **9** 123

McNair D, Lorr M, Droppleman L (1971): POMS Manual. San Diego: Educational and Industrial Testing Service

Michaelis EK, Galton WJ, Foye J, Michaelis ML, Philips I, Kleinman JE (1990): Glutamate Receptor Changes in Brain Synaptic Membranes from Human Alcoholics. *Biochemical Research* **1511** 1055-1063

- Miller RJ, Murphy SN, Glaum SR (1989): Neuronal calcium channels and their regulation by excitatory amino acids. *Ann-New-York-Acad-Sci.* **568** 149-158
- Müller-Spahn F, Modell S, Ackenheil M, Brachner A, Kurtz G (1998): Elevated response of growth hormone to graded doses of apomorphine in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* **32** 265-271
- Murck H, Steiger A (1998): Mg<sup>2+</sup> reduces ACTH secretion and enhances spindle power without changing delta power during sleep in men – possible therapeutic implications. *Psychopharmacology* **137** (3) 247-252
- Murray S, Brewerton T (1993): Abuse of over-the-counter dextromethorphan by teenagers. *South. Med. J.* **86** (10) 1151-1153
- Musacchio JM, Klein M, Canoll PD (1989): Dextromethorphan and sigma ligands: common sites but diverse effects. *Life Science* **45** 1721-1732
- Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB (1997): High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* **48** (5) 1212-1218
- Noonan WC, Miller WR, Feeney DM (2000): Dextromethorphan abuse among youth. *Arch Fam Med* **9** (9) 791-792
- Perault MC, Bouquet S, Bertschy G, Vandell S, Chakroun R et al. (1991): Debrisquine and dextromethorphan phenotyping and antidepressant Substanz. *Therapie* **46** 1-3
- Petrakis IL, Limoncelli D, Gueorgueva R, Jatlow P, Boutros NN, Trevisan L, Gelernter J, Krystal JH (2004): Altered NMDA Glutamate Receptor Antagonist Response in Individuals with a Family Vulnerability to Alcohol. *Am J Psychiatry* **161** 1776-1782
- Pfaff G, Briegel P, Lamprecht I (1983): Inter-individual variation in the metabolism of dextromethorphan. *Int. Journal of Pharmaceutics* **14** 173-189
- Sagratella S (1995): NMDA antagonists: antiepileptic-neuroprotective drugs with diversified neuropharmacological profiles. *Pharmacol. Res.* **32** (1-2) 1-13
- Schadel M, Wu D, Otton SV, Kalow W, Sellers EM (1995): Pharmacokinetics of dextromethorphan and metabolites in humans; influence of the CYP 2D6 phenotype and quinidine inhibition. *Journal of Clinincal Psychopharmacology* **15** (4) 263-269
- Schmidt LG, Dettling M, Graef KJ, Heinz A, Kuhn S, Podschus J, Rommelspacher H (1996): Reduced dopaminergic function in alcoholics is related to severe dependence. *Biol Psychiatry* **39** (3) 193-198
- Schmidt LG, Dufeu P, Rommelspacher H (1993): Diagnostik der Alkoholabhängigkeit. *Nervenarzt* **64** (1) 36-43

Schütz CG, Koch J, Preuss U, Soyka M (1997): Reliability and Validity of the German Version of the 45-item Craving Questionnaire and the 49-item Addiction Research Center Inventory. College on Problems of Drug Dependence, Nashville, 59<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting. Nashville, TN, June 14-19

Shacham SA (1983): A shortened version of the Profile of Mood States. *J Pers Assess* **47** 305-306

Simson PE, Criswell HE, Breese GR (1993): Inhibition of NMDA-evoked electrophysiological activity by ethanol in selected brain regions: evidence for ethanol-sensitive and ethanol-insensitive NMDA-evoked responses. *Brain-Res.* **607** (1-2) 9-16

Sinclair JB (1973): Dextromethorphan-monoamine oxidase inhibitor interaction in rabbits. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology* **25** 803-808

Soyka M (1995): Acamprosate in der pharmakogestützten Rückfallprophylaxe Alkoholabhängiger. *Nervenheilkunde* **3** 110-114

Steinberg GK, Bell TE, Yenari MA (1996): Dose escalation safety and tolerance study of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextromethorphan in neurosurgery patients. *Journal of Neurosurgery* **84** (5) 860-866

Steinberg GK, Lo EH, Kunis DM, Grant GA, Poljak A, DeLaPaz R (1991): Dextromethorphan alters cerebral blood flow and protects against cerebral injury following focal ischemia. *Neuroscience Letter* **133** (2) 225-228

Stetter F, Ackermann K, Bizer A, Straube ER, Mann K (1995): Effects of disease-related cues in alcoholic inpatients: results of a controlled "alcohol-stroop" study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **19** (3) 593-599

Tan CH, Lee HS, Kua EH, Yeo B, Ang A (1995): Difference in platelet cytosolic calcium response to thrombin in alcoholic withdrawal and sober patients. *J Stud Alcohol* **56** 21-23

Tortella FC (1989): Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends Pharmacol Sci* **10** 501-507

Tsai GE, Gastfried DR, Coyle JT (1995) : The Glutamatergic Basis of Human Alcoholism. *American Journal of Psychiatry* **152** 332-340

Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Markku V, Linnoila I, Coyle JT (1998): Increased Glutamatergic Neurotransmission and Oxidative Stress after Alcohol Withdrawal. *American Journal of Psychiatry* **155** 726-732

Verhagen ML, Del Dotto P, Natta R, Van den Munckhof P, Chase TN (1998): Dextromethorphan improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* **51** (1) 203-206

Weinbroum AA (2002): Dextromethorphan reduces immediate and late postoperative analgesic requirements and improves patients' subjective scorings after epidural lidocaine and general anesthesia. *Anesth Analg.* **94** (6) 1547-1552

Whitton PS (1997): Glutamatergic control over brain dopamine release in vivo and in vitro. *Neurosci Biobehav Rev* **21** (4) 481-488

Wolfe TR, Caravati EM (1995): Massive dextromethorphen ingestion and abuse. *Am J Emerg Med.* **13** 174-176

Zawertailo LA, Kaplan HL, Busto UE, Tyndale RF, Sellers EM (1998): Pschotropic effects of dextromethorphan are altered by the CYP 2D6 polymorphism: a pilot study. *Journal of Clinical Pharmacology* **18** (4) 332-337

Ziegelgänsberger W, Zeise M (1992): Calcium-diacetyl-homotaurinate which prevents relapse in weaned alcoholics decreases the action of excitatory amino acids in neocortical neurons of the rat in vitro. In Naranjo CA, Sellers EM (eds): *Novel of Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Heidelberg New York, Springer 337-342

Zuckerman M (1996): Item Revisions in the Sensation Seeking Scale Form V (SSS-V). *Personality and Individual Differences* **20** 515

Zuckerman M, Eysenck HJ, Eysenck SBG (1978): Sensation Seeking in England and America: Cross-cultural, age and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **46** 139-149



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Soyka und Herrn Dr. med. Christian Schütz, die diese Studie konzipierten. Herr Dr. Schütz war maßgeblich an der Durchführung der Studie beteiligt und stand mir für Fragen jederzeit zur Verfügung. Ausserdem bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Dipl. Psych. Christoph Glasmacher für seine exzellente Beratung und Hilfe in der Statistik.

Mein Dank gilt natürlich ebenso allen Patienten und Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung stellten und dadurch diese Untersuchung erst ermöglichten.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Dieter Steubing
Geburt	01.03.1974 in München
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig
Anschrift	Landstrasse 78 A, CH – 5436 Würenlos, Kanton Aargau
Telefon privat	+41 (0)56 430 96 70
Telefon mobil	+41 (0)79 800 66 80
E-Mail privat	dietersteubing@yahoo.de

### Schulbildung

1980-1984	Grundschule Ismaning
1984-1993	Maximiliansgymnasium München (Humanistischer Zweig) Abiturnote: 1,5

### Zivildienst

08/93–11/94	Krankenhaus Neuwittelsbach (Fachklinik für Innere Medizin)
-------------	---

### Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

Winter 1994	Beginn des Studiums der Humanmedizin
Herbst 1996	Ärztliche Vorprüfung
Herbst 1997	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Frühjahr 2000	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Frühjahr 2001	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Gesamtnote: gut)

### Praktische Erfahrungen während des Studiums

1996-1999	Famulaturen (jeweils 1 Monat) in den Bereichen Psychiatrie, Innere Medizin, Dermatologie sowie einer Allgemeinarztpraxis mit Schwerpunkt Tropenmedizin
2000-2001	Praktisches Jahr:  1.Tertial: Chirurgie in der Chirurgischen Klinik der LMU Innenstadt München  2.Tertial: Psychiatrie in der Psychiatrischen Klinik der LMU Innenstadt München (Wahlfach)  3.Tertial: Innere Medizin im Kantonsspital Luzern, Schweiz

## Berufserfahrung

- 01.07.2001                      Beginn der Berufsausübung als Arzt im Praktikum im  
Bezirkskrankenhaus (BKH) Haar in den Bereichen:
1. Allgemeinpsychiatrie (Privatstation)
  2. Gerontopsychiatrie
- Ab 01.01.2003                      Assistenzarzt im BKH Haar in den Bereichen:
1. Stationäre Krisenintervention
  2. Zentrale Patientenaufnahme  
(Koordination und Erstkontakt sämtlicher Patientenzugänge im  
gesamten Klinikum: Allgemein-, Gerontopsychiatrie, Sucht,  
Forensik)
  3. Allgemeinpsychiatrie, akute geschlossene Aufnahmestation
- Seit 20.02.2006                      Neurologie-Jahr in der Rehaklinik Rheinfelden, Kanton Aargau,  
Schweiz
- Im Anschluss geplant: Anmeldung zur Facharztprüfung zum  
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

## Freizeitaktivitäten

Schwimmsport, Tauchen, Reisen, Kultur (Film, Musik, Kunst)