



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Neue Modulatoren von GABA_A-Rezeptoren und ihre
potentielle Anwendung in der Alkoholkrankheit“

verfasst von / submitted by

Sabina Salkic BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2023 / Vienna 2023

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ass.-Prof. Mag. Dr. Sophia Khom-Steinkellner

Danksagung

Ich möchte an erster Stelle besonders Ass.-Prof. Mag. Dr. Sophia Khom-Steinkellner erstens dafür danken, dass sie mir diese Arbeit ermöglicht hat und zweitens für ihre Geduld mit mir. Ihre motivierenden Worte, ihr Engagement und ihre Hilfsbereitschaft haben mir durchweg geholfen durchzuhalten. Sie hat mir vor allem während der Durchführung dieser Arbeit geholfen aus mir herauszuwachsen. Dank ihrer kompetenten Betreuung war es mir erst möglich diese Arbeit durchzuführen und zu schreiben.

Außerdem möchte ich mich bei Lorenza Bertaina von Herzen für die praktische Zusammenarbeit bedanken. Auch an schwierigen Tagen konnte sie immer ein Lächeln schenken und ich bin dankbar eine neue Freundin gefunden zu haben.

Weiters bedanke ich mich herzlichst bei Frau Aleksandra Garifulina MSc. für die Bereitstellung der Oozyten.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Frau Dr. Anke Wilhelm und ihrer Arbeitsgruppe (University of Blomfontein, South Africa) für die Bereitstellung der zu untersuchenden Extrakte und Fraktionen.

Mein tiefster und innigster Dank geht an meine Mama, an meinen Bruder, meine Freunde und an meinen Partner, die mich durch das ganze Studium begleitet haben. Dank ihrer seelischen Unterstützung und ihrem offenen Ohr haben sie mich in schwierigen Zeiten motiviert weiterzumachen. Ohne meinen äußerst geduldigen und verständnisvollen Partner, wäre mir die Absolvierung des Studiums nicht möglich gewesen.

Ganz besonders hat mich meine Mama durch ihre liebevolle Unterstützung motiviert diese Zeilen zu verfassen. Dank meiner Mama habe ich mein lang erhofftes Ziel erreicht, da sie immer an mich geglaubt hat. Sie ist der Grund, warum ich begonnen habe Pharmazie zu studieren. Deshalb möchte ich diese Arbeit meiner Mama und auch meinem verstorbenen Papa widmen. Danke, dass ihr mir den richtigen Weg gezeigt habt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Alkoholkrankheit ist eine chronische Erkrankung, die durch häufige Rückfälle aufgrund negativer Emotionen in der Abstinenzphase gekennzeichnet ist. Die zentrale Amygdala spielt bei der Vermittlung dieser negativen Emotionen durch eine Dysregulation von Stresssystem und erhöhter GABAA-Rezeptor- mediierter synaptischer Transmission eine Schlüsselrolle. Durch chronischen Alkoholkonsum kommt es daneben auch zu einer zentralen Downregulation von GABAA-Rezeptoren, wodurch klassische Entzugssymptome auftreten, die einen Rückfall begünstigen. Daher sind sowohl positive Modulatoren des GABAA-Rezeptors, aber auch Substanzen, die die GABA-Transmission in der CeA verringern, vielversprechende therapeutische Ansätze zur Behandlung der Alkoholkrankheit.

Zielsetzung: Im Rahmen meiner Masterarbeit sollte die Modulation des GABAA-Rezeptors durch Extrakte unterschiedlicher südafrikanischer Wildpflanzen und durch eine fraktionierte Auftrennung eines methanolischen Extrakts untersucht werden.

Material und Methoden: Dafür wurden GABAA-Rezeptoren ($\alpha 1\beta 2\gamma 2S$) in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert und die Modulation GABA-induzierter Chloridströme (I_{GABA}) durch 9 Extrakte und 20 Fraktionen mittels der 2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik und eines schnellen Perfusionssystems gemessen.

Ergebnisse: Die Pflanzenextrakte P1, P2, D-F2, H-F1, H-F2 und H-F3 zeigten eine signifikante ($P < 0.05$) positive Modulation des I_{GABA} um etwa 30 bis 270 %. Unter den Fraktionen führten F112, F116 - F121 ebenfalls zu einer signifikanten Potenzierung von I_{GABA} , wobei der stärkste Effekt bei der Applikation von F118 beobachtet wurde. Nach der Applikation von F128 konnte eine signifikante Inhibition von I_{GABA} festgestellt werden und bei den restlichen 12 Fraktionen wurde kein signifikanter Effekt beobachtet.

Diskussion und Ausblick: Meine Arbeit stellt somit einen wichtigen Schritt in der Identifikation neuer pharmakologisch aktiver Substanzen dar. Weiterführend müssen nun die wirksamen Inhaltsstoffe der Extrakte bzw. Fraktionen für eine detaillierte präklinische Untersuchung identifiziert werden, um damit das tatsächliche Potential der neuen Modulatoren in der Behandlung der Alkoholkrankheit abschätzen zu können.

Abstract

Background: Alcohol use disorder (AUD) is a chronic disease characterized by frequent relapses due to negative emotions, which occur during sobriety. The central amygdala plays a key role in mediating these negative emotions through dysregulation of stress systems and increased GABAA-receptor-mediated synaptic transmission. Furthermore, chronic alcohol intake leads to a downregulation of GABAA-receptors causing typical withdrawal symptoms that promote relapse. Both positive modulators of the GABAA receptor and substances that decrease GABA transmission in the CeA have a therapeutic potential to treat AUD.

Aim: The goal of my master thesis was to study modulation of GABAA-receptors by several extracts of different South African wild plants and from a fractional separation of a methanolic extract.

Materials and Methods: I expressed GABAA-receptors ($\alpha 1\beta 2\gamma 2S$) in *Xenopus laevis* oocytes and analyzed the modulation of GABA-induced chloride currents (I_{GABA}) by 9 distinct extracts and 20 fractions of a methanolic extract using the 2-microelectrode-voltage-clamp technique and a fast perfusion system.

Key results: Plant extracts, P1, P2, D-F2, H-F1, H-F2, and H-F3 showed a significant ($P < 0.05$) positive modulation of I_{GABA} of approximately 30 to 270 %. In addition, I found that positive allosteric modulatory activity of the fractions was restricted to F112, F116 - F121. The strongest potentiation of I_{GABA} , was observed after application of F118. Interestingly, F128 significantly decreased I_{GABA} . The remaining extracts and fractions were not active.

Discussion and Outlook: My data represent a critical step in early drug discovery. Indeed, future studies will identify and isolate the active compounds for more detailed and thorough preclinical studies to estimate the actual potential of these compounds in the therapy of AUD.

Inhaltsverzeichnis

.....	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Definition der Alkoholkrankheit	4
1.1 Prävalenz der Alkoholkrankheit.....	5
1.2 Verschiedene Ursachen für den Beginn einer Alkoholkrankheit	6
1.2.1 Genetische und epigenetische Faktoren als Ursache.....	6
1.2.2 Soziale Faktoren in der Entstehung einer Alkoholsucht.....	8
1.2.3 Geschlechtsspezifische Motivationen in der Alkoholkrankheit	9
2. Symptome der Alkoholkrankheit beim Menschen	10
2.1 Symptome des Alkoholentzugs.....	12
2.1.1 Molekulare Mechanismen beim Alkoholentzug.....	12
2.2 Klassifizierung der Subtypen in der Alkoholkrankheit.....	13
2.3 Typologie nach Jellinek.....	14
2.4 Klassifizierung der Alkoholkrankheit nach DSM-V.....	14
2.5 Klassifizierung der Alkoholkrankheit nach ICD-11	15
2.6 Alkohol und Mortalität	16
2.6.1 Auswirkungen von Alkoholkonsum auf die Leber	17
2.6.2 Zusammenhang zwischen Alkohol und Krebserkrankungen.....	17
2.6.3 Auswirkungen von Alkohol auf das kardiovaskuläre System	18
2.6.4 Geschlechtsspezifische Auswirkungen von Alkohol	20
3. GABAA-Rezeptoren	21
3.1 Pharmakologie des GABAA-Rezeptors.....	21
3.2 Aufbau des GABAA-Rezeptors	23
3.2.1 Bindungsstellen am GABAA-Rezeptor	25
3.1 Funktion des GABAA-Rezeptors.....	26
3.2 Synaptische und extrasynaptische GABAA-Rezeptoren	27
3.3 Der GABAA-Rezeptor und Alkohol.....	28

3.3.1	Alkoholwirkung auf den GABAA-Rezeptor.....	28
3.3.2	Die Rolle der einzelnen Untereinheiten in der Alkoholkrankheit.....	29
3.3.3	α -Untereinheiten	30
3.3.4	β -Untereinheiten	31
3.3.5	γ -Untereinheiten.....	32
3.3.6	δ -Untereinheit	33
4.	Neurobiologische Grundlagen der Alkoholkrankheit	34
4.1	Die „drei Phasen des Suchtzzyklus“	34
4.1.1	Binge-/Intoxikationsphase	35
4.1.2	Entzug/negativer Affekt	37
4.1.3	Craving	37
5.	Ausgewählte Neuropeptide in der zentralen Amygdala.....	38
5.1	Aufbau und Funktionen der Amygdala	38
5.2	Neuropeptide in der zentralen Amygdala	39
5.2.1	Pro-Stresspeptide	39
5.2.2	Anti-Stresspeptide.....	43
5.3	Erhöhte GABA-Transmission in der CeA durch Alkohol	45
6.	Pharmakotherapie der Alkoholkrankheit	45
6.1	Zugelassene Arzneistoffe zur Behandlung der Alkoholkrankheit.....	47
6.1.1	Disulfiram (Antabus®)	47
6.1.2	Nalmefen (Selincro®).....	49
6.1.3	Acamprosate (Campral®).....	51
6.1.4	Naltrexon (Revia® und Rivotril®)	52
6.1.5	Natriumoxibut (Alcover®)	53
6.2	Neue Therapieansätze in der Alkoholkrankheit	54
6.2.1	Topiramate.....	54
6.2.2	Gabapentin	55
6.2.3	Varenicillin.....	56
6.2.4	Aripiprazol	57
6.2.5	Ondansetron	57
6.2.6	Mifepriston	58
6.2.7	Ibudilast.....	59
6.2.8	Prazosin und Doxazosin.....	60
7.	Fragestellung.....	61

8.	Material und Methoden	62
8.1	Oozytenpräparation	62
8.2	Injektion der cRNA	65
8.3	Herstellung der Messlösungen	65
8.4	2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik und Applikation der Substanzen	65
8.5	Auswertung und statistische Analyse	66
8.6	Statistische Auswertung	67
9.	Ergebnisse	68
9.1	Modulation von I_{GABA} durch Extrakte P1, P2 und P3	68
9.1	Modulation von I_{GABA} durch Extrakte D-F1, D-F2, D-F3 und D-F4	69
9.1	Modulation von I_{GABA} durch Extrakte H-F1, H-F2, H-F3 und H-F4	70
9.2	Modulation von I_{GABA} durch Fraktionen F112 bis F131	72
10.	Diskussion	75
	Literaturverzeichnis	78

1. Definition der Alkoholkrankheit

Die Alkoholkrankheit ist eine chronische Erkrankung, gekennzeichnet durch zwanghaften Alkoholkonsum und regelmäßige Rückfälle (George & Koob, 2017). Krankhafter Alkoholkonsum führt dazu, dass alkoholranke Personen ihren Konsum nicht mehr kontrollieren können (McGinn et al., 2021; Roberto et al., 2021) und es kommt zum Auftreten von Dysphorie, Angst oder Reizbarkeit, wenn die Betroffenen keinen Alkoholzugriff haben (Koob, 2014; Kwako & Koob, 2017). Häufig kommt es deshalb zu einem erneuten Alkoholkonsum (McGinn et al., 2021), da die Betroffenen diese unangenehmen Gefühle mit Alkohol kontrollieren oder lindern möchten (Koob et al., 2021). Die Entwicklung dieses negativen Gefühlszustands, wird auch als die "dunkle Seite" der Sucht bezeichnet (Koob, 2017).

Die Entwicklung der Alkoholkrankheit ist gekennzeichnet durch häufige Alkoholexzesse (Koob & Colrain, 2020), die ständige Beschäftigung mit Alkohol und dem Konsum von Alkohol trotz negativer Folgen (Gilpin & Koob, 2008). Bei diesen Alkoholexzessen kann es sich um tägliche Episoden des Trinkens oder tagelanges, starkes Trinken handeln (Koob & Colrain 2020). Alkohol wird wegen seiner anfänglich stimulierenden und verstärkenden Wirkung konsumiert, ohne dass sich die Betroffenen dabei über die negativen Folgen (George & Koob, 2017) auf ihre Gesundheit, auf das Leben ihrer Familienmitglieder und Freunde, auf den Arbeitsplatz und auf die Gesellschaft im Allgemeinen Gedanken machen (Carvalho et al., 2019; Reilly et al., 2017). Nicht jeder Mensch, der regelmäßig Alkohol konsumiert, wird auch abhängig: Nur 15 % erfüllen die Kriterien der Alkoholkrankheit (Augier et al., 2018; Spanagel, 2018).

Zunächst beginnt der Alkoholkonsum als freiwilliges, zielgerichtetes Verhalten. Die Betroffenen trinken Alkohol, weil sie einen bestimmten „Rausch“ oder eine Belohnung anstreben (Uhl et al., 2019). Diese belohnenden Reize sind positive Verstärkungseffekte des Alkohols, welche allgemein als wichtige Motivationsfaktoren für das Konsumverhalten in den frühen Phasen des Alkoholkonsums dienen (Gilpin & Koob, 2008).

Bei manchen Menschen wird dieses Verhalten jedoch zwanghaft und ist nicht mehr mit der Suche nach einer Belohnung verbunden. Die Verschiebung von freiwilligem zu zwanghaftem Alkoholkonsum geht mit tiefgreifenden Veränderungen bestimmter neuronaler Schaltkreise im Gehirn einher (siehe Abbildung 1). Das Konsummuster von Alkohol wird sowohl durch positive (belohnende Alkoholeffekte) als auch durch negative (Dysphorie, Reizbarkeit) Verstärkung gesteuert, wobei sich ihr relativer Beitrag beim Übergang vom moderaten Alkoholkonsum bis zur Abhängigkeit verändert (Gilpin & Koob, 2008).

Die Alkoholkrankheit wird durch drei verschiedene sich wiederholende Prozesse beschrieben, die sich gegenseitig beeinflussen und zu der Pathogenese der Alkoholkrankheit beitragen (Koob & Colrain, 2020). Diese Prozesse sind gleichzeitig mit neuroplastischen Adaptionen in den Belohnungs- und Stresssystemen, sowie der Exekutivfunktionen des Gehirns verbunden (Koob & Volkow, 2016):

- Binge/Intoxikation
- Entzug/negativer Affekt
- Craving (Koob & Colrain, 2020)

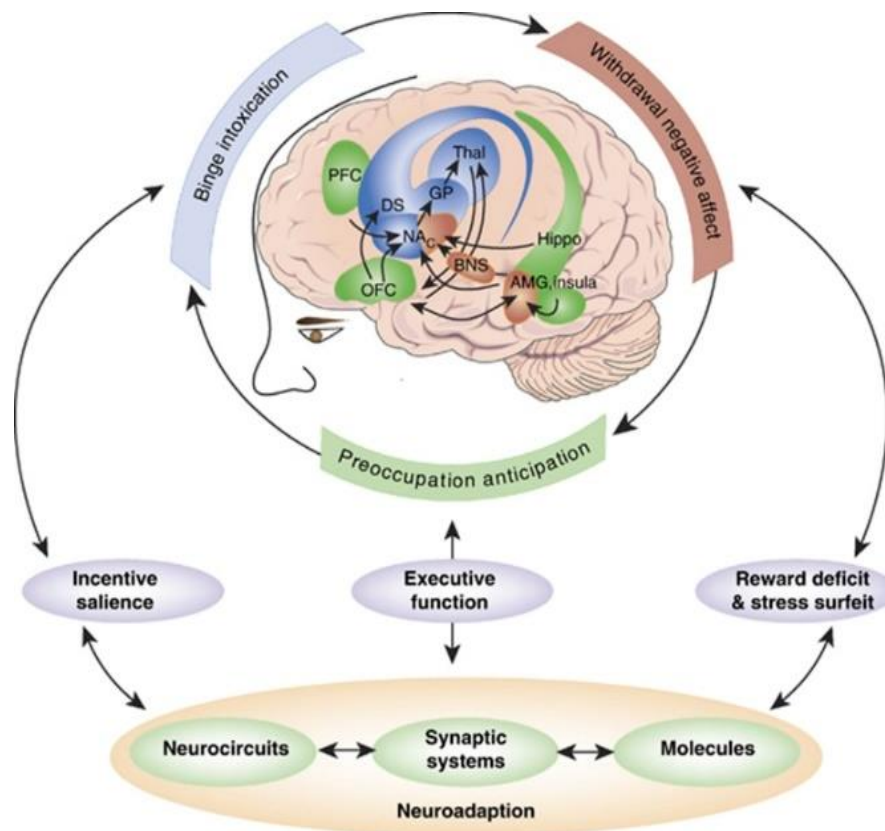


Abbildung 1: Die neurologischen Schaltkreise (farblich gekennzeichnet in Rot,Blau,Grün) der verschiedenen Prozesse mit den beteiligten Hirnregionen (Wise & Koob, 2014)

1.1 Prävalenz der Alkoholkrankheit

Mehr als 2 Milliarden Menschen weltweit trinken regelmäßig Alkohol (WHO 2019). Im Jahr 2016 waren schätzungsweise 2.3 Milliarden Menschen aktive Trinker und 283 Millionen Menschen im Alter über 15 Jahren waren von der Alkoholkrankheit betroffen, was 5.1 % der Erwachsenen entspricht (Glantz et al., 2020). Die Lebenszeitprävalenz der Alkoholkrankheit zeigt einen klaren positiven Trend mit dem Einkommensniveau des Landes. In Ländern mit niedrigem Einkommen (z.B. Kolumbien, Nigeria, Peru etc.)

haben 5.9 % der Personen eine Alkoholkrankheit. Die Zahl der Alkoholkranken steigt auf 7.2 % in Ländern mit mittlerem Einkommen (z.B. Brasilien, Libanon, Mexico etc.) und auf bis zu 10.3 % in Ländern mit einem hohen Durchschnittseinkommen (z.B. Argentinien, Italien, Spanien etc.) (Glantz et al., 2020).

Die Analyse der derzeitigen Situation in Österreich zeigt, dass die Belastung durch die Alkoholkrankheit mit einer geschätzten Prävalenz von 1.795 pro 100.000 Einwohner über dem weltweiten Durchschnitt (1.405 pro 100.000) liegt (Listabarth et al., 2020).

1.2 Verschiedene Ursachen für den Beginn einer Alkoholkrankheit

Die Entwicklung der Alkoholkrankheit ist vermutlich das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von individuellen, sozialen, kulturellen und biologischen Faktoren (Carvalho et al., 2019). Manche Personen können schnell einen chronischen und starken Alkoholmissbrauch entwickeln, um bewusst oder unterbewusst negative Emotionen selbst zu behandeln. Diese Personen haben häufig bereits bestehende Erkrankungen, die starke negative Gefühle hervorrufen, wie z.B. posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS), schwere depressive Störungen oder Angststörungen. Chronischer Alkoholkonsum in hohen Dosen kann jedoch selbst zu diesen negativen Gefühlen führen und letztlich den Alkoholkranken zur Selbstmedikation eines Zustands führen, der durch Alkohol selbst verursacht wird (George & Koob, 2017).

Weiters können auch traumatische Ereignisse wie sexueller Missbrauch, Verlust eines Elternteils, Scheidung der Eltern oder häusliche Gewalt zu einer Alkoholkrankheit führen bzw. das Risiko dieser erhöhen (Sinha, 2022).

1.2.1 Genetische und epigenetische Faktoren als Ursache

Mögliche Ursachen für die Entstehung einer Alkoholkrankheit können u.a. genetische und umweltbedingte (epigenetische) Einflüsse auf die Gehirnfunktion sein (Berkel & Pandey, 2017). Durch die Wechselwirkung dieser Einflüsse besteht eine große Heterogenität der Alkoholkrankheit (Reilly et al., 2017). Mittels Familien- und Zwillingsstudien konnten schon früh genetische Ursachen für das Auftreten der Alkoholkrankheit ermittelt werden und die Vererbbarkeit liegt hierbei vermutlich zwischen 40 und 70 % (Carvalho et al., 2019).

1.2.1.1 Genetische Faktoren als Ursache

Eine der ersten Studien dieser Art, die Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) entstand 1989 mit dem Ziel, die mit der Alkoholkrankheit verbundenen genetischen Polymorphismen zu erfassen und zu charakterisieren (Reilly et al., 2017).

Folgende Gene wurden im Rahmen der durchgeführten Studie als relevant erkannt:

- Genetische Varianten in wichtigen Neurotransmittersystemen: Glutamaterger Kainatrezeptor Typ 1 (*GRIK1*) (Fischler et al., 2022), D2-Dopaminrezeptor (*DRD2*), Dopamintransporter (*SLC6A3*), Serotonintransporter (*SLC6A4*), Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), muskarinerge Acetylcholinrezeptor 2 (*CHRM2*), μ -Opioid-Rezeptor (*OPRM1*), Tryptophan-Hydroxylase 1 (*TPH1*) (Bowen et al., 2022; Tawa et al., 2016)
- Gene, die für Untereinheiten (UE) des GABAA-Rezeptors (GABAA-R) kodieren: *GABRA2* für $\alpha 2$ -UE, *GABRA4* für $\alpha 4$ -UE, *GABRB1* für $\beta 1$ -UE und *GABRG1* für $\gamma 1$ -UE (Mallard et al., 2018)
- Gene, deren Produkte eine wichtige Rolle im Alkoholstoffwechsel spielen: Alkoholdehydrogenase (*ADH*) und Aldehyddehydrogenase (*ALDH*) (Tawa et al., 2016)
- Gene, die für den Corticotropin-releasing-factor (CRF)-Rezeptor 1 (*CRFR1*) (Bowen et al., 2022) und für Neuropeptid Y (*NPY*) kodieren (Reilly et al., 2017)

So führt beispielsweise eine Missense-Mutation in der Alkoholdehydrogenase 1B (*ADH1B*) zum Austausch von Arginin 48 durch Histidin 48 im kodierten Protein und verringert dadurch das Risiko für die Entstehung der Alkoholkrankheit (Reilly et al., 2017), da auf diese Weise Alkohol sehr viel schneller verstoffwechselt werden kann (Tawa et al., 2016). Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP engl. für Single Nucleotide Polymorphism) im *ALDH2* verringern ebenfalls das Risiko eine Alkoholkrankheit zu entwickeln (Egervari et al., 2021). Die Oxidation von Acetaldehyd zu Acetat wird vorwiegend von *ALDH2* katalysiert. Von dieser mutierten *ALDH2*-Variante, sind vor allem Personen in Ostasien betroffen (etwa 560 Millionen Ostasiaten) (Wang & Wu, 2019).

Glutamin 504 wird durch Lysin 540 ausgetauscht, wodurch Acetaldehyd wesentlich langsamer verstoffwechselt wird. Die langsame Verstoffwechselung von Acetaldehyd führt zu einem unangenehmen Alkohol-Flush-Syndrom (Tawa et al., 2016). Personen mit beispielsweise Mutationen im *NPY*-Gen, die zur Folge eine geringere Expression von *NPY* im Gehirn haben, neigen eher zu starken Angstzuständen, die sie anfälliger für übermäßigen Alkoholkonsum machen (Reilly et al., 2017).

1.2.1.2 Epigenetische Faktoren als Ursache

Umweltfaktoren können sich über epigenetische Mechanismen ebenso auf die Entstehung, den Verlauf und die Behandlung der Alkoholkrankheit auswirken (Wedemeyer et al., 2020). Typischerweise kommt es zur Modifikation der Histone oder veränderter Methylierung der DNA (Palmisano & Pandey, 2017).

Speziell im Hinblick auf die Alkoholkrankheit hat sich gezeigt, dass Alkohol das DNA-Methylierungsmuster bei Nagetieren verändert, indem es zu einer erhöhten DNA-Methylierung kommt (Barbier et al., 2015) und dadurch mehr Alkohol getrunken wird. Dieses Erkenntnis kann auch auf den Menschen übertragen werden (Longley et al., 2021).

Weiters führt chronischer Alkoholkonsum zu einer vermehrten Aktivität von Histon-Deacetylasen, wodurch es zu einer Verringerung der Acetylierung von Histonen kommt. Gleichzeitig werden andere Enzyme, wie die DNA-Methyltransferasen aktiviert. Diese fügen Methylgruppen an Cytosinreste der DNA an. Diese Modifikationen führen zu einer kondensierten Chromatinstruktur, die für die Transkriptionsfaktoren somit weniger zugänglich ist. Daher wird die Gentranskription, die für die Funktion der Synapsen entscheidend ist, reduziert. Die Verringerung der synaptischen Plastizität trägt zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Alkoholkrankheit bei (Palmisano & Pandey, 2017).

1.2.2 Soziale Faktoren in der Entstehung einer Alkoholsucht

Mehrere umweltbedingte Risikofaktoren können zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Alkoholproblemen beitragen. Zum Beispiel ist die Prävalenz in kulturellen Gruppen höher, die eine großzügigere Haltung gegenüber starkem Alkoholkonsum und Intoxikationen haben. In solchen Kulturen ist Alkohol in der Regel leicht und kostengünstig erhältlich, da der Alkoholkonsum gesellschaftlich befürwortet und durch Werbung gefördert wird. Die Erwartungen der Auswirkungen von Alkohol könnten ebenfalls eine Rolle bei dem Konsum spielen. Die positiv erwarteten Auswirkungen eines erhöhten Alkoholkonsums können beispielsweise die Verbesserung von sozialen Beziehungen, die Linderung von Angstzuständen und eine verbesserte sexuelle Leistungsfähigkeit sein. Diese können wiederum zu einem noch stärkeren Alkoholkonsum führen. Andere Risikofaktoren sind u.a. schlechte familiäre Unterstützung, Verhaltens- und Affektstörungen sowie eine geringe Selbstkontrolle (Carvalho et al., 2019). Häufig trinken Menschen auch Alkohol, um persönliche Gefühle auszudrücken, die sie ohne Alkohol nicht kommunizieren können (Koob et al., 2021).

Eine Vielzahl von Kindern und Jugendlichen macht ihre ersten Erfahrungen mit Alkohol im familiären Umfeld. Eltern bieten ihren Kindern Alkohol an, da sie der Überzeugung sind, dass die überwachte Abgabe von einer bestimmten Menge Alkohol eine sichere Methode ist, um sie an den Alkohol erstmalig heranzuführen. Somit möchte man verhindern, dass Kinder und Jugendliche sich den Alkohol aus einer anderen Quelle verschaffen. Frühere Studien haben jedoch ergeben, dass die Bereitstellung von Alkohol durch die Eltern eher ein Risikofaktor für den späteren Alkoholkonsum in der Adoleszenz ist (Ksinan et al., 2023). Die Adoleszenz wird beim Menschen gewöhnlich als Lebensabschnitt zwischen dem 9. bis 18. Lebensjahr bezeichnet (Silveri, 2014). Während dieser Periode ist man am anfälligsten für die Entwicklung einer Sucht (Volkow et al., 2016), da häufiger mit Alkohol experimentiert wird und somit das Risiko einer Alkoholkrankheit steigt (Guinle, 2020). In Europa beginnen die meisten Jugendlichen zwischen 12 und 16 Jahren mit dem Alkoholkonsum, wobei 25 % der Jugendlichen in Europa im Alter von 13 Jahren erstmals Alkohol trinken (Lees et al., 2020). Weitere Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit, eine Alkoholkrankheit zu entwickeln steigern, sind der leichte Zugang zu Alkohol (Volkow et al., 2016), die Verfügbarkeit finanzieller Mittel zum Kauf von Alkohol, das Bildungsniveau und religiöse Ansichten (Carvalho et al., 2019).

1.2.3 Geschlechtsspezifische Motivationen in der Alkoholkrankheit

Weltweit konsumieren Männer mehr Alkohol und verursachen mehr alkoholbedingte Schäden für sich selbst und andere als Frauen. Im Jahr 2016 konsumierten weltweit 54 % der Männer (rund 1.46 Milliarden) und 32 % der Frauen (rund 0.88 Milliarden) im Alter von mindestens 15 Jahren Alkohol (White, 2020). Alkoholranke Frauen verspüren bei negativ erlebten Emotionen ein stärkeres Verlangen nach Alkohol als Männer (Holzhauer, 2020). Somit trinken Frauen häufiger Alkohol um Stress, Angstzustände oder Depressionen zu bewältigen, wodurch sie oft als Reaktion auf Stress rückfällig werden (Gerhardt et al., 2022; Peltier et al., 2019). Dies ist insofern problematisch, da diese affektiven Störungen bei Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so häufig diagnostiziert werden (Logrip et al., 2018). Während einige Männer auch zur Selbstmedikation Alkohol konsumieren, berichten die meisten, dass sie mit dem Konsum beginnen, um "Teil der Gruppe" zu sein und um ihre Risikobereitschaft zu beweisen (Becker & Chartoff, 2019). Zudem trinken Männer mit einer Alkoholkrankheit häufiger, um soziale Interaktionen zu erleichtern (Gerhardt et al., 2022).

Jüngste Erkenntnisse deuten auch darauf hin, dass Frauen, die vor ihrem 18. Lebensjahr Opfer von Misshandlungen waren, früher mit dem Alkoholkonsum beginnen und eine höhere Rate der Alkoholkrankheit aufweisen. Insbesondere sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und emotionaler Missbrauch spielen bei der Häufigkeit der Alkoholkrankheit bei Frauen eine wesentliche Rolle (Peltier et al., 2019).

Für heranwachsende Jungen sind Risikobereitschaft und Neugier die häufigste Motivation für den Beginn des Alkoholkonsums, wohingegen dies bei heranwachsenden Mädchen weniger der Fall ist (Flores-Bonilla, 2020). Für beide Geschlechter jedoch besteht ein größeres Risiko für den Beginn eines Alkoholkonsums bereits im Kindesalter, wenn beispielsweise im Elternhaus Alkohol konsumiert wurde (Guinle, 2020).

Obwohl Frauen tendenziell weniger trinken und somit seltener unter einer Alkoholkrankheit leiden als Männer, erfolgt der Übergang vom anfänglichen Alkoholkonsum bis zum Auftreten einer Alkoholkrankheit bei Frauen schneller als bei Männern (Zhang et al., 2022). Jedoch schließt sich der sogenannte „gender-gap“ in der Prävalenz der Alkoholkrankheit (Flores-Bonilla, 2020). So ist beispielsweise in Amerika die Rate der Alkoholkrankheit bei Frauen um 84 % und bei Männern dagegen um nur 35 % gestiegen (Verplaetse et al., 2021). Enthemmung hinsichtlich des Sexualverhaltens kann bei Frauen ebenfalls als Motivation für den Alkoholkonsum dienen. Frauen mit einer Alkoholkrankheit berichteten häufiger über ein größeres sexuelles Verlangen und Vergnügen nach dem Trinken als gesunde Frauen (Koob et al., 2021).

2. Symptome der Alkoholkrankheit beim Menschen

Alkohol ist, verglichen mit anderen legalen und illegalen Drogen, möglicherweise die schädlichste Substanz, die von Menschen missbraucht wird (Farris & Mayfield, 2021). Die durch Alkoholmissbrauch verursachten Schäden beschränken sich nicht nur auf akute alkoholbedingte Todesfälle, sondern umfassen auch ein breites Spektrum individueller und sozialer Folgen, darunter Erinnerungslücken, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrung (Liang & Olsen, 2014), zerstörte zwischenmenschliche Beziehungen (Koob et al., 2021) und der Verlust des Arbeitsplatzes (Abrahao et al., 2017). Es wird immer wieder berichtet, dass Alkoholranke die sich in Behandlung begeben nachweisbare kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, die häufig mit einer exekutiven Dysfunktion einhergehen (Le Berre et al., 2017). Da Alkoholranke ihre Handlungen nicht kontrollieren oder eindämmen können, kommt es zu einer wiederholten Gefährdung zwischenmenschlicher Beziehungen und des eigenen Wohlbefindens. Im Grunde können sie die Folgen oder Gefahren der Situation weder rational noch emotional angemessen einschätzen (Koob et al., 2021).

Zusätzlich fällt es den Betroffenen schwer ihre eigenen Emotionen zu verarbeiten und auszudrücken (d.h. Alexithymie) oder die Gefühle anderer zu erkennen und richtig zu interpretieren. Häufig haben alkoholranke Menschen deshalb Schwierigkeiten Empathie gegenüber anderen zu zeigen (Le Berre, 2019).

Blutalkoholspiegel	Auswirkungen vom Alkoholkonsum
0,01 bis 0,05 g%	Persönlichkeitsveränderungen, erhöhte Kontaktfreudigkeit, erhöhte Gesprächigkeit, offenere Persönlichkeit
0,08 g%	Ausgeprägte Beeinträchtigungen des Urteilsvermögens und der Motorik
0,10 g%	Stärkere Stimmungsschwankungen Euphorie, Gefühlsausbrüche, Verlust von Hemmungen
0,15 g%	Mögliche Blackouts, bei denen sich eine Person nach dem Rausch nicht mehr an Ereignisse erinnern kann, die während des Rausches stattgefunden haben
0,15 bis 0,20 g%	Ausgeprägte Ataxie, starke motorische Beeinträchtigung, schwankender Gang, undeutliche Sprache, muskuläre Inkoordination, Beeinträchtigung der Reaktionszeit und Wahrnehmung, Verlust des Gleichgewichtssinns, Abnahme des Schmerzempfindens

Tabelle 1: Auswirkungen des Alkoholkonsums bei verschiedenen Blutalkoholspiegel (Koob et al., 2021)

Die Blutalkoholkonzentration nach dem Konsum eines alkoholischen Getränks hängt von vielen Faktoren ab, wie beispielsweise der aufgenommenen Dosis, der Art des Getränks, ob die Person nüchtern ist, der Geschwindigkeit des Trinkens, dem Körpergewicht, Alter und Geschlecht der Person. Nach schnellem Trinken auf nüchternen Magen ist die Blutalkoholkonzentration höher und tritt früher ein als bei langsamerem Trinken derselben Dosis über einen längeren Zeitraum oder nach dem Verzehr einer Mahlzeit (Jones, 2019).

2.1 Symptome des Alkoholentzugs

Wenn der Alkoholkonsum eines alkoholkranken Menschen abrupt beendet oder erheblich reduziert wird, tritt ein charakteristisches Entzugssyndrom auf (Becker & Mulholland, 2014). Die Symptome reichen von milden Entzugserscheinungen wie Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen bis hin zu schweren Symptomen wie Delirium tremens mit Halluzinationen, Psychosen und Koma (Mirijello et al., 2015). Die negativen Folgen des akuten Alkoholentzugs können bereits innerhalb weniger Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum auftreten. Die frühen Phasen des Entzugs (bis zu 36 Stunden nach dem letzten Konsum) sind gekennzeichnet durch eine Übererregbarkeit des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Tremor, Krampfanfällen und gesteigerter Sympathikusaktivität, gekennzeichnet durch Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur. Diese körperlichen Anzeichen werden von Schlaflosigkeit, Angstzuständen, Anorexie und Dysphorie begleitet (Koob et al., 2021). Diese Angstzustände verschwinden innerhalb von 3 bis 6 Wochen nach dem letzten Alkoholkonsum, wobei diese bei Frauen etwas langsamer verschwinden als bei Männern (Heilig et al., 2010). Die milden Entzugserscheinungen werden von den Betroffenen mit erneutem Alkoholkonsum selbstbehandelt oder verschwinden meistens von allein innerhalb von 2 bis 7 Tagen nach dem letzten Alkoholkonsum (Mirijello et al., 2015).

In den späten Phasen des Entzugs kann es unbehandelt zu schwerem Tremor und Delirium tremens kommen (Koob et al., 2021), welches 72 Stunden nach dem letzten Konsum am häufigsten auftritt (Heilig et al., 2010). Das Delirium tremens stellt dabei die schwerste Form des Entzugssyndroms dar und äußert sich anfänglich durch Schwitzen, Übelkeit, Herzklopfen und Zittern. Weitere Symptome sind Unruhe, Desorientierung, Halluzinationen, Psychosen und das Auftreten von Hyperthermie, schwerer Hypertonie, Krampfanfällen und Koma. Personen, die einen Entzug mit den unangenehmen Symptomen durchgemacht haben, haben oft Angst mit dem Trinken aufzuhören, weil sie fürchten erneut Entzugssymptome zu entwickeln (Mirijello et al., 2015).

2.1.1 Molekulare Mechanismen beim Alkoholentzug

Akuter Alkoholkonsum hat eine inhibitorische Wirkung auf das ZNS, die auf eine verstärkte GABAerge Neurotransmission und eine verringerte glutamaterge Aktivität zurückzuführen ist (Mirijello et al., 2015). Bei kurzfristigem Alkoholkonsum kommt es im ZNS zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) und dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat (Liang & Olsen, 2014).

Wenn der Alkoholkonsum jedoch chronisch wird, kommt es zu neuroadaptiven Veränderungen in diesen Neurotransmittersystemen, um das neurochemische Gleichgewicht wiederherzustellen (Liang & Olsen, 2014; Mirijello et al., 2015). Somit werden durch den chronischen Alkoholkonsum GABAA-R aufgrund der vorherigen Überstimulation durch den Alkohol downreguliert und die Affinität von GABA zum GABAA-R herabgesetzt. Im Gegensatz dazu werden N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-R) hochreguliert und die Affinität von Glutamat zum NMDA-R erhöht, um der sedierenden Wirkung entgegenzuwirken. Diese sedierende Wirkung wird durch die erhöhte GABA-Transmission verursacht. Beim plötzlichen Absetzen bzw. bei starker Reduktion des Alkoholkonsum kann die Kombination aus der Downregulation von GABAA-R und dem Überschuss an NMDA-R (Mirijello et al., 2015; Most et al., 2014) zu Angstzuständen, Dysphorie und zu Krampfanfällen während des Entzugs beitragen (Liang & Olsen, 2014).

Für die Behandlung schwerer Entzugssymptome werden Benzodiazepine eingesetzt. Durch Benzodiazepine wird die Dauer des Entzugs verkürzt und sie sind die einzigen Wirkstoffe, die nachweislich Krämpfe und Delirium tremens während des Entzugs lindern können (Weintraub, 2017).

2.2 Klassifizierung der Subtypen in der Alkoholkrankheit

Die Klassifizierung der Alkoholkrankheit in Subtypen hat zum Ziel den Betroffenen möglichst wirksame und gezielte Behandlungsstrategien zu bieten. Alkoholranke Personen können sich in vielen Merkmalen unterscheiden:

- im Alter des Beginns des starken Alkoholkonsums (jung oder alt)
- im Trinkverhalten (z. B. ständiges Trinken oder „Binge-Drinking“)
- in der Geschwindigkeit des Alkoholstoffwechsels
- in der Empfindlichkeit gegenüber Intoxikationen
- in der Geschwindigkeit der Entwicklung medizinischer Probleme
- im Vorliegen von begleitenden psychiatrischen Erkrankungen

Neben der Typologie nach Jellinek gibt es eine von Cloninger et. al. (1981) vorgeschlagene Typologie, welche auf der Persönlichkeit des Alkoholkranken basiert und in die Subtypen I und II unterteilt wird (Leggio et al., 2009). Weiters wurden Alkoholranke von Babor et. al. (1992) in Typ A und Typ B eingeteilt (Tam et al., 2014), basierend auf der Anfälligkeit für die Alkoholkrankheit und dem Schweregrad (Isgro et al., 2017).

2.3 Typologie nach Jellinek

E.M. Jellinek (1960) unterschied erstmals zwischen fünf verschiedenen Typen von Alkoholkranken anhand des Trinkmusters, welche in Alpha, Beta, Gamma, Delta und Epsilon eingeteilt wurden (Leggio et al., 2009). Nachfolgend (siehe Tabelle 2) sind die verschiedenen Subtypen Alpha bis Delta von Alkoholkranken nach E.M. Jellinek mit ihren Charakteristika dargestellt. Der Epsilon-Typ ist in der Tabelle nicht angeführt (Babor, 1996).

Charakteristika	Alpha-Typ	Beta-Typ	Gamma-Typ	Delta-Typ
Körperliche Abhängigkeit	Niedrig	Niedrig	Hoch	Hoch
Psychische Abhängigkeit	Hoch	Niedrig	Hoch	Niedrig
Kontrollverlust über das Trinken	Niedrig	Niedrig	Hoch	Niedrig
Unfähigkeit zur Abstinenz	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Hoch

Tabelle 2: Die verschiedenen Subtypen nach E.M. Jellinek adaptiert nach (Babor, 1996)

2.4 Klassifizierung der Alkoholkrankheit nach DSM-V

In der fünften Ausgabe des von der American Psychiatric Association (APA) herausgegebenen „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-V) wird die Alkoholkrankheit in leichte, mittelschwere und schwere Unterkategorien eingeteilt, abhängig von der Anzahl der erfüllten Kriterien für die Diagnose. Zu diesen Kriterien gehören folgende Symptome:

- zwanghaftes exzessives Trinken
- anhaltender Wunsch, Alkohol zu konsumieren und erfolglose Bemühungen damit aufzuhören
- erhöhter Zeitaufwand für Aktivitäten, die notwendig sind, um Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren und sich vom Alkohol zu erholen
- Verlangen oder starker Wunsch, Alkohol zu konsumieren
- wiederkehrender Alkoholkonsum, welcher Verpflichtungen wie Arbeit, Schule oder das Privatleben stört
- anhaltender Alkoholkonsum trotz bestehender sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme
- Einschränkung wichtiger sozialer-, beruflicher-, oder freizeitlicher Aktivitäten

- fortgesetzter Alkoholkonsum in Situationen, die dem Betroffenen oder anderen schaden
- fortgesetzter Alkoholkonsum trotz des Wissens um die schädlichen Auswirkungen von Alkohol
- Alkoholtoleranz, d. h. verminderte Wirkung bei gleicher Menge oder erhöhter Bedarf für die gleiche Wirkung
- Symptome von Alkoholentzug

Leichte Alkoholkrankheit erfüllt zwei oder drei der Kriterien, mittelschwere Alkoholkrankheit erfüllt vier oder fünf der Kriterien und schwere Alkoholkrankheit erfüllt sechs oder mehr der insgesamt elf Kriterien (Flores-Bonilla, 2020; George et al., 2014).

2.5 Klassifizierung der Alkoholkrankheit nach ICD-11

In der „World Health Organization International Classification of Diseases“ (ICD-11) werden die sechs Diagnosekriterien aus der ICD-10 in drei Richtlinien zusammengefasst. Von diesen drei Richtlinien müssen zwei von drei Hauptkriterien in den letzten zwölf Monaten für die Diagnose einer Alkoholkrankheit erfüllt sein. Die Diagnose kann aber auch gestellt werden, wenn Alkohol täglich oder fast täglich über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat getrunken wird. Diese Richtlinien lauten wie folgt:

- Mangelhafte Kontrolle über den Alkoholkonsum - in Bezug auf den Beginn, Menge, Umstände oder Einstellung des Konsums. Dies wird häufig, aber nicht immer, begleitet von einem subjektiven Gefühl des Drangs oder Verlangens Alkohol zu konsumieren
- Der Alkoholkonsum wird zu einer zunehmenden Priorität im Leben, sodass der Konsum gegenüber Vergnügungen, täglichen Aktivitäten, Verantwortungen, Gesundheit oder persönlicher Pflege Vorrang hat. Der Alkoholkonsum nimmt eine zunehmend wichtigere Rolle im Leben des Betroffenen ein und verdrängt andere Lebensbereiche an den Rand. Zusätzlich wird der Alkoholkonsum trotz Auftreten von Problemen fortgesetzt
- Körperliche Symptome sind vorhanden (indikativ für alkoholbedingte Neuroadaptation). Diese Symptome äußern sich als: (i) Toleranz, (ii) Entzugssymptome nach Einstellung oder Reduzierung des Konsums oder (iii) wiederholter Alkoholkonsum (oder Konsum einer pharmakologisch ähnlichen Substanz), um Entzugssymptome zu verhindern oder zu lindern. Die Entzugssymptome müssen den

typischen Symptomen des Alkoholentzugsyndroms entsprechen (Saunders et al., 2019)

2.6 Alkohol und Mortalität

Der globale Statusbericht der World Health Organization (WHO) zum Thema Alkohol und Gesundheit aus dem Jahr 2018 stellt fest, dass der schädliche Alkoholkonsum im Jahr 2016 etwa 3 Millionen Todesfälle (oder 5.3 % aller Todesfälle) verursachte und somit für mehr Todesfälle als Bluthochdruck und Diabetes zusammen verantwortlich ist. Während der Alkoholkonsum in den wohlhabenderen Ländern höher ist, ist die mit dem Alkoholkonsum verbundene Morbidität und Mortalität in den wirtschaftlich ärmeren Ländern höher (Mitra et al., 2020). Alkoholkonsum ist ein wichtiger Risikofaktor für Mortalität und Morbidität und spielt eine ursächliche Rolle bei mehr als 200 Krankheiten (Rehm & Shield, 2019).

Die Alkoholkrankheit hat bei der Bewertung der Sterblichkeit durch die WHO oder durch Global Burden of Disease (GBD) Studien (Rehm et al., 2017) nur eine begrenzte Bedeutung, da Alkoholvergiftungen fast die einzige Todesursache sind, die direkt auf die Alkoholkrankheit zurückgeführt werden können (Rehm & Shield, 2019). Dabei sollte eine Blutalkoholkonzentration von über 3 g/l bereits als potentiell lebensbedrohlich betrachtet werden (Rehm et al., 2017). Die meisten anderen alkoholbedingten Todesfälle sind indirekt und die Ursache, die direkt zum Tod geführt hat, wie beispielsweise eine Leberzirrhose, wird somit auch auf der Sterbeurkunde vermerkt (Rehm & Shield, 2019). Alkoholvergiftungen werden aus diesem Grund deutlich unterschätzt (Rehm et al., 2017).

Die neuesten Erkenntnisse über die alkoholbedingte Krankheitsbelastung deuten darauf hin, dass Alkohol eine kausale Rolle bei einer Vielzahl von Krankheiten und sozialen Problemen spielt, darunter koronare Herzkrankheiten, Lebererkrankungen, HIV/Aids, und Selbstmord. Somit gehen die durch Alkohol verursachten Schäden weit über die Schäden hinaus, die der einzelne Alkoholranke erfährt. Sie betreffen auch andere in Form von Verletzungen und Gewalt, Verkehrsunfällen und Kindesmisshandlung (Babor et al., 2022). Bei der Untersuchung der Auswirkungen des Alkoholkonsums auf die Gesundheit und auf Krankheiten muss berücksichtigt werden, wie die StudienteilnehmerInnen den Alkohol konsumiert haben. Nicht nur die absolut konsumierte Menge, sondern auch die Intensität des Konsums kann biologische Auswirkungen haben. So können die Auswirkungen eines durchschnittlichen Konsums von sieben Getränken pro Woche unterschiedlich sein, wenn täglich ein Getränk konsumiert wird oder wenn an einem Tag in der Woche sieben Getränke konsumiert werden (Freudenheim, 2020).

2.6.1 *Auswirkungen von Alkoholkonsum auf die Leber*

Alkohol ist eine der häufigsten Ursachen für fortgeschrittene Lebererkrankungen (Mitra et al., 2020). Alkoholbedingte Lebererkrankungen stellen ein Spektrum von Leberschäden dar und reichen von hepatischer Steatose bis hin zu fortgeschrittenen Formen wie alkoholischer Hepatitis, Leberfibrose und alkoholbedingter Leberzirrhose (Crabb et al., 2020). Lebererkrankungen, die durch Alkoholkonsum verursacht werden sind die Hauptursache für Lebertransplantationen in Europa (Fuster & Samet, 2018). Insbesondere führt starker Alkoholkonsum zu Veränderungen im Lipidstoffwechsel wie erhöhter Lipogenese und Mobilisierung von Lipiden, bei gleichzeitiger Verringerung des hepatischen Lipidabbaus, was zu einer Anhäufung von Lipiden in den Hepatozyten führt und dadurch eine Fettleber entsteht (Rehm et al., 2017). PatientInnen mit einer alkoholbedingten Lebererkrankung haben, im Gegensatz zu jenen mit anderen Formen von Lebererkrankungen, oft eine mindestens 20-jährige Vorgeschichte von regelmäßigem Alkoholkonsum. Dieser leberschädigende Alkoholkonsum liegt hierbei oberhalb der Grenze von 20 g reinem Alkohol pro Tag für Frauen und 30 g für Männer (Fuster & Samet, 2018).

Fast die Hälfte der Todesfälle, bei denen chronische Lebererkrankungen die Ursache sind, sind auf den Alkoholkonsum zurückzuführen (Rehm & Shield, 2019). Nach Angaben der WHO waren im Jahr 2016 48 % aller alkoholbedingten Todesfälle auf eine Leberzirrhose zurückzuführen. Etwa die Hälfte der durch Leberzirrhose bedingten Todesfälle, welche in der Regel nach mehr als einem Jahrzehnt starken Alkoholkonsums entsteht (Koob et al., 2021), wird direkt oder indirekt auf Alkohol zurückgeführt (Mitra et al., 2020). Damit ist sie die häufigste Todesursache unter den mehr als 200 bekannten Krankheiten, die mit einem Alkoholkonsum in Verbindung gebracht werden (Listabarth et al., 2020).

2.6.2 *Zusammenhang zwischen Alkohol und Krebserkrankungen*

Weltweit sind schätzungsweise 4.1 % der Krebsneuerkrankungen im Jahr 2020 auf Alkoholkonsum zurückzuführen (Gapstur et al., 2022). Alkoholkonsum steht in kausalem Zusammenhang mit Krebserkrankungen des oberen Verdauungstrakts (Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf und Speiseröhre) und des Dickdarms, des Enddarms, der Leber und Brustkrebs bei Frauen (Rehm & Shield, 2021; Rumgay et al., 2021). Das Risiko einer alkoholbedingten Krebserkrankung bei Frauen ist jedoch höher als bei Männern (Peltier et al., 2019), wobei Dickdarm- bzw. Rektumkrebs und Brustkrebs bei Frauen (15 %) am häufigsten zur Krebsrate bei Alkoholkranken beitragen (Rehm & Shield, 2021). Alle Arten von Alkohol, einschließlich Wein, Bier und Spirituosen, erhöhen hierbei das Krebsrisiko

(Scheideler & Klein, 2018). Nach den Auswertungen von Shield et. al., gab es 2016 in Europa fast 80.000 alkoholbedingte Krebserkrankungen, die zum Tod führten (Shield et al., 2020). Ethanol in alkoholischen Getränken kann die Diffusion von Karzinogenen in Epithelzellen verstärken und die DNA-Reparatur, mitogen aktivierte Proteinkinasen, die Regulation von Sexualhormonen, die Immunfunktion, die Absorption und den Stoffwechsel wichtiger Nährstoffe (z. B. Folsäure) sowie das Mikrobiom im Mund und im Darm beeinträchtigen (Gapstur et al., 2022).

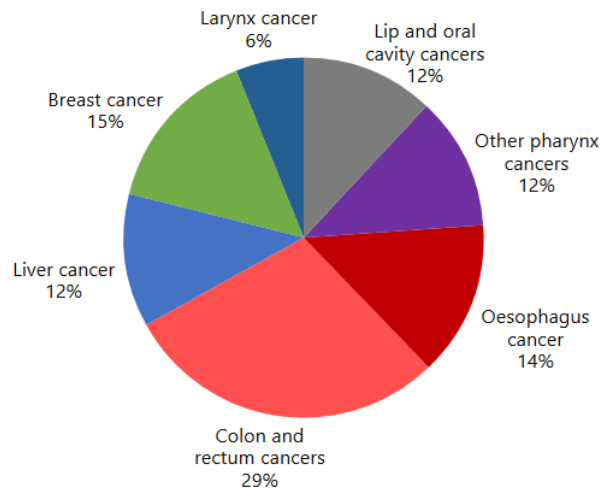


Abbildung 2: Prozentueller Anteil der verschiedenen Krebsarten der durch Alkohol verursachten Krebsbelastung im Jahr 2016 (Rehm & Shield, 2021)

2.6.3 Auswirkungen von Alkohol auf das kardiovaskuläre System

Studien zur Bewertung von Alkoholkonsum und Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben widersprüchliche Ergebnisse erbracht (Krittanawong et al., 2022). Die positiven Wirkungen von Alkohol werden hauptsächlich bei ischämischen Erkrankungen (d. h. Koronare Herzkrankheit und ischämische Schlaganfälle) beobachtet (Rehm & Roerecke, 2017). Prospektive Studien haben gezeigt, dass Menschen mit geringem bis moderatem Alkoholkonsum (unter 30 g Alkohol pro Tag) von vor allem Wein und Bier (Fernández-Solà, 2015) im Vergleich zu abstinenten Personen ein geringeres Risiko für eine kardiovaskuläre Mortalität haben. Sobald Episoden starken Trinkens auftreten verschwindet jeglicher kardioprotektive Effekt (Day & Rudd, 2019).

Chronisch starker Alkoholkonsum geht häufig mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen (Rehm & Roerecke, 2017), Bewegungsmangel und einer ungesunden Ernährung einher, was zusätzlich eine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität erklären könnte (Goel et al., 2018).

Alkohol kann in hohen Dosen (über 60 g Alkohol pro Tag) sowohl akute (Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie, plötzlicher Herztod) als auch chronische Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System (ventrikuläre Dysfunktion, atriale Dysfunktion, Arrhythmien, alkoholische Kardiomyopathie und Herzversagen) haben (Day & Rudd, 2019).

Diese potentiell J-förmige Relation (siehe Abbildung 3) wurde in Beobachtungsstudien für die kardiovaskuläre Sterblichkeit und bestimmte kardiometabolische Erkrankungen wie Herzinfarkt und Diabetes immer wieder nachgewiesen. Die Ergebnisse von jüngsten Kohortenstudien sind umstritten, da bei der Referenzgruppe der Alkoholabstinenten nicht zwischen ehemaligen Trinkern und „sick quitters“, also ehemalige Trinker, die aus gesundheitlichen Gründen mit dem Trinken aufgehört haben, differenziert wurde (Goel et al., 2018; van de Luitgaarden et al., 2022). Der maximale kardioprotektive Schutz wurde bei einem halben bis einem alkoholischen Getränk täglich für Frauen (Rückgang der Gesamtsterblichkeit um 18 %) und bei Männern bei einem bis zwei Getränken pro Tag (Rückgang der Gesamtsterblichkeit um 17 %) nachgewiesen. Ein Alkoholkonsum von mehr als 2.5 Getränken pro Tag bei Frauen und 4 Getränken pro Tag bei Männern ist mit progressiv höheren Sterblichkeitsraten in einer dosisabhängigen Beziehung zu verzeichnen (Goel et al., 2018). Jedoch existieren Publikationsbias für moderaten Alkoholkonsum, wodurch der protektive Nutzen eines mäßigen Alkoholkonsums überschätzt werden könnte. Demnach ist bei allgemeinen Empfehlungen zum moderaten Alkoholkonsum Vorsicht geboten (Fernández-Solà, 2015).

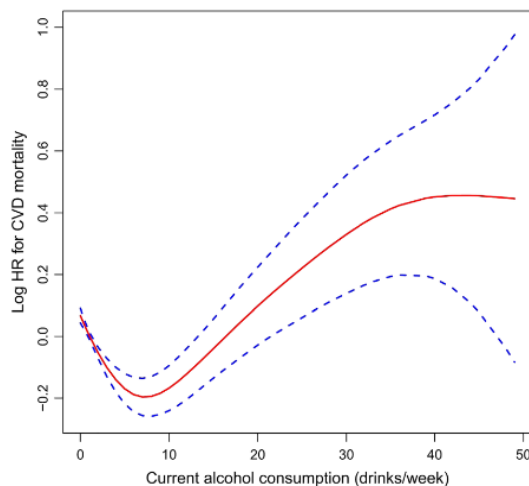


Abbildung 3: Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen aktuellem Alkoholkonsum und kardiovaskulärer Sterblichkeit (Day & Rudd, 2019)

Eine von Krittanawong et al., durchgeführte Studie zeigte, dass ein moderater Weinkonsum, definiert als 1 bis 4 Getränke pro Woche, im Vergleich zu Bier oder Spirituosen mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Mortalität verbunden war. Ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wurde jedoch bei höherem täglichen oder wöchentlichen Alkoholkonsum bei allen Getränkearten beobachtet. Einige andere Studien deuten darauf hin, dass Wein die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit akut verbessert und dass ein mäßiger täglicher Konsum von Weißwein antioxidative und kardioprotektive Wirkungen haben kann (Krittanawong et al., 2022).

Die bereits vorliegenden Erkenntnisse scheinen eine gewisse kardioprotektive Wirkung von Wein zu belegen. Dies gilt jedoch auch für alkoholfreien Wein, wodurch unklar ist, ob man tatsächlich die schützende Wirkung von Polyphenolen oder die des Alkohols beobachtet hat (Schutte et al., 2020). Weitere Mechanismen, die vorgeschlagen wurden, um die positiven Auswirkungen eines moderaten Alkoholkonsums auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erklären, sind eine Erhöhung des High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, erhöhte Insulinempfindlichkeit, Erhöhung von Adiponectin, Steigerung der Fibrinolyse und eine verbesserte endotheliale Funktion (Goel et al., 2018).

2.6.4 Geschlechtsspezifische Auswirkungen von Alkohol

Alkohol hat selbst bei geringerem Alkoholkonsum nachweislich mehr negative Auswirkungen auf die Gesundheit von Frauen als auf die Gesundheit von Männern. Dies ist zum Teil auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Alkohol zurückzuführen. Frauen verfügen in der Regel über weniger Gesamtkörperwasser und mehr Gesamtkörperfett, wodurch Alkohol im Körper von Frauen stärker angereichert wird als im Körper von Männern. Dies führt zu einem höheren Blutalkoholgehalt bei ähnlicher Dosis und ähnlichem Gewicht. Frauen, die unter einer Alkoholkrankheit leiden haben auch ein höheres Risiko, alkoholbedingte Herz- und Lebererkrankungen zu entwickeln (Holzhauer, 2020). Es gibt jedoch einige Hinweise darauf, dass ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum vor einem ischämischen Schlaganfall schützt, aber bei Frauen, die drei oder mehr Getränke pro Tag konsumieren, besteht im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (Peltier et al., 2019).

Darüber hinaus haben Frauen tendenziell geringere Mengen an Alkoholdehydrogenase, einem wichtigen Enzym im Alkoholstoffwechsel. Aus diesem Grund steigt die Blutalkoholkonzentration bei Frauen schneller an und bleibt länger erhöht als bei Männern. Es wird vermutet, dass diese geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede der Grund dafür sind, dass Frauen in einem früheren Stadium ihrer Alkoholkrankheit

gesundheitliche Folgen wie Leberzirrhose entwickeln können, obwohl sie insgesamt im Laufe ihres Lebens weniger Alkohol konsumieren als Männer (Fama, 2020).

Starker Alkoholkonsum bei Frauen wird auch mit Zyklusstörungen in Verbindung gebracht, darunter Anovulation, wiederkehrende Amenorrhoe, frühe Menopause, eine höhere Inzidenz von Spontanaborten (Koob et al., 2021) und Unfruchtbarkeit (Peltier et al., 2019). Alkohol verursacht außerdem weitgehende Veränderungen in der Physiologie und Funktion des Östrogenrezeptors, die sich wiederum auf die Anfälligkeit und das Risiko von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs auswirken (McCaul et al., 2019).

Chronischer Alkoholkonsum verursacht bei Männern eine niedrigen Testosteronspiegel, geringe Spermienzahl, kleinere Hoden, sowie Feminisierung und Gynäkomastie. Einige dieser Auswirkungen können auch bei längerer Abstinenz bestehen bleiben (Koob et al., 2021).

3. GABAA-Rezeptoren

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn von Säugetieren und aktiviert ionotrope GABAA- und metabotrope GABAB-Rezeptoren (GABAB-R) (Ernst & Sieghart, 2015). GABAA-R stellen die wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitterrezeptoren im ZNS von Säugetieren dar (Olsen & Sieghart, 2008; Sieghart et al., 2012).

GABAA-R und GABAB-R sind sowohl postsynaptisch als auch extrasynaptisch lokalisiert und beide Rezeptoren sind jeweils an der postsynaptischen als auch an der präsynaptischen Hemmung beteiligt. Im Gegensatz zu den GABAB-R, die zu den langsam wirkenden, G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören, gehören GABAA-R zur Familie der schnell wirkenden ligandengesteuerten Ionenkanäle (LGIC engl. für ligand gated ion-channels) (Olsen, 2018), welche hauptsächlich für Chloridionen, aber auch in geringerem Ausmaß für Bikarbonat (HCO_3^-)-Ionen durchlässig sind (Sigel & Steinmann, 2012). Eine erhöhte Chloridpermeabilität reduziert im Allgemeinen die neuronale Erregbarkeit und führt zu einer Hyperpolarisation der Membran (Olsen & Sieghart, 2008), während die durch GABAA-R-vermittelten HCO_3^- -Ströme nach außen gerichtet sind und unter bestimmten Bedingungen eine Depolarisation auslösen können (Sallard et al., 2021).

3.1 Pharmakologie des GABAA-Rezeptors

GABAA-R regulieren die Erregbarkeit des Gehirns, das Angstverhalten, den Muskeltonus, die Wachheit und Aufmerksamkeit, den zirkadianen Rhythmus, das Lernen und das Gedächtnis (Sieghart et al., 2012).

Der GABAA-R ist ein Target für sowohl therapeutische als auch missbräuchlich verwendete Drogen, darunter Benzodiazepine, Barbiturate, Anästhetika und Alkohol (Zhu et al., 2018). Neben GABA ist Muscimol ein weiterer potenter Agonist des GABAA-R, welcher aus dem psychoaktiven Pilz *Amanita muscaria* isoliert wird (Olsen & Li, 2012).

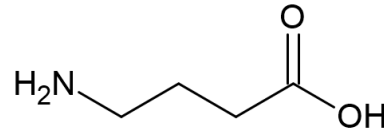


Abbildung 4: Strukturformel von GABA

Positive allosterische Modulatoren (PAM) am GABAA-R wie beispielsweise das Benzodiazepin Diazepam (Olsen, 2018) entfalten über die Bindung an den Rezeptor sedative, anxiolytische, antikonvulsive, hypnotische und muskelrelaxierende Eigenschaften (Wongsamitkul et al., 2017). Bei der Bindung von PAMs an die allosterische Bindestelle wird die offene Konformation des Rezeptors stabilisiert und dadurch die agonistische Funktion von GABA, durch eine allosterische Modulation des GABA-induzierten Chloridstroms verstärkt (Sieghart et al., 2012; Stephens et al., 2017). Zu den PAMs zählen neben den Benzodiazepinen auch Barbiturate, Z-Drugs, Ethanol, Etomidat, Glutethimid, Anästhetika wie Propofol (Stephens et al., 2017) und bestimmte endogene Neurosteroidide wie Allopregnanolon (Reddy & Estes, 2016).

In höheren mikromolaren Konzentrationen können insbesondere intravenös verabreichte Anästhetika wie Etomidat, Propofol und Barbiturate die GABAA-Rs in Abwesenheit von GABA direkt aktivieren. Diese Eigenschaft unterscheidet sie von den Benzodiazepinen, die den GABAA-R nicht direkt aktivieren können. Antagonisten, wie Bicucullin konkurrieren mit GABA um die Bindungsstelle, hemmen seine Wirkung und reduzieren den Chlorideinstrom (Ghit et al., 2021), durch eine Verringerung der Öffnungswahrscheinlichkeit des Chloridkanals (Olsen & Li, 2012). Auf diese Weise wirkt Bicucullin krampfauslösend (Sperk et al., 2021). Picrotoxin, welches auch krampfauslösend wirkt, bindet im Vergleich zu Bicucullin an eine allosterische Bindungsstelle und hemmt den GABAA-R somit nicht-kompetitiv (Olsen & Li, 2012). Neben Picrotoxin wirken auch Zink und das Neurosteroid Pregnenolonsulfat als negative allosterische Modulatoren des GABAA-R (Ghit et al., 2021).

3.2 Aufbau des GABAA-Rezeptors

GABAA-R gehören zur Cys-Schleifen-Superfamilie der Rezeptoren für Neurotransmitter. In diese Gruppe fallen zusätzlich Glycinrezeptoren, Serotonin-Typ3-Rezeptoren (5-HT₃), nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) (Kim & Hibbs, 2021) und das Acetylcholin-bindende-Protein (Ernst & Sieghart, 2015). Insgesamt kodieren 19 Gene für Untereinheiten des GABAA-R: α 1-6, β 1-3, und γ 1-3, δ , ϵ , π , θ , sowie p1-3 (Ernst & Sieghart, 2015). Die Existenz dieser zahlreichen Untereinheiten führt zu einer enormen Vielfalt von GABAA-R-Subtypen mit unterschiedlicher Untereinheitenzusammensetzung und unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften (Sieghart et al., 2012). Darüber hinaus ermöglicht das alternative Spleißen einiger Isoformen (z. B. γ 2, α 4 und α 6) eine zusätzliche Komplexität in der Untereinheitenkombination (Stephens et al., 2017). Dies ermöglicht eine sehr große Anzahl (über eine Million) von möglichen Kombinationen, die eine pentamere Struktur bilden können. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass alle möglichen Kombinationen von Untereinheiten existieren, die sich theoretisch zu funktionsfähigen Rezeptoren zusammenfügen können. Daher wird geschätzt, dass nur etwa 30 bis 40 funktionelle GABAA-R-Subtypen natürlich exprimiert werden (Sallard et al., 2021; Stephens et al., 2017).

Die meisten GABAA-R kommen im Gehirn als Heteropentamere vor, die aus zwei α - und zwei β -Untereinheiten und entweder eine γ - oder eine δ -Untereinheit enthalten, wobei diese fünf Untereinheiten um eine zentrale Achse angeordnet sind (Kim & Hibbs, 2021). Die verschiedenen Untereinheiten können in ihrer Expression je nach Hirnregion, Zelltyp und subzellulären Bereich sowie in ihrer Funktion variieren (Barker & Hines, 2020). Der am häufigsten vorkommende Subtyp im Nervensystem von Säugetieren ist α 1 β 2 γ 2, der möglicherweise 60 % aller GABAA-R ausmacht (Sallard et al., 2021) und hauptsächlich an Synapsen vorkommt (Chuang & Reddy, 2018). Andere häufig vorkommende Subtypen sind α 2 β 3 γ 2 und α 3 β 3 γ 2, während α 4-6 β γ 2, α 6 β 2-3 δ , α 4 β 2-3 δ und p1-3 weniger häufig vorkommen (Sallard et al., 2021).

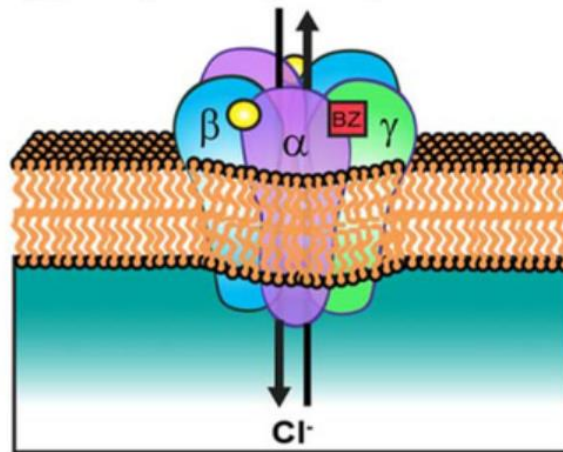


Abbildung 5: Eine Darstellung des heteropentameren GABA_A-R, welcher aus $\alpha\beta\gamma$ -Untereinheiten besteht (Lorenz-Guertin & Jacob, 2018)

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, löst die Bindung des Neurotransmitters GABA (gelber Kreis) zwischen der α und β Untereinheit die Öffnung des Ionenkanals aus und ermöglicht den schnellen Einstrom von Cl^- -Ionen und die Hyperpolarisation der Membran (Lorenz-Guertin & Jacob, 2018).

Jede Untereinheit besteht aus einer langen N-terminalen extrazellulären hydrophilen Region (Olsen & Sieghart, 2009), welche den Cys-loop enthält, gefolgt von vier transmembranen hydrophoben (TM1-TM4) α -Helices mit einer großen intrazellulären Schleife zwischen TM3 und TM4, welche durch Phosphorylierung moduliert werden kann (siehe Abbildung 6) (Sigel & Steinmann, 2012). TM2 formt die Wand des Ionenkanals (Olsen & Sieghart, 2009). TM1 und TM2 sind durch eine kurze intrazelluläre Schleife verbunden (Chuang & Reddy, 2018). Die Untereinheiten enden mit einer kurzen extrazellulären C-terminalen Domäne (Olsen & Sieghart, 2009). Die intrazelluläre Schleife zwischen M3 und M4 ist wichtig für die Interaktion mit der intrazellulären Umgebung (Chen & Olsen, 2007). Weiters ist sie für Proteininteraktionen und posttranslationalen Modifikationen zuständig, welche die Rezeptoraktivität beeinflussen (Ghit et al., 2021). Die Sequenzen dieser transmembranären Domänen sind zwischen den Untereinheiten des GABA_A-R hoch konserviert (Olsen & Li, 2012).

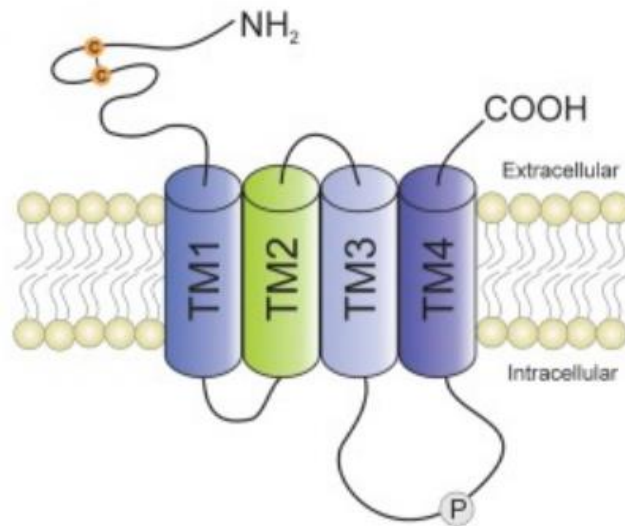


Abbildung 6: Die transmembranären Domänen TM1-TM4 mit der langen N-terminalen und kurzen C-terminalen Region (Chuang & Reddy, 2018)

3.2.1 Bindungsstellen am GABAA-Rezeptor

Die beiden Bindungsstellen für den Agonisten GABA befinden sich an der extrazellulären Seite der Untereinheiten $\beta 2/\alpha 1$ und die hochaffine Bindungsstelle für Benzodiazepine befindet sich an einer nahen homologen Position am $\alpha 1/\gamma 2$ -Interface des Rezeptors (siehe Abbildung 7) (Sigel & Ernst, 2018). Zusätzlich gibt es nicht kompetitive Picrotoxin-Bindungsstellen (Olsen, 2015) in der Transmembrandomäne, welche die blockierende Wirkung auf den GABAA-R vermitteln (Olsen, 2018).

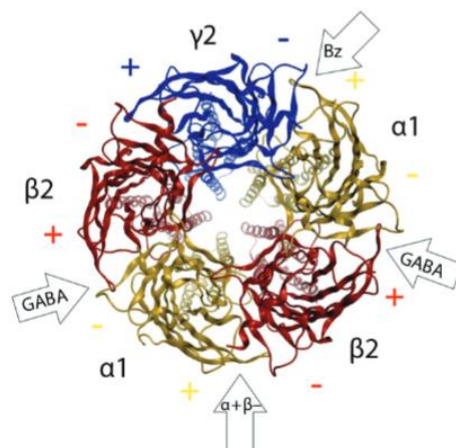


Abbildung 7: Ansicht von oben auf die pentamere Struktur des am häufigsten vorkommenden GABAA-Rezeptor-Subtyps, bestehend aus zwei $\alpha 1$ -, zwei $\beta 2$ - und einer $\gamma 2$ -Untereinheit (Ernst & Sieghart, 2015)

3.1 Funktion des GABAA-Rezeptors

Die Bindung des Liganden GABA an den GABAA-R führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors (Ernst & Sieghart, 2015; Sigel & Steinmann, 2012) und somit zur Öffnung eines integralen Chloridkanals (Kim & Hibbs, 2021), der den Einstrom von negativ geladenen Chloridionen ermöglicht (Borghese & Harris, 2012). Abhängig von der intrazellulären Chloridkonzentration können GABAA-R eine Hyperpolarisation oder Depolarisation bewirken. Die intrazelluläre Chloridkonzentration wird dabei hauptsächlich durch die Aktivität vom Na^+ - K^+ - Cl^- -Cotransporter 1 (NKCC1) und vom K^+ - Cl^- -Cotransporter 2 (KCC2) bestimmt. NKCC1 transportieren Chloridionen in die Zelle, wodurch ein Umkehrpotential entsteht, das positiver ist als das Membranpotential. In diesem Fall vermitteln GABAA-R einen Chloridausstrom aufgrund eines umgekehrten elektrochemischen Gradienten und somit eine Depolarisation. Besonders in der frühen Gehirnentwicklung überwiegt die NKCC1-Funktion (Lorenz-Guertin & Jacob, 2018; Sallard et al., 2021). GABA wirkt somit in dieser frühen Entwicklungsphase als exzitatorischer Neurotransmitter (Sieghart & Savić, 2018).

Mit fortschreitender Gehirnentwicklung steigt die Expression von KCC2. Diese erzeugen im reifen Gehirn einen nach außen gerichteten elektrochemischen Chloridionengradienten an der Plasmamembran des Neurons, wodurch der Ladungsunterschied zwischen Zellinnerem (niedrigere Chloridkonzentration) und Zelläußerem (höhere Chloridkonzentration) steigt (Borghese & Harris, 2012; Sallard et al., 2021).

Dem elektrochemischen Gradienten folgend, strömen Chloridionen somit von außen nach innen, was zu der Entstehung eines inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP) führt (Schipper et al., 2016) und somit zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran (Cerne et al., 2022; Sallard et al., 2021). Die verringerte neuronale Erregbarkeit resultiert somit aus einer Erhöhung der Erregungsschwelle des Neurons, wodurch die Entstehung eines Aktionspotentials erschwert wird (Cerne et al., 2022; Sallard et al., 2021; Schipper et al., 2016). Bei einer Downregulation von KCC2-Transportern steigt die intrazelluläre Chloridkonzentration (Sigel & Steinmann, 2012). Die Öffnung von GABAA-R führt unter diesen Bedingungen zu einem Ausstrom von Chloridionen, was zu einer Depolarisierung der Membran und damit zu einer Erregung führt (Olsen & Sieghart, 2008). Dieses Phänomen steht vor allem im Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen (Sigel & Steinmann, 2012) oder auch frühkindlicher Epilepsie (Ben-Ari et al., 2012).

Eine Funktionsstörung des GABAA-R bzw. der GABAergen Neurotransmission führt zu einer Vielzahl von neurologischen und psychischen Erkrankungen wie Epilepsie, Angstzuständen und Schlaflosigkeit (Zhu et al., 2018). Weiters werden Krankheiten wie Autismus, Schizophrenie Depression, PTBS (Lorenz-Guertin & Jacob, 2018) Alzheimer, Essstörungen und bipolare Störungen in Verbindung mit einer Dysfunktion des GABAergen Systems in Verbindung gebracht (Ghit et al., 2021).

3.2 Synaptische und extrasynaptische GABAA-Rezeptoren

GABAA-Rs vermitteln zwei Arten von Inhibition: phasische Inhibition, die durch ein kurzanhaltendes IPSP gekennzeichnet ist und tonische Inhibition, gekennzeichnet durch ein langanhaltendes IPSP. Die GABAA-Rs, welche die tonische Inhibition vermitteln, befinden sich außerhalb der Synapse und werden daher auch als perisynaptische oder extrasynaptische Rezeptoren bezeichnet. Außerdem unterscheidet sich die Untereinheitenkombination der tonischen GABAA-R von jener der phasischen GABAA-R (Schipper et al., 2016). So werden beispielsweise Rezeptoren, die aus $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -, $\alpha 6$ -, $\gamma 1$, $\gamma 3$ - und δ -Untereinheiten bestehen, überwiegend an extrasynaptischen Stellen exprimiert, während Rezeptoren mit einer $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - und $\gamma 2$ -Untereinheit überwiegend an Synapsen exprimiert werden (Sallard et al., 2021). Die Zusammensetzung der Untereinheiten von GABAA-R beeinflusst die Affinität für GABA. Rezeptoren mit einer $\alpha 3$ -Untereinheit haben eine höhere Affinität zu GABA als $\alpha 5$ -haltige GABAA-R. Ebenso haben GABAA-R, die eine δ -Untereinheit enthalten, eine höhere Affinität als γ -haltige GABAA-R. Dies deutet darauf hin, dass extrasynaptische GABAARs eine höhere Affinität zu GABA haben als synaptische GABAA-R (Schipper et al., 2016).

Synaptische Rezeptoren vermitteln eine schnelle phasische Inhibition als Reaktion auf die hohe präsynaptische Freisetzung von GABA in den synaptischen Spalt (~1 mM). Diese hohe Konzentration an GABA verbleibt nur für 0.3 bis 0.6 ms im synaptischen Spalt, da der Neurotransmitter durch bestimmte GABA-Transporter (GAT) wieder präsynaptisch aufgenommen wird. Bei dieser Art von Inhibition binden postsynaptische GABAA-R GABA mit niedriger Affinität und ein kurzanhaltendes IPSP entsteht (Chuang & Reddy, 2019; Rossi & Richardson, 2018; Sallard et al., 2021).

Extrasynaptische Rezeptoren vermitteln eine tonische Inhibition durch eine kontinuierliche Aktivierung dieser Rezeptoren von umgebenden („ambient“) extrazellulärem GABA. Diese binden mit hoher Affinität niedrigere synaptische Konzentrationen von GABA (~0.3 bis 2 μ M) (Chuang & Reddy, 2019; Engin et al., 2018).

Die Menge an GABA wird durch das Gleichgewicht zwischen der vesikulären GABA-Freisetzung und der Aufnahme von GABA durch GATs bestimmt (Rossi & Richardson, 2018). Extrasynaptische Rezeptoren kommen in bestimmten Hirnregionen wie dem Hippocampus, der Amygdala, dem Neocortex, dem Thalamus, dem Hypothalamus und dem Kleinhirn vor (Chuang & Reddy, 2018). Tonisch aktive GABAA-Rs regulieren die neuronale Erregbarkeit, die Zellkommunikation, synaptische Plastizität und Neurogenese. Somit sind sie wesentlich an der neuronalen Entwicklung, an der Informationsverarbeitung, an der Kognition und an der Gedächtnisbildung beteiligt (Wlodarczyk et al., 2013).

3.3 Der GABAA-Rezeptor und Alkohol

3.3.1 Alkoholwirkung auf den GABAA-Rezeptor

Bei der Wirkung von Alkohol auf den GABAA-R muss man zwischen den narkotisierenden Wirkungen von hochdosiertem Alkohol (30 bis 100 mM) und den berauschenden Wirkungen niedrigerer Dosen (3 bis 30 mM), wie sie beim geselligen Trinken auftreten, unterscheiden (Olsen & Li, 2011). Niedrige bis mäßige Dosen von akutem Alkohol (3 bis 30 mM), die eine Alkoholintoxikation verursachen, erhöhen die GABAerge Neurotransmission in verschiedenen Hirnregionen (Lobo & Harris, 2008; Most et al., 2014).

In diesem Konzentrationsbereich wirkt Alkohol auf extrasynaptische δ -haltige GABAA-R, die dadurch eine verstärkte tonische Inhibition vermitteln (Olsen & Li, 2011). Eine Potenzierung extrasynaptischer tonischer Inhibition durch akuten Alkoholkonsum wurde im Kleinhirn, Hippocampus, Nucleus Accumbens (NAc), Amygdala und Thalamus beobachtet. Mehrere Studien haben zudem gezeigt, dass akuter Alkoholkonsum die Funktion von synaptischen GABAA-R mit $\alpha/\beta/\gamma$ -Untereinheiten und extrasynaptischen GABAA-R, die entweder $\alpha 4$ oder $\alpha 6$ in Kombination mit β - und δ -Untereinheiten enthalten potenziert (Roberto & Varodayan, 2017). Weiters zeigten elektrophysiologische Messungen im Tiermodell eine potenzierende Wirkung von akutem Alkohol auf postsynaptische GABAA-R in Neuronen des Kortex, des Hippocampus, der Amygdala und NAc (Lieberman et al., 2018).

Mihic et al. (1997) identifizierten eine Bindungsstelle von Alkohol, die zwischen der TM2 und der TM3 des Rezeptors liegt. Eine Aminosäure in der TM2 (Ser270) und eine weitere in der TM3 (Alanin291) des GABAA-R scheinen an der Erhöhung der GABAA-R-Funktion durch Alkohol beteiligt zu sein (Lobo & Harris, 2008; Most et al., 2014).

In hohen narkotisierenden Dosen (30 bis 100 mM) wirkt Alkohol auf diese transmembranären Domänen, welche auch die Wirkung von Anästhetika wie Etomidat und Propofol vermitteln (Olsen, 2018; Wallner et al., 2014).

Bei einer Alkoholintoxikation vermitteln GABAA-Rs die durch Alkohol verursachte Sedierung, Anxiolyse, Beeinträchtigung der motorischen Koordination (Liang & Olsen, 2014) und auch der Stimmungsaufhellung bei Blutalkoholspiegeln von 10 bis 30 mM (Most et al., 2014; Olsen & Liang, 2017). So ahmt Alkohol einige der Wirkungen von GABAA-R-Modulatoren wie Benzodiazepinen nach (Hurley et al., 2009). Vor allem werden die sedierenden und motorisch beeinträchtigenden Wirkungen von Alkohol, durch eine erhöhte GABA-Wirkung an δ -haltigen GABAA-R vermittelt. Die δ -haltigen GABAA-R werden aufgrund ihrer Empfindlichkeit auf niedrige Dosen Alkohol auch als „one-glass-of-wine“-Rezeptoren bezeichnet (Bowen et al., 2015). Im Allgemeinen verringern GABAA-R-Antagonisten die Wirkungen von Alkohol *in vivo*, während Agonisten und PAMs die Wirkungen von Alkohol verstärken (Olsen & Liang, 2017).

Es wurde nachgewiesen, dass GABAA-R-Agonisten wie Muscimol die sedierenden Eigenschaften von Alkohol verstärken. Ein gegenteiliger Effekt wurde bei der systemischen Verabreichung von GABAA-R Antagonisten beobachtet. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass die anxiolytische, motorisch beeinträchtigende und sedierende Wirkung von Alkohol durch die Antagonisten Bicucullin und Picrotoxin reduziert oder rückgängig gemacht wird (Koob, 2014; Wallner et al., 2006). Weiters wurden in Studien an Nagetieren gezeigt, dass die systemische Verabreichung von GABAA-R-Agonisten den freiwilligen Alkoholkonsum erhöht, während GABAA-R-Antagonisten den Alkoholkonsum verringern (Roberto & Varodayan, 2017).

3.3.2 Die Rolle der einzelnen Untereinheiten in der Alkoholkrankheit

Alkoholentzug und chronischer Alkoholkonsum führen zu einer Plastizität von GABAA-R, die sich nicht nur auf die Anzahl der Membranrezeptoren im synaptischen Spalt, sondern auch auf die Zusammensetzung ihrer Untereinheiten auswirkt (Hansen et al., 2020). In diesem Zusammenhang kann Alkohol unterschiedliche Veränderungen in der Protein- und mRNA-Expression verschiedener Untereinheiten der GABAA-R verursachen (Melkumyan & Silberman, 2022). Man vermutet, dass die Veränderungen der Untereinheitsexpression nach chronischem Alkoholkonsum das gestörte Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung wiederherstellen sollen (Lieberman et al., 2018).

3.3.3 α -Untereinheiten

Untereinheit	Vorkommen	Pharmakologische Funktion	Rolle in der Alkoholkrankheit
$\alpha 1$	Cortex, Thalamus, Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Cerebellum, Substantia nigra, PAG, Colliculus inferior (Uusi-Oukari & Korpi, 2010)	Sedierende, antikonvulsive, amnestische Effekte (Boehm et al., 2004)	Downreguliert beim Alkoholentzug (Liang & Olsen, 2014) Moduliert die verstärkenden Effekte von Alkohol in Mäusen (Boehm et al., 2004)
$\alpha 2$	Zentraler Kern der Amygdala (Möhler, 2006), Striatum, Hypothalamus (Pirker et al., 2000), Cortex, Hippocampus (Boehm et al., 2004)	Anxiolytische und (Chuang & Reddy, 2018), muskelrelaxierende Effekte (Möhler, 2006)	Verstärkt anxiolytische Wirkung (Olsen & Liang, 2017) und vermittelt hypnotische Effekte von Alkohol in Mäusen (Boehm et al., 2004) Downregulation der mRNA in zentraler Amygdala von Alkoholkern (Barker & Hines, 2020)
$\alpha 3$	Großhirnrinde, Riechkolben, Amygdala (Pirker et al., 2000)	Anxiolytische und muskelrelaxierende Effekte (Chuang & Reddy, 2018)	Downreguliert beim Alkoholentzug (Liang & Olsen, 2014)
$\alpha 4$	Thalamus, Striatum, Basalganglien, Gyrus dentatus (Pirker et al., 2000)	Involviert in Veränderungen der Stimmung und Angstempfindung (Liang & Olsen, 2014)	Hochreguliert beim Alkoholentzug (Liang & Olsen, 2014). Downreguliert bei akutem und chronischem Alkoholkonsum (Werner et al., 2016)

$\alpha 5$	Hippocampus (Möhler, 2006)	Gedächtnis, Lernen (Möhler, 2006)	Reguliert verstärkende, motorisch beeinträchtigende und sedierende Effekte von Alkohol in Mäusen (Boehm et al., 2004)
$\alpha 6$	Körnerzellen im Kleinhirn (Sigel & Steinmann, 2012),	Regulation der Motorik (Boehm et al., 2004)	Erhöhte mRNA-Level in Ratten nach chronischem Alkoholkonsum (Vekovischeva et al., 2000) Vermittelt motorisch beeinträchtigende Wirkungen von Alkohol in Mäusen (Boehm et al., 2004)

Tabelle 3: $\alpha 1$ bis $\alpha 6$ mit Vorkommen, Funktion und Rolle in der Alkoholkrankheit, PAG= Periaquäduktales Grau

3.3.4 β -Untereinheiten

Untereinheit	Vorkommen	Pharmakologische Funktion	Rolle in der Alkoholkrankheit
$\beta 1$	Hippocampus, NAc, Cortex, BNST (Pirker et al., 2000)	Bindet Salicyliden Salicylhydrazid ($\beta 1$ -selektiver NAM) (Olsen & Sieghart, 2008)	Erhöhte mRNA-Level in Ratten nach chronischer Alkoholzufuhr (Uusi-Oukari & Korpi, 2010)

$\beta 2$	Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus, Amygdala, Cerebellum, Cortex (Boehm et al., 2004), Raphe-Kerne, Colliculus inferior (Sieghart & Sperk, 2002), Basalganglien (Pallidum) (Pirker et al., 2000)	Vermittelt sedierende Effekte von Anästhetika (Johnston, 2005)	Spielt eine Rolle bei den hypnotischen Effekten von Alkohol und beim Schweregrad des Entzugs bei Mäusen (Boehm et al., 2004)
$\beta 3$	Basalganglien (Striatum), Cortex, (Pirker et al., 2000), Hypothalamus, Amygdala (Boehm et al., 2004)	Vermittelt anästhetische Effekte (Chuang & Reddy, 2018)	Vermittelt die hohe Sensitivität des Rezeptors für Alkohol (Boehm et al., 2004) Hochregulation der mRNA nach akutem Alkohol- und Downregulation nach chronischem Alkoholkonsum in Ratten (Uusi-Oukari & Korpi, 2010)

Tabelle 4: $\beta 1$ bis $\beta 3$ mit Vorkommen, Funktion und Rolle in der Alkoholkrankheit, BNST = bed nucleus striae terminalis

3.3.5 γ -Untereinheiten

Untereinheit	Vorkommen	Pharmakologische Funktion	Rolle in der Alkoholkrankheit
$\gamma 1$	Zentrale/mediale Amygdala, Substantia nigra, Pallidum, BNST (Pirker et al., 2000)		Hochregulation der mRNA bei chronischer Alkoholfuhr (Sanna et al., 2003)

			Hochregulation der $\gamma 1$ -Expression beim Alkoholentzug in Ratten (Uusi-Oukari & Korpi, 2010)
$\gamma 2$	Cortex, Hippocampus, Amygdala, Basales Vorderhirn, Pallidum, Hypothalamus (Pirker et al., 2000)	Vermittelt anxiolytische Effekte von Benzodiazepinen (Sieghart & Sperk, 2002)	Hochreguliert beim Alkoholentzug (Olsen & Spigelman, 2012) Hochregulation der mRNA bei chronischer Alkoholzufuhr (Sanna et al., 2003)
$\gamma 3$	VTA, Raphe-Kerne (Sieghart & Sperk, 2002), Cortex (Pirker et al., 2000)		Kein Effekt nach chronischem Alkoholkonsum oder Entzug (Uusi-Oukari & Korpi, 2010)

Tabelle 5: $\gamma 1$ bis $\gamma 3$ mit Vorkommen, Funktion und Rolle in der Alkoholkrankheit, VTA = Ventrales tegmentales Areal

3.3.6 δ -Untereinheit

Untereinheit	Vorkommen	Pharmakologische Funktion	Rolle in der Alkoholkrankheit
δ	Thalamus, Striatum, äußere Schichten des Cortex (Pirker et al., 2000)	Vermittelt Effekte von Neurosteroiden (Uusi-Oukari & Korpi, 2010)	Downreguliert bei akuter und chronischer Alkoholzufuhr bei Ratten (Wallner et al., 2014) Vermittelt antikonvulsive Wirkung des Alkohols und Schweregrad des

			Alkoholentzugs in Mäusen (Boehm et al., 2004)
--	--	--	---

Tabelle 6: δ -Untereinheit mit Vorkommen, Funktion und Rolle in der Alkoholkrankheit

4. Neurobiologische Grundlagen der Alkoholkrankheit

Obwohl mehrere Hirnregionen an der Entwicklung der Alkoholkrankheit beteiligt sein können, gelten der präfrontale Kortex (PFC) (Lu & Richardson, 2014), der NAc (Basalganglien) und die Amygdala als die wichtigsten Bereiche (siehe Abbildung 8) (Van Booven et al., 2021). Der PFC steuert kognitive Prozesse, die für die Planung zielgerichteter Handlungen entscheidend sind. Weiters reguliert der PFC u.a. die Impulskontrolle und das Gedächtnis (Simpson et al., 2020). Alkoholranke zeigen kognitive Beeinträchtigungen dieser exekutiven Funktionen, die vom PFC reguliert werden. Diese Beeinträchtigungen äußern sich in erhöhter Risikobereitschaft, gestörter Entscheidungsfähigkeit und Kontrollverlust (Trantham-Davidson et al., 2014). Zusätzlich beobachtet man bei Alkoholkranken eine Atrophie dieser Hirnregion, wodurch u.a. die Gedächtnisleistung abnimmt (Lu & Richardson, 2014). So führt beispielweise eine verringerte Funktion des medialen PFC (mPFC) vor allem zum Kontrollverlust beim Trinken von Alkohol, wodurch Betroffene nicht mehr in der Lage sind den Alkoholkonsum einzuschränken (Patel et al., 2022).

Das Verlangen nach Alkohol und der potentielle Rückfall – maßgebliche Elemente der Alkoholkrankheit, werden v.a. vom Hippocampus, der erweiterten Amygdala, dem PFC, der Insula und dem dorsale Striatum vermittelt. Andererseits werden die angenehmen Wirkungen von Alkohol hauptsächlich durch den mesolimbischen Dopamin-Signalweg vermittelt, der aus dem VTA und dem NAc besteht (Cannella et al., 2019).

4.1 Die „drei Phasen des Suchtzyklus“

Die „drei Phasen des Suchtzyklus“ sind wiederkehrende Prozesse, die Elemente von Impulsivität und Zwanghaftigkeit zeigen (Wise & Koob, 2014), wobei die Impulsivität in den früheren Stadien der Erkrankung (Koob & Volkow, 2010) durch wiederholte Binge-/Intoxikationsphasen dominiert (George & Koob, 2017) und in den späteren Stadien Impulsivität in Kombination mit Zwanghaftigkeit dominiert (Koob & Volkow, 2010).

Der Alkoholkonsum geht bei diesen Prozessen von anfänglichem mäßigen Alkoholkonsum (zwei oder weniger Getränke für Männer und einem Getränk oder weniger pro Tag

für Frauen) zu „Binge-Drinking“ bzw. starkem und chronischem Konsum („heavy drinking“) über (Sinha, 2022). „Heavy-Drinking“ ist definiert als der Konsum von vier oder mehr Getränken pro Tag oder mehr als 14 Getränke pro Woche für Männer. Bei Frauen gilt als „heavy drinking“ der Konsum von mehr als drei Getränken pro Tag oder mehr als sieben Getränke pro Woche (Mason, 2022).

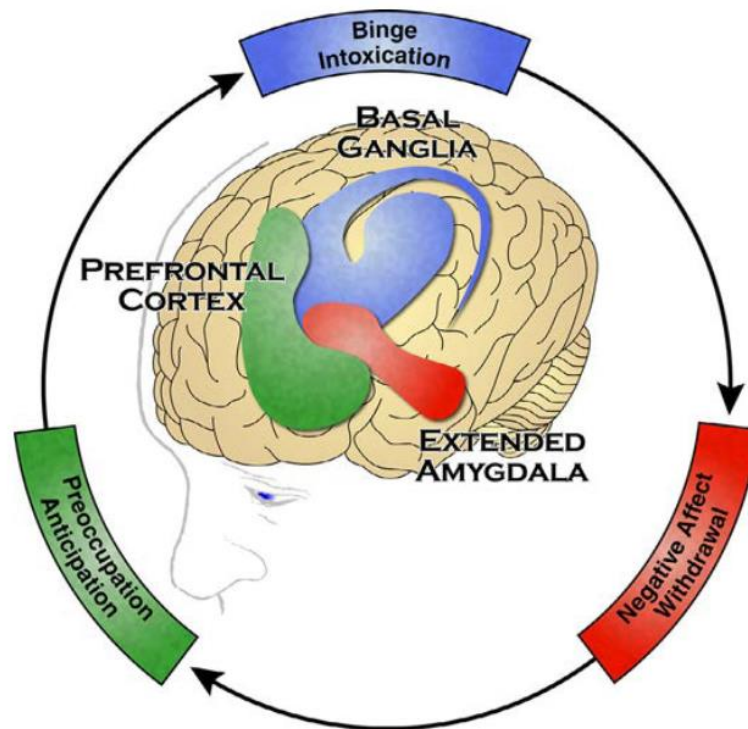


Abbildung 8: Die „drei Phasen des Suchtzzyklus“ und die damit wichtigsten verbundenen Gehirnregionen (McGinn et al., 2021).

4.1.1 Binge-/Intoxikationsphase

„Binge-Drinking“ bezeichnet einen gelegentlichen, jedoch exzessiven Alkoholkonsum, bei dem die Blutalkoholkonzentration innerhalb kürzester Zeit auf 0.08 g% ansteigt. Bei dieser Art des Trinkens, konsumieren Frauen mehr als vier Getränke und Männer mehr als fünf Getränke innerhalb zwei Stunden, um eine Alkoholintoxikation zu verursachen (Chung et al., 2018; Flores-Bonilla, 2020). Die Basalganglien, einschließlich des NAc, des dorsalen Striatums, des Globus pallidum und des Thalamus sind die wesentlichen beteiligten Hirnregionen der Binge-/Intoxikationsphase (Wise & Koob, 2014).

4.1.1.1 Die Rolle von Dopamin beim „Binge-Drinking“

Dopamin (DA) ist ein Neurotransmitter im ZNS, der zur Gruppe der Katecholamine gehört. DA wird hauptsächlich in der Substantia nigra und in dem VTA des Mittelhirns

gebildet, wodurch der Neurotransmitter u.a. für motorische Funktionen und Belohnungsfunktionen verantwortlich ist (Trantham-Davidson et al., 2014).

Das dopaminerge System im Mittelhirn trägt durch seine Beteiligung an Lernprozessen und seiner Rolle im Belohnungssystem maßgeblich zur Entstehung der Alkoholkrankheit bei. Dieser mesolimbische Dopamin-Signalweg hat seinen Ursprung im VTA des Mittelhirns und sendet von dorthin dopaminerge Projektionen in das dorsale Striatum, den NAc und den PFC (Most et al., 2014). Bei einer Alkoholintoxikation aktiviert Alkohol das Belohnungssystem durch direkte oder indirekte Wirkung auf dopaminerge Neuronen im VTA, wodurch vermehrt DA im NAc freigesetzt wird und somit „Binge-Drinking“ verstärkt wird (Volkow et al., 2017, 2019; Volkow & Boyle, 2018). In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Alkohol im NAc D1-Rezeptoren stimuliert, die für die Belohnung notwendig sind. Weiters werden D2-, D3-Rezeptoren und vermutlich auch D4- und D5-Rezeptoren im NAc durch Alkohol stimuliert (Volkow et al., 2017).

Die erhöhte DA-Freisetzung trägt auch zur Linderung von Angstzuständen bei (Trantham-Davidson et al., 2014) und vermittelt somit die positiv verstärkenden Effekte von akutem Alkoholkonsum (Most et al., 2014). Bei regelmäßigem Alkoholkonsum werden die dopaminergen Neuronen im VTA nicht mehr durch Alkohol aktiviert, sondern durch Umweltreize, die den Alkoholkonsum vorhersagen (Koob & Volkow, 2016; Morel et al., 2019). An diesem Prozess sind die gleichen molekularen Mechanismen beteiligt, die auch das Lernen und die Gedächtnisbildung fördern (Koob & Volkow, 2016). Auf diese Weise können Umweltreize, die wiederholt mit dem Alkoholkonsum in Verbindung gebracht werden eine schnelle und hohe Dopaminausschüttung im NAc auslösen und unterbewusst die Personen motivieren nach Alkohol zu suchen („Konditionierung“). Mit der Entwicklung der Alkoholkrankheit steigt auch die Zahl der Reize, die mit der Droge verknüpft (konditioniert) werden und damit auch die Wahrscheinlichkeit einem alkoholrelevanten Reiz ausgesetzt zu sein. Zu diesen Umweltreizen gehören die Umgebung, in der konsumiert wurde, die Personen, mit denen konsumiert wurde und der psychische Zustand der Person (depressiv, gestresst, aufgeregt) vor dem Alkoholkonsum (Volkow et al., 2019). Das dorsale Striatum spielt bei dieser Konditionierung durch seine Beteiligung an der Bildung von Gewohnheiten eine wesentliche Rolle (Seo & Sinha, 2014). Durch diese tief verwurzelten konditionierten Umweltreize wird das Verlangen (Craving) nach Alkohol verstärkt („reward craving“) und als Folge kommt es erneut zu starkem „Binge“-Konsum (Koob, 2015; Koob & Volkow, 2016), selbst wenn der Konsum bereits lange eingestellt wurde (Volkow et al., 2019).

4.1.2 *Entzug/negativer Affekt*

Wenn die Alkoholintoxikation nachlässt, kommt es zum Auftreten negativer Emotionen (Volkow & Boyle, 2018). Die erweiterte Amygdala, einschließlich der zentralen Amygdala (CeA), des BNST und die Schale des NAc sind die wichtigsten beteiligten Hirnregionen beim Entzug (Wise & Koob, 2014). Beim akuten Entzug kommt es zu einer verminderten Aktivität des mesokortikolimbischen Dopaminsystems (Cannella et al., 2019) und zunehmender Aktivierung der Stresssysteme durch Neuropeptide aus der CeA (Koob et al., 2014). Die Kombination aus der Abnahme der Neurotransmitter wie Dopamin die für Belohnungseffekte zuständig sind und der Zunahme von Stressfaktoren wie z.B. CRF resultiert häufig in erneutem Alkoholkonsum (Koob & Mason, 2016). Stress erhöht bei manchen Menschen die Motivation zum Trinken und gilt somit als wichtiger Auslöser für einen Rückfall (Becker, 2017).

4.1.3 *Craving*

Ein Hauptproblem, das die Genesung alkoholkranker Menschen gefährdet, ist das starke Craving nach Alkohol. Selbst nach einer erfolgreichen Behandlung oder bereits länger bestehender Alkoholkarenz haben Betroffene Schwierigkeiten dieses Gefühl zu kontrollieren (Seo & Sinha, 2014). Craving ist in der klinischen Praxis ein schwer zu bewertendes Symptom, da die PatientInnen möglicherweise leugnen, es zu spüren. Außerdem ist es möglich, dass aufgrund der überwältigenden emotionalen Erfahrung während der Alkoholkarenz und des Entzugs Craving nicht erkannt wird oder sich die Betroffenen nicht daran erinnern, vor dem Rückfall Craving verspürt zu haben (Haass-Koffler et al., 2014). Funktionelle und strukturelle alkoholbedingte Neuroadaptionen im cortico-striatal-limbischen Schaltkreis, der den mPFC, den orbitofrontalen Kortex (OFC), den anterioren cingulären Kortex, das Striatum und die Amygdala umfasst, spielen beim Craving eine wesentliche Rolle. Dieser Schaltkreis ist maßgeblich an der Regulation von Emotionen, kognitiver Kontrolle und Entscheidungsfindung beteiligt. Wiederholter chronischer Alkoholkonsum beeinträchtigt die präfrontale Exekutivfunktion und somit die Emotionsverarbeitung und Entscheidungsfindung (Seo & Sinha, 2014).

5. Ausgewählte Neuropeptide in der zentralen Amygdala

Mehrere Neuropeptidsysteme sind offenbar bei der Alkoholkrankheit gestört. Diese scheinen mit der GABA-Transmission in der CeA zu interagieren um exzessiven Alkoholkonsum und negative Emotionen während der Ausnüchterungsphase bzw. des Alkoholentzugs zu verursachen (de Guglielmo et al., 2016; Roberto et al., 2021). Somit ist die CeA maßgeblich an der Vermittlung der negativen Emotionen während der Ausnüchterungsphase beteiligt (Khom et al., 2022). Die CeA empfängt Projektionen aus anderen Amygdala-Kernen wie der basolateralen Amygdala (BLA) (Walker, 2021) und aus anderen Hirnregionen, wie dem mPFC, dem Hypothalamus und dem Cortex (Jimenez et al., 2019). Durch ihre wesentliche Beteiligung an der Entstehung von negativen Emotionen, Angst und Stress besteht eine Verbindung der CeA mit der Entwicklung einer Alkoholkrankheit (Herman & Roberto, 2016; Varodayan et al., 2017b).

So führt beispielsweise die Aktivierung der CeA zu einem übermäßigen Alkoholkonsum und zu Angstzuständen im Tiermodell. Ebenso zeigen Alkoholranke während des Entzugs eine erhöhte Amygdala-Aktivität (Varodayan et al., 2017a).

Das Verständnis, wie Alkohol die neuronalen Schaltkreise in der CeA moduliert, welche entscheidend für chronischen Alkoholkonsum oder „Binge-Drinking“ sind, zu könnte zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung der Alkoholkrankheit führen (Melkumyan & Silberman, 2022).

5.1 Aufbau und Funktionen der Amygdala

Die Amygdala ist eine mandelförmige Struktur, welche zum limbischen System gehört (Snyder & Silberman, 2021) und aus der lateralen Amygdala (LA), der basolateralen Amygdala (BLA), basomedialen Amygdala (BM) (Agoglia & Herman, 2018) und der CeA besteht (Gilpin et al., 2015).

Die CeA wird nochmals in einen kapsulären (CeAC) (Melkumyan & Silberman, 2022), lateralen (CeAL) und eine medialen (CeAM) Anteil unterteilt (Wolfe et al., 2019). Die CeA wirkt größtenteils (zu 95 %) inhibitorisch, mit einem weit verzweigten Netzwerk von GABA-Interneuronen und GABA-Projektionsneuronen (Varodayan et al., 2017a).

Zusammen mit der medialen Amygdala (MeA), dem BNST und einer Übergangszone der Hülle des NAc ist die CeA ein Bestandteil der erweiterten Amygdala (Roberto et al., 2017), welche sich unterhalb des medialen Temporallappens befindet (Shackman & Fox, 2016). In der erweiterten Amygdala sind vor allem die CeA und der BNST stark miteinander vernetzt und spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Furcht und Angst (Ahrens et al., 2018; Gilpin, 2012). Neben der CeA ist auch die BLA an der Entstehung

von Angst beteiligt (Babaev et al., 2018). Die Amygdala ist ebenfalls für die Verarbeitung von Emotionen zuständig, speziell für die Bewertung emotional relevanter Umweltreize, sowie die Verknüpfung von Emotionen mit neutralen Reizen (z.B. Lernprozesse) (Gilpin et al., 2015).

Die BLA ist die wichtigste „Input“-Struktur und besteht überwiegend aus glutamatergen Neuronen (> 80 %). Die BLA erhält sensorische Informationen (visuell, auditiv, somatosensorisch, olfaktorisch und gustatorisch) aus dem Thalamus, Cortex und PFC über die LA (Walker, 2021; Warlow & Berridge, 2021). Die LA sendet glutamaterge Projektionen in die gesamte Amygdala, darunter auch in die BM und die CeAL. Die BM sendet anschließend glutamaterge Projektionen zur CeAM. Die CeAM ist die wichtigste „Output“-Struktur der Amygdala. Durch die Aktivierung der CeAL über die LA und CeAM über die BLA projizieren sie in mehrere Hirnregionen, um eine autonome und motorische Reaktion des Körpers auf Angst auszulösen. Zu diesen Hirnregionen zählen das PAG, der BNST, der Hypothalamus, Locus coeruleus und der dorsale vagale Komplex (Agoglia & Herman, 2018; Babaev et al., 2018; Gilpin et al., 2015). Die CeAL und die CeAM kommunizieren größtenteils über inhibitorische GABAerge Kreisläufe, wobei die CeAL in die CeAM projiziert (Melkumyan & Silberman, 2022).

5.2 Neuropeptide in der zentralen Amygdala

Neuropeptide in der CeA spielen eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung von negativen Emotionen während des Alkoholentzugs (Roberto et al., 2012). Pro-Stresspeptide, die Angstzustände und den Alkoholkonsum verstärken, erhöhen im Allgemeinen die GABA-Transmission in der CeA. Anti-Stresspeptide, die gegenteilige Effekte zu Pro-Stresspeptiden haben, verringern die GABAerge Übertragung. Zu den Pro-Stresspeptiden gehören neben CRF und Dynorphin (DYN) auch Orexin, Vasopressin, Noradrenalin und Substanz P. Zu der Gruppe der Anti-Stresspeptide gehören neben NPY und Oxytocin auch Enkephalin und Nozizeptin (Roberto et al., 2021).

5.2.1 Pro-Stresspeptide

5.2.1.1 Dynorphin

DYN ist ein endogenes Opioidpeptid, welches Gi-protein-gekoppelte κ -Opioidrezeptoren (KOR) aktiviert (Becker, 2017) und aus dem Präkursor-Protein Prodynorphin gebildet wird. Prodynorphin und KOR werden in der CeA in hoher Dichte exprimiert (Walker, 2021). Das DYN/KOR-System trägt weiters zu verschiedensten psychischen Störungen

wie Angstzuständen (Hang et al., 2015), Depressionen und Sucht bei (Crowley & Kash, 2015). Die Aktivierung von KOR führt bei Menschen typischerweise zu einer Dysphorie (Bloodgood et al., 2021) und zu einer verringerten Dopamintransmission im Belohnungszentrum (Vijay et al., 2018). Außerdem führte die Verabreichung von KOR-Agonisten an Menschen nachweislich zu Angstzuständen, Unruhe, Halluzinationen, Verwirrung und Sedierung (Anderson et al., 2018).

In den vergangenen Jahren hat dieses Opioidsystem als potentiell therapeutisches Ziel für die Behandlung der Alkoholkrankheit an Bedeutung gewonnen (Anderson & Becker, 2017). Sowohl akuter als auch chronischer Alkoholkonsum führt zu Adaptationen im DYN/KOR-System, die sich typischerweise in einer Hochregulierung der mRNA von Dynorphin, Prodynorphin und KOR in der CeA von Ratten äußern (Anderson et al., 2018; Gilpin et al., 2014). Gleichzeitig erhöhte akuter Alkoholkonsum die mRNA von Prodynorphin und Dynorphin im PFC und im PVN (Anderson et al., 2018). Im Gegensatz zu den Erkenntnissen aus Tiermodellen, hat man mittels PET-Imaging festgestellt, dass die Anzahl und Verfügbarkeit von KOR in der Amygdala von alkoholkranken Menschen reduziert ist, wodurch Behandlungen, die auf KOR abzielen weniger wirksam sein könnten (Vijay et al., 2018). Adaptationen im DYN/KOR-System treten auch während des Alkoholentzugs auf. Dies zeigt sich in einer erhöhten KOR-Signalübertragung und DYN-Peptidexpression in der CeA von Ratten (Anderson et al., 2018).

5.2.1.2 CRF

CRF ist ein 41-Aminosäuren-Neuropeptid, das durch das *crh*-Gen kodiert wird. Das Neuropeptid bindet an G_s-Protein-gekoppelte CRF1- (CRFR1) und CRF2-Rezeptoren (CRFR2) sowie an das CRF-bindende Protein (CRF-BP). CRF vermittelt seine Wirkung durch Bindung an beide Rezeptoren, jedoch ist die Affinität zum CRF1R im Vergleich zum CRFR2 10-fach höher (Simpson et al., 2020). Wenn CRF an CRFR1 oder CRFR2 bindet, wird eine stimulierende Signalkaskade durch Aktivierung des Enzyms Adenylatcyclase ausgelöst. Durch die Aktivierung dieses Enzyms werden intrazelluläre cAMP-Spiegel erhöht und die cAMP-abhängige Proteinkinase A aktiviert, wodurch die Signaltransduktion in Gang gesetzt wird (Schreiber & Gilpin, 2018). Das CRF-BP ist ein Glykoprotein, welches extrazelluläres CRF mit hoher Affinität bindet und die somit dessen Interaktion mit den CRFR moduliert. Je nach Hirnregion oder Zelltyp, in dem CRF-BP exprimiert wird, kann es die CRF-Rezeptoraktivierung reduzieren oder erhöhen und somit die CRF-Signaltransduktion regulieren (Ketchesin & Seasholtz, 2015; Schreiber & Gilpin, 2018; Simpson et al., 2020). Dieses Glykoprotein kommt in den Hirnregionen vor in denen auch CRF lokalisiert ist, wie beispielweise in der Amygdala und im BNST (Ketchesin & Seasholtz, 2015).

CRFR1 werden im gesamten Gehirn exprimiert, aber kommen in besonders hoher Dichte in der vorderen Hypophyse, in der Großhirnrinde, im Kleinhirn, im BNST, in der CeA, in der BLA, im Hippocampus, im Globus pallidus und im VTA vor (Schreiber & Gilpin, 2018). Im Gegensatz dazu findet man den CRFR2 v.a. im Bulbus olfactorius, im Hippocampus, in der Amygdala, im Septum, in den dorsalen und medianen Raphe-Kernen, im Kortex, in der Hypophyse und im Rückenmark (Simpson et al., 2020).

Die höchste Dichte an CRF-produzierenden Neuronen befindet sich im paraventriculären Nukleus des Hypothalamus (PVN) bzw. in extrahypothalamischen Regionen wie der CeA und im BNST (Schreiber & Gilpin, 2018). Andere limbische Strukturen, die CRF-Neuronen enthalten, sind die BLA und der Hippocampus (Snyder & Silberman, 2021). Innerhalb der CeA ist der CRF-Gehalt in der CeAL (~70 %) am höchsten, gefolgt von der CeM (~20 %) und CeC (< 10 %) (Walker, 2021).

CRF ist ein zentraler Vermittler von Stressreaktionen (Rodriguez et al., 2022). Bei Stress reagiert der Organismus mit einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA). In der HPA-Achse setzen parvozelluläre Neuronen im PVN des Hypothalamus als neuroendokrine Reaktion auf Stress CRF in die Pfortader der Hypophyse frei. CRF aktiviert durch Bindung an CRFR1 wiederum die Synthese und Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen, wo es zur Freisetzung von Glucocorticoiden aus den Nebennieren führt (Cortisol beim Menschen oder Corticosteron bei Nagetieren) (Flores-Bonilla, 2020; Roberto et al., 2017). Nach Auslösung der endokrinen Stressreaktion wirken die freigesetzten Glukokortikoide über einen negativen Feedback-Mechanismus auf CRF-Zellen im PVN und in anderen Hirnregionen (z. B. Hippocampus, Kortex, Amygdala) zurück, um die CRF-Produktion und Sekretion wieder zu verringern (Schreiber & Gilpin, 2018). Extra-hypothalamische limbische Strukturen wie die Amygdala, der Hippocampus, der anteriore cinguläre Kortex und der BNST modulieren ebenfalls die Verhaltensreaktionen auf Stress (Snyder & Silberman, 2021). Im Tiermodell aktiviert akute Alkoholzufuhr die HPA-Achse, indem CRF-Neuronen im Hypothalamus aktiviert werden (Schreiber & Gilpin, 2018).

Untersuchungen an hypothalamischen Zellkulturen zeigten, dass akute Alkoholzufuhr die CRF-mRNA, die CRF-Promotoraktivität und die CRF-Sekretion in diesen Zellen erhöht (Rivier, 2014). Bei einer akuten oder längerfristigen Ausnüchterungsphase führt die Aktivierung der HPA-Achse durch CRF zu den negativen Emotionen, die vermehrt während des Entzugs auftreten (Koob, 2017). Es wird angenommen, dass das CRF-System in allen drei Phasen des Suchtzklus eine Schlüsselrolle spielt, insbesondere aber in der Phase des Entzugs/negativen Affekts (Zorrilla et al., 2014), da es durch die Vermittlung von Angstzuständen und Stressreaktionen zum Rückfall beiträgt (Simpson et al., 2020).

Neben seiner wichtigen Funktion in der Alkoholkrankheit, wird eine Dysregulation des CRF-Systems auch mit zahlreichen psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht wie beispielsweise Angststörungen, Depressionen, Suchterkrankungen, PTSB und Essstörungen (Roberto et al., 2021; Wolfe et al., 2019), für die niedermolekulare CRF1R-Antagonisten als potentielle Therapie entwickelt wurden (Zorrilla et al., 2014).

Die Rolle des CRF-Systems bei der Alkoholkrankheit wurde in mehreren Nagetiermodellen untersucht (Rodriguez et al., 2022). Hierbei wurde gezeigt, dass extrazelluläre CRF-Spiegel in der CeA von Ratten nach einer Stressbelastung und nach der Entwicklung einer Alkoholkrankheit erhöht sind (Roberto et al., 2021). Weiters steigt die CRF-Synthese und Freisetzung in der CeA bei einem Alkoholentzug (Roberto et al., 2021). CRF aktiviert CRF1R, über die u.a. Angstzustände während des Alkoholentzugs vermittelt werden (Gilpin et al., 2015).

Diese Angstzustände können sowohl durch die systemische, als auch die intrazerebrale Verabreichung von CRF1R-Antagonisten in die CeA von Ratten aufgehoben werden (Koob et al., 2021). Bei direkter Verabreichung in die CeA blockieren CRF1R/CRF2R-Antagonisten die Selbstverabreichung von Alkohol bei alkoholabhängigen Ratten (Koob, 2017), während sie bei nicht abhängigen Ratten keine Auswirkungen auf die Alkoholfuhr haben (Uhl et al., 2019). Diese Effekte werden offenbar durch die Wirkung von CRF auf GABAerge Interneuronen in der CeA vermittelt (Koob, 2017), da CRF selbst die GABA-Freisetzung in der CeA durch eine Aktivierung von präsynaptischen CRFR1 erhöht (Roberto et al., 2021). Bei der Verabreichung von CRF1R-Antagonisten beobachtete man eine Hemmung der erhöhten präsynaptischen GABA-Freisetzung in der CeA von alkoholabhängigen Ratten (Koob, 2015).

Im Tiermodell blockieren CRF1R-Antagonisten ebenfalls die Entwicklung zwanghafter Verhaltensweisen in der Alkoholkrankheit (Koob, 2017). Durch die Verringerung der Dysphorie können CRF1R-Antagonisten zur Behandlung von Personen beitragen, die ihre Angstzustände oder Depressionen mit Alkohol selbst behandeln (Zorrilla et al., 2014). Jedoch trotz vielsprechender, umfangreicher präklinischer Daten, welche zeigen, dass CRF1R-Antagonisten den Alkoholkonsum reduzieren können, haben klinische Studien bisher keine therapeutische Wirkung bei alkoholkranken PatientInnen gezeigt (Agoglia et al., 2022).

5.2.2 *Anti-Stresspeptide*

5.2.2.1 *Neuropeptid Y*

NPY ist ein Polypeptid aus 36 Aminosäuren, das im gesamten ZNS exprimiert wird aber in der erweiterten Amygdala hohe Konzentrationen aufweist (Koob et al., 2021). Ein hoher Gehalt an NPY-Neuronen ist vor allem in der CeAM vorhanden (Melkumyan & Silberman, 2022). Das Neuropeptid bindet an G-Protein-gekoppelte NPY-1- (NPY1R), NPY-2- (NPY2R) und NPY-5- (NPY5R) Rezeptoren (Robinson et al., 2019).

NPY vermittelt seine Wirkung postsynaptisch über NPY1R und präsynaptisch über NPY2R (Melkumyan & Silberman, 2022). Im Gegensatz zum CRF- und Dynorphinsystem vermutet man, dass NPY eine Anti-Stress-Wirkung hat (Weera, 2019). Die anxiolytische Wirkung von NPY wird vermutlich durch seine Interaktion mit NPY-Rezeptoren in der Amygdala mediiert. Weiters vermutet man, dass NPY und CRF entgegengesetzte Wirkungen bei der Vermittlung der negativen Emotionen während der Alkoholkarenz haben (Koob et al., 2021). NPY verhindert über die Bindung an NPY2R die alkoholinduzierte Erhöhung der GABA-Transmission in der CeA (Melkumyan & Silberman, 2022). Durch die Bindung von NPY an den NPY1R wird vor allem der Binge-Alkoholkonsum reduziert (Pleil et al., 2015). Akuter Alkoholentzug und Stress führten zu einem Anstieg der NPY1R-Expression in der Amygdala von Nagetieren (Gilpin, 2012). NPY blockiert zudem den kompulsiven Alkoholkonsum und den Übergang zu exzessivem Trinken (Kwako & Koob, 2017). Außerdem blockiert es in einem „Binge-Drinking“-Modell den Anstieg der GABAergen-Transmission in der CeA von Mäusen. Die Alkoholkrankheit führt nachweislich zu Neuroadaptationen im NPY-System der CeA. Dies wird durch niedrigere NPY-Spiegel in der CeA von alkoholabhängigen Ratten während des Entzugs bestätigt (Gilpin et al., 2015).

5.2.2.2 *Oxytocin*

Oxytocin (OXT) besteht aus 9 Aminosäuren (Walker, 2021) und wird hauptsächlich in Neuronen des PVN und der supraoptischen Kerne (SON) des Hypothalamus exprimiert (Roberto et al., 2021). Der Großteil des synthetisierten OXT wird in die Hypophyse transportiert und von dort in den Blutkreislauf freigesetzt, wo es in der Peripherie verteilt wird. Die periphere Ausschüttung von OXT bei Säugetieren wird bei der Geburt, beim Stillen, bei sexueller Erregung, sowie durch physischen oder psychischen Stress angeregt. Das Neuropeptid spielt ebenfalls bei der sozialen Bindung eine wichtige Rolle, da es das zwischenmenschliche Vertrauen stärkt. Zusätzlich wirkt OXT anxiolytisch, schmerzlindernd und reguliert außerdem Emotionen, Lernprozesse und Gedächtnis (Che et al., 2021; Leong et al., 2018).

Oxytocin-Rezeptoren (OXTR) werden in Hirnregionen exprimiert, welche die Stimmung sowie das Sozial- und Suchtverhalten regulieren. Weiters werden in der Peripherie OXTR in den Brustdrüsen, in der Gebärmutter, im Magen-Darm-Trakt und in der Gefäßendothelschicht exprimiert (Leong et al., 2018).

OXTR finden sich in vielen für die Alkoholkrankheit relevanten Hirnregionen, wie der CeA bei Ratten und Menschen (Tunstall et al., 2019). Innerhalb der CeA übt OXT eine anxiolytische Wirkung aus und hemmt Stressreaktionen (Ryabinin & Fulenwider, 2021). OXT übt dabei seine Anti-Stress-Wirkung über Interaktionen mit der HPA-Achse und mehreren Neurotransmittersystemen aus, darunter das mesolimbische Dopamin-Belohnungssystem und das CRF-Stresssystem (Lee & Weerts, 2016).

Als Reaktion auf Stress wird OXT sowohl über die hintere Hypophyse in den Blutkreislauf als auch in viele extrahypothalamische Hirnregionen, einschließlich der CeA freigesetzt, wo es Angst und Stress reduziert (Roberto et al., 2021). In der CeA werden OXTR von PKC δ -positiven GABAergen Neuronen in der CeAL, exprimiert (van den Burg & Stoop, 2019). Weiters werden OXTR im PFC, VTA, NAc, Hippocampus, Hypothalamus, ventralen Pallidum und im Hirnstamm exprimiert (Leong et al., 2018). OXT vermindert weiters die präsynaptische GABA-Freisetzung in alkohol-naiven Ratten (Tunstall et al., 2019) und hemmt die alkoholinduzierte GABA-Freisetzung in alkoholabhängigen Tieren (Roberto et al., 2021).

Bowen et. al. (2015) konnten im Tiermodell zeigen, dass OXT die alkoholinduzierte Potenzierung der GABA-Wirkung an δ -haltigen GABAA-R reduziert. Dadurch konnten die motorisch beeinträchtigenden und sedierenden Effekte von Alkohol abgeschwächt werden. Diese Effekte wurden hierbei unabhängig von OXTR mediiert (Bowen et al., 2015). Weiters zeigten präklinische Studien an Nagetieren, dass die Verabreichung von exogenem OXT den Alkoholkonsum reduziert (Ryabinin & Zhang, 2022). OXT erreicht das Gehirn von Ratten nach intraperitonealer und intranasaler Verabreichung (Roberto et al., 2021). Sowohl zentral als auch peripher verabreichtes OXT könnten im Tiermodell die belohnenden Effekte von Alkohol abschwächen, indem es die alkoholinduzierte Dopaminfreisetzung im NAc reduziert (Che et al., 2021).

Insbesondere kann OXT eine wirksame Behandlung der Alkoholkrankheit sein, da die intranasale Verabreichung von OXT das Verlangen nach Alkohol, den Alkoholkonsum und die Entzugssymptome bei alkoholabhängigen PatientInnen verringert. Die neuronale Aktivität als Reaktion auf alkoholassoziierte Reize wird bei starken TrinkerInnen somit reduziert. Der genaue Mechanismus, wie OXT den Alkoholkonsum und die Entzugssymptome verringert, ist noch nicht bekannt. In Nagetiermodellen verringert die periphere und direkte Verabreichung von OXT ins ZNS den Alkoholkonsum auch bei nicht

abhängigen Tieren. Da der OXTR wie bereits erwähnt im gesamten Gehirn und in den peripheren Systemen exprimiert wird, ist noch nicht geklärt, wo Oxytocin wirkt, um das Suchtverhalten zu beeinflussen (Roberto et al., 2021).

5.3 Erhöhte GABA-Transmission in der CeA durch Alkohol

Die GABA-Freisetzung in der CeA wird durch akute Alkoholzufuhr reversibel und durch chronischen Alkoholkonsum irreversibel erhöht (Herman & Roberto, 2016). Die erhöhte GABA-Transmission stellt dabei einen hochkonservierten Mechanismus in der Alkoholkrankheit dar, der in verschiedensten Spezies wie Maus, Ratte, Makaken und vermutlich auch beim Menschen beobachtet werden kann (Roberto et al., 2021). Obwohl die exakten molekularen Mechanismen, über welche Ethanol zu einer präsynaptischen Freisetzung von GABA führt, noch nicht vollständig verstanden sind, weiß man bereits, dass die Aktivierung der Adenylatcyclase (AC7), der Proteinkinase A und PKC ϵ bei der alkohol- und CRF-induzierten GABA-Freisetzung in der CeA von Nagetieren eine wesentliche Rolle spielen. Akuter Alkohol kann ebenfalls abhängig oder unabhängig von Aktionspotentialen die präsynaptische GABA-Freisetzung in der CeA erhöhen. Eine wichtige Rolle spielen dabei in alkohol-naiven Tieren spannungsgesteuerte Calciumkanäle (P/Q-Typ und L-Typ-Calciumkanäle), während in alkohol-abhängigen Tieren v.a. der CRF1R eine kritische Rolle spielt (Varodayan et al., 2017a, 2017b).

6. Pharmakotherapie der Alkoholkrankheit

Die Behandlung der Alkoholkrankheit und anderen damit zusammenhängenden Störungen ist ein wichtiges gesellschaftliches Gesundheitsproblem (Farris & Mayfield, 2021), da chronischer Alkoholkonsum mit einer erhöhten Kriminalitätsrate, einem erhöhten Unfallrisiko, höheren Kosten für die medizinische Versorgung und einem Verlust von Arbeitskräften verbunden ist (Witkiewitz et al., 2019). Trotz der erheblichen Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit zählt die Alkoholkrankheit zu den am häufigsten unzureichend behandelten psychischen Störungen, was auch zum Teil auf das mit der Sucht verbundene Stigma zurückzuführen ist (Carvalho et al., 2019). In der Gesellschaft werden Suchtkrankheiten häufig nach wie vor als Resultat einer Charakterschwäche oder als Fehlverhalten angesehen, wodurch selbst bei einigen ÄrztInnen eine Abneigung gegenüber der Behandlung von Suchtkranken entsteht (Volkow et al., 2021).

Im Vergleich zu anderen Erkrankungen, einschließlich jener des Nervensystems, ist die Zahl der für die Alkoholkrankheit zugelassenen Arzneistoffe sehr gering (Leggio et al., 2020) und auch ihr Einsatz begrenzt (Soyka & Müller, 2017).

Disulfiram, Nalmefen, Acamprosat und Naltrexon sind in Europa von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Therapie der Alkoholkrankheit zugelassen (Leggio et al., 2020). Weiters wurde Natriumoxybat in Österreich und in Italien zugelassen (Burnette et al., 2022). Die Schwierigkeit, eine Behandlung für die Alkoholkrankheit zu finden, die bei allen Betroffenen gleichermaßen wirksam ist, liegt in der Heterogenität der Störung. Daher gestaltet es sich auch sehr schwer, Arzneistoffe zu entwickeln, die für alle alkoholkranken Personen gleichermaßen wirksam sind (Burnette et al., 2022).

Aus klinischer Sicht sollten die Betroffenen, unterstützt durch Pharmakotherapie, freiwillig den Alkoholkonsum einstellen, weshalb die vollkommene Abstinenz seit jeher als oberstes Behandlungsziel der Alkoholentwöhnung angestrebt wurde. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass auch bereits eine Verringerung des Alkoholkonsums während der Behandlung mit signifikanten Verbesserungen der körperlichen Gesundheit einhergeht, was sich in einer Senkung des Blutdrucks, Verbesserungen der Leberwerte und der Lebensqualität äußert (Cannella et al., 2019; Witkiewitz et al., 2018).

Behandlungen, die den Alkoholkonsum nur reduzieren sollen sind für viele PatientInnen ein wesentlich attraktiveres Behandlungsziel, im Gegensatz zur kompletter Abstinenz (Kranzler & Soyka, 2018).

Es gibt verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieansätze für die Alkoholkrankheit. Allerdings erhält nur ein kleiner Teil der Betroffenen eine Behandlung (Mason, 2022). Psychotherapeutische Maßnahmen werden dabei häufiger eingesetzt als pharmakotherapeutische Methoden. Dies ist zum Teil auf die geringe Anzahl der Medikamente und auf den Mangel der ÄrztInnen zurückzuführen, die für die Suchtbehandlung ausgebildet sind (Ray et al., 2019).

In der EU erhalten weniger als 10 % der Alkoholkranken eine pharmakotherapeutische und/oder psychotherapeutische Behandlung (Burnette et al., 2022). Häufige Hindernisse für die Inanspruchnahme einer Therapie sind die Angst vor Stigmatisierung und der Glaube, dass eine Behandlung unwirksam sei. Darüber hinaus ist bei Personen mit Alkoholproblemen die Überzeugung weit verbreitet, dass der Betroffene stark genug sein sollte, um das Problem ohne Behandlung in den Griff zu bekommen (Ray et al., 2019). Bei Alkoholkranken im Alter von 35 bis 54 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie sich in Behandlung begeben, am größten. Alkoholranke ab 60 Jahren nehmen eine Behandlung kaum in Anspruch. Junge Erwachsene zwischen 18 und 24 Jahren suchen ebenfalls nur selten eine Behandlung auf, obwohl sie die höchsten Raten für „Binge-Drinking“ und für die Alkoholkrankheit aufweisen (Venegas et al., 2021).

Neuere Daten zeigen ebenfalls, dass die PatientInnen sich eher bedingt an die Pharmakotherapie halten (Soyka & Müller, 2017). Man schätzt, dass zwischen dem Krankheitsbeginn und dem Beginn der ersten Behandlung etwa acht Jahre vergehen (Ray et al., 2019). Die Alkoholkrankheit weist eine der größten Lücken zwischen der Zahl der Betroffenen und der Zahl der in Behandlung befindlichen Personen auf. Personen, die sich in Behandlung begeben, haben in der Regel eine stärkere Form der Abhängigkeit, oft in Kombination mit komorbiden Erkrankungen und einer schlechten finanziellen Situation, beispielsweise durch Obdachlosigkeit oder Arbeitslosigkeit (Wallhed Finn et al., 2018).

6.1 Zugelassene Arzneistoffe zur Behandlung der Alkoholkrankheit

Arzneistoffe, die in der Therapie der Alkoholkrankheit eingesetzt werden, sind kein Ersatz für Alkohol, wie es bei beispielsweise bei Methadon für Opioide in der Opioidabhängigkeit der Fall ist. Sie lösen keine Euphorie aus und es besteht kein Suchtpotential. Bei längerfristiger Einnahme entwickeln die PatientInnen weder eine Toleranz noch treten Entzugserscheinungen auf, wenn die Behandlung abgebrochen wird (Mason, 2022).

Bis heute gibt es für Acamprosat und Naltrexon die stärkste Evidenz für eine Rückfallprävention und für eine Reduktion des Alkoholkonsums. Allerdings ist ihre Wirkung gering und keines der beiden Arzneistoffe wird häufig verschrieben (Soyka & Müller, 2017). Disulfiram und Naltrexon blockieren die belohnenden Effekte des Alkohols, behandeln aber nicht die langwierigen Entzugssymptome wie Dysphorie, Angstzustände, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit, die zum Rückfall beitragen (Koob et al., 2021). Arzneistoffe zur Behandlung der Alkoholkrankheit können das Rückfallrisiko am stärksten verringern, wenn sie unmittelbar nach einer 4- bis 7-tägigen Entgiftung verabreicht werden (Mason, 2021).

6.1.1 Disulfiram (Antabus®)

1951 war Disulfiram der erste von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Arzneistoff zur Behandlung der Alkoholkrankheit (Burnette et al., 2022). Disulfiram hemmt das Enzym Aldehyddehydrogenase (Mason, 2021) in der Leber und dem Gehirn (Fairbanks et al., 2020). Bei einer Einnahme von Alkohol in Kombination mit Disulfiram kommt es zur Anhäufung von Acetaldehyd (Witkiewitz et al., 2019), einem toxischen Metaboliten von Alkohol (Burnette et al., 2022).

Dadurch kommt es zu zahlreichen damit verbundenen unangenehmen Symptomen, darunter Tachykardie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Witkiewitz et al., 2019).

Es wird in einer Dosierung von 250 bis 500 mg einmal täglich oral eingenommen (Fairbanks et al., 2020). Neben der hemmenden Wirkung auf die Aldehyddehydrogenase hemmt der Hauptmetabolit von Disulfiram (Diethyldithiocarbamat) (Mohapatra & Rath, 2017) auch die Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH), welche an der Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin beteiligt ist. Die DBH-Aktivität im Serum korreliert mit der Stärke von Entzugssymptomen (Burnette et al., 2022). Die Intensität der Reaktion variiert von Person zu Person, ist aber im Allgemeinen proportional zu den aufgenommenen Mengen an Disulfiram und Alkohol. Sie kann zwischen 30 bis 60 Minuten oder bis zu mehreren Stunden andauern, solange sich Alkohol im Blut befindet. Die Betroffenen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie vor der Einnahme von Disulfiram mindestens 12 Stunden lang keinen Alkohol trinken sollten und dass Reaktionen auf Alkohol bis zu 14 Tage nach Absetzen von Disulfiram auftreten können (Mason, 2021).

Die daraus resultierende akute körperliche Belastung dient dazu, den Alkoholkonsum zu reduzieren und den Teufelskreis des „Rauschtrinkens“ zu durchbrechen (Mason, 2021). Die Zielgruppe für die Anwendung von Disulfiram sind PatientInnen mit dem Wunsch nach völliger Abstinenz, bei denen keine Lebererkrankungen, Psychosen oder Anfallsleiden vorhanden sind (Fairbanks et al., 2020).

Wegen der rasch eintretenden und möglicherweise sogar tödlichen Folgen der Anreicherung von Acetaldehyd nach der Einnahme von Disulfiram, sollte es niemals einer Person in einem Zustand der Alkoholvergiftung oder ohne ihr Wissen verabreicht werden (Mason, 2022). Bei vorschriftsmäßiger Einnahme wird Disulfiram in der Regel gut vertragen (Mason, 2021). Obwohl Disulfiram ein akzeptables Risikoprofil aufweist, wird es mit vielen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht, darunter beispielsweise Krampfanfälle, psychiatrische, hepatische und kardiale Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Soyka & Müller, 2017).

Bei schweren Reaktionen besteht die Möglichkeit von multiplen kardialen und respiratorischen Symptomen, die zum Tod führen können (Mason, 2021).

Bei Disulfiram wurden schwerwiegendere Nebenwirkungen festgestellt als bei vergleichbaren Therapien (Mason, 2021). Angesichts des hepatotoxischen Potentials des Arzneistoffs wird empfohlen, Bilirubin- und Leberfunktionstests zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen durchzuführen (Mason, 2022).

Probleme mit der Compliance und das erhöhte Risiko schwerwiegender medizinischer Komplikationen bei der Kombination des Arzneistoffs mit Alkohol schränken den weit verbreiteten Einsatz von Disulfiram ein (Ray et al., 2019).

Die Angst vor der Wechselwirkung zwischen Disulfiram und Alkohol könnte der primäre Grund für die abschreckende Wirkung des Arzneistoffs sein. Disulfiram kann seine Wirkung nur bei regelmäßiger Einnahme entfalten. Studien haben ergeben, dass die Behandlungsergebnisse bei PatientInnen, die stark motiviert sind mit dem Trinken aufzuhören und eine hohe Compliance zeigen besser ausfallen. Dies gilt auch für PatientInnen, die eine/n Partner/in haben, der/die ihre Genesung unterstützt und die tägliche Einnahme von Disulfiram überwacht (Mason, 2022), da die mangelnde Einhaltung der Einnahmевorschriften ein wesentliches Problem während der Behandlung ist. Daher werden die Therapieergebnisse durch eine überwachte Medikamentengabe optimiert (Mason, 2021).

Eine Meta-Analyse von 22 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ergab, dass Disulfiram in offenen Studien wirksamer im Vergleich zu Placebo war. Blindstudien zeigten jedoch keinen Nutzen von Disulfiram (NNT nicht kalkulierbar). Diese Ergebnisse können auf Placeboeffekte zurückzuführen sein. Weiters wurde in einer Studie (N = 46) bewiesen, dass die Acetaldehyd-Reaktion für die Wirkung von Disulfiram nicht notwendig ist, um ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen. Stattdessen scheint das Wissen über mögliche unerwünschte Wirkungen auszureichen, um das Trinkverhalten zu beeinflussen (Burnette et al., 2022).

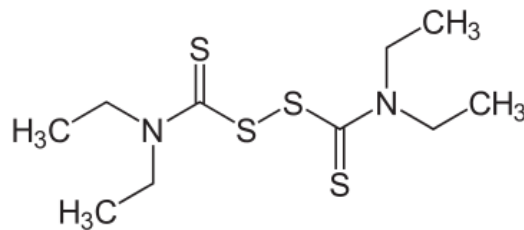


Abbildung 9: Strukturformel von Disulfiram

6.1.2 Nalmefen (Selincro®)

Im Februar 2013 wurde Nalmefen in der Europäischen Union zur Reduzierung des Alkoholkonsums bei Erwachsenen mit Alkoholkrankheit zugelassen (Laramée, 2019). Nalmefen wird in einer Dosierung von 18 mg oral einmal täglich nach Bedarf, idealerweise ein bis zwei Stunden vor dem Alkoholkonsum eingenommen (Fairbanks et al., 2020) bzw. wenn das Gefühl des Cravings stark vorhanden ist (Soyka & Rösner, 2021). Nalmefen ist für Männer, die mehr als 60 g Alkohol pro Tag und Frauen, die mehr als 40 g Alkohol pro Tag konsumieren zugelassen (Kranzler & Soyka, 2018).

Nalmefen ist ein nicht-selektiver Ligand am Opioidrezeptor mit antagonistischer Aktivität an μ - und δ -Rezeptoren und partieller agonistischer Aktivität am κ -Rezeptor. Diese Aktivität am κ -Rezeptor unterscheidet es von Naltrexon, das hauptsächlich am μ -Rezeptor wirkt. Präklinische Studien an Nagetieren zeigen, dass es den Alkoholkonsum effektiver reduziert als Naltrexon (Morley et al., 2021) und eine geringere Lebertoxizität bzw. höhere Bioverfügbarkeit aufweist (Litten et al., 2018).

Die Zielgruppe für Nalmefen sind PatientInnen, die ihren Alkoholkonsum reduzieren wollen, aber nicht unbedingt an einer kompletten Entwöhnung interessiert sind (Fairbanks et al., 2020).

Die Ergebnisse von drei in Europa durchgeführten multizentrischen Studien führten dazu, dass Nalmefen in der Europäischen Union zur Verringerung des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Menschen zugelassen wurde (Kranzler & Soyka, 2018), die zu starkem Alkoholkonsum neigen und keine Entzugssymptome aufweisen (Naudet et al., 2016). In diesen Studien wurden die PatientInnen angewiesen Nalmefen einzunehmen, wenn sie in Versuchung geraten Alkohol zu trinken (Kranzler & Soyka, 2018). Nalmefen verringerte nachweislich den Alkoholkonsum bzw. die Anzahl der Tage mit starkem Alkoholkonsum. Die Zulassung des Arzneistoffs auf der Grundlage dieser Studien wurde jedoch aufgrund des mangelnden Beweise der Wirksamkeit kritisiert, da diese Studien nur mit Placebo und nicht mit einem anderen Arzneistoff (z. B. Naltrexon) durchgeführt wurden (Burnette et al., 2022).

Positive Ergebnisse wurden auch von Miyata et al., (2019) publiziert, die 10 mg/20 mg Nalmefen in einer 24-wöchigen Studie bei alkoholabhängigen PatientInnen mit Placebo verglichen. Dabei stellten sie eine deutliche Reduktion von „heavy drinking“, also starkem Alkoholkonsum im Vergleich zum Placebo fest (NNT nicht kalkulierbar) (Antonelli et al., 2018). Nalmefen ist die einzige pharmakologische Therapie, die für die Reduzierung des vor allem starken Alkoholkonsums (Antonelli et al., 2018) und nicht für die Abstinenz zugelassen ist (Ray et al., 2019).

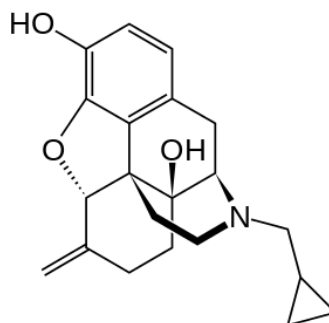


Abbildung 10: Strukturfelme von Nalmefen

6.1.3 Acamprosat (Campral®)

Acamprosat wurde erstmals 1989 in Europa zur Behandlung der Alkoholkrankheit und inzwischen auch in den Vereinigten Staaten, Kanada und Japan zugelassen (Witkiewitz et al., 2019). Die chemische Struktur ähnelt der körpereigenen Aminosäure Homotaurin, die ein strukturelles Analogon des Neurotransmitters GABA und des Neuromodulators Taurin ist (Mason, 2021). Die spezifischen Wirkmechanismen von Acamprosat in der Alkoholkrankheit sind noch unbekannt. Vermutlich wirkt der Arzneistoff als partieller Ko-Agonist von NMDA-R und interagiert so mit glutamatergen System. Dadurch wird die neuronale Übererregbarkeit reduziert, welche bei akutem Entzug und längerer Alkoholkarenz auftritt. Daher wird Acamprosat eher für die Erreichung und Aufrechterhaltung einer vollständigen Abstinenz eingesetzt und nicht für die Reduktion des Alkoholkonsums (Burnette et al., 2022).

Acamprosat ist in 333 mg-Tabletten erhältlich und wird dreimal täglich in einer Dosierung von 666 mg (2 x 333 mg) oral eingenommen (Fairbanks et al., 2020). Dies entspricht 1998 mg pro Tag, wodurch es zu Schwierigkeiten in der Compliance bei der Einnahme kommen kann (Soyka & Rösner, 2021). Die Wirksamkeit von Acamprosat wurde in zahlreichen doppelblinden RCT und Meta-Analysen mit eher gemischten Ergebnissen untersucht (Witkiewitz et al., 2019). Eine Meta-Analyse von 27 RCTs (N = 7.519) ergab, dass Acamprosat einen Rückfall mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit verhindert als eine Placebobehandlung. Daraus ergibt sich, dass 12 Personen behandelt werden müssen, um bei einer Person einen Rückfall zu verhindern („number needed to treat“ NNT) (Jonas et al., 2014; Mason, 2021).

Jedoch wurden in einer Reihe von Studien auch festgestellt, dass Acamprosat keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo zeigte. Eine groß angelegte Studie in der Acamprosats und Naltrexon, sowohl einzeln als auch in Kombination mit Placebo verglichen wurden (N = 1.383) ergab, dass Acamprosats im Vergleich zu Placebo keine signifikante Wirkung auf den Alkoholkonsum hatte. Placeboeffekte könnten einige dieser negativen Ergebnisse erklären, ebenso wie Unterschiede im Studiendesign und individuelle Merkmale der PatientInnen (Burnette et al., 2022).

Acamprosats gilt als geeigneter Arzneistoff für PatientInnen mit leichter Leberinsuffizienz, da es nicht über die Leber verstoffwechselt wird. Die Verfügbarkeit von nicht hepatotoxischen Arzneistoffen ist in der klinischen Praxis sehr wichtig, da chronische Lebererkrankungen bei AlkoholikerInnen häufig vorkommen (Cannella et al., 2019).

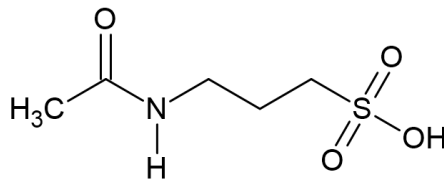


Abbildung 11: Strukturformel von Acamprosate

6.1.4 Naltrexon (Revia® und Rivotrol®)

Naltrexon ist ein nichtselektiver Antagonist von μ -, κ - und δ -Opioidrezeptoren, der ursprünglich im Jahr 1984 von der FDA zur Behandlung der Opioidabhängigkeit zugelassen wurde. Im Jahr 1994 wurde Naltrexon als orales Medikament (Revia®) und im Jahr 2006 als langwirksames Injektionspräparat (Vivitrol®) für die Behandlung der Alkoholkrankheit zugelassen (Mason, 2022). Durch die Verringerung der mesolimbischen opioidergen Aktivität und der dadurch bedingten Beeinflussung der Dopamin-vermittelten Belohnungseffekte von Alkohol, reduziert es den Alkoholkonsum (Kranzler & Soyka, 2018). Die therapeutische Wirkung von Opioidrezeptorantagonisten besteht darin, die belohnende Wirkung von Alkohol (Ray et al., 2019) und die alkoholinduzierte Euphorie (Avery, 2022) abzuschwächen und damit den Kreislauf des „Rauschtrinkens“ zu durchbrechen (Mason, 2022), sowie zusätzlich das Craving zu reduzieren (Avery, 2022).

Obwohl die Nebenwirkungen im Allgemeinen mit anfänglicher Übelkeit, Erbrechen und Schwindel gering sind, wurde in einer Meta-Analyse ein höheres Risiko für einen Abbruch der Behandlung mit Naltrexon im Vergleich zu Placebo festgestellt (Mason, 2022). Diese Meta-Analyse, welche die Ergebnisse von 53 RCTs (N = 9.140) umfasste, zeigte aber auch, dass durch die Behandlung mit Naltrexon (50 mg/Tag) die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Alkoholkonsums (NNT = 20) reduziert wird (Jonas et al., 2014).

Nachuntersuchungen von PatientInnen in zwei dreimonatigen Naltrexon-Studien, dass die Behandlungseffekte im Vergleich zu Placebo ein bis drei Monate nach der Behandlung nicht mehr signifikant waren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Naltrexon nur pharmakologisch wirksam ist, solange es im Körper vorhanden ist. Es bewirkt keine langfristigen Veränderungen im Gehirn, weshalb die Effekte mit der Zeit abnehmen (Mason, 2022). Langwirksames injizierbares Naltrexon, welches monatlich verabreicht wird, ist eine mögliche Alternative zum oralen Naltrexon (Santos et al., 2022).

Die PatientInnen können täglich eine Dosis von 50 mg einnehmen oder eine monatliche intramuskuläre Injektion erhalten. Es besteht die Möglichkeit der Einnahme bei Abstinenz bzw. dem Wunsch nach Abstinenz oder wenn der Alkoholkonsum lediglich reduziert werden soll (Avery, 2022). So ist es im Gegensatz zu Disulfiram möglich weiterhin

Naltrexon einzunehmen, auch wenn die PatientInnen Alkohol konsumieren (Fairbanks et al., 2020). Die Kombination von Naltrexon mit einer Form der kognitiven Verhaltenstherapie, die sich auf Fähigkeiten zur Rückfallvermeidung konzentriert, könnte daher eine optimale Behandlungsstrategie darstellen (Mason, 2021).

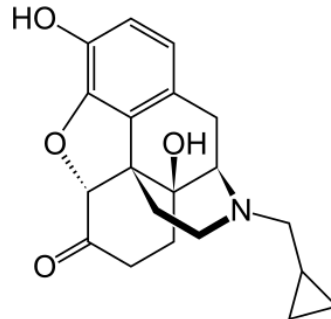


Abbildung 12: Strukturformel von Naltrexon

6.1.5 Natriumoxybat (Alcover®)

Natriumoxybat ist das Natriumsalz der Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB), welches zur Behandlung von Narkolepsie mit Kataplexie und nächtlicher Schlafstörungen eingesetzt wird. Der Arzneistoff ist in Italien und Österreich zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms und zur Rückfallprophylaxe zugelassen (Fischler et al., 2022).

GHB ist ein endogener Neurotransmitter, der agonistisch an GHB-, GABA-B- und extrasynaptische GABAA-R wirkt (Fischler et al., 2022; Soyka & Müller, 2017). GHB kommt natürlich im Gehirn vor und ist sowohl eine Vorstufe als auch ein Abbauprodukt von GABA (Keating, 2014). Auch wenn die genauen Wirkmechanismen von Natriumoxybat unbekannt sind, vermutet man, dass es im ZNS die Wirkung von Alkohol nachahmt und somit als Alkoholversatz dient. Die Verabreichung von GHB verringert die Freisetzung von GABA aus präsynaptischen GABAergen Neuronen durch direkte Aktivierung von GHB-Rezeptoren. Dies kann zu einer Dopaminfreisetzung im VTA führen, woraus die alkoholähnliche Wirkung resultiert. Somit wird insbesondere das Verlangen nach Alkohol während der Alkoholkarenz reduziert (Keating, 2014).

Eine Metaanalyse von 13 RCTs (N = 649) ergab, dass Natriumoxybat im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms und bei der Rückfallprophylaxe effektiver war (Burnette et al., 2022). Die NNT, um den Rückfall einer Person in jeglichen Alkoholkonsum zu verhindern ist hierbei 5. Um den Rückfall einer Person in schweren Alkoholkonsum zu verhindern ist die NNT 2 (Antonelli et al., 2022).

Natriumoxybat war zudem wirksamer als Naltrexon und Disulfiram bei der Aufrechterhaltung der Alkoholkarenz. Es gibt jedoch Bedenken für den Einsatz von Natriumoxybat, aufgrund seines möglichen Missbrauchspotentials (Burnette et al., 2022). So beobachtete man in einer klinischen Studie (N = 48), dass 10 % der TeilnehmerInnen mit psychiatrischen Komorbiditäten (z.B. Borderline-Persönlichkeitsstörung) ein Verlangen nach Natriumoxybat entwickelten (Burnette et al., 2022; Caputo et al., 2011). Bei Personen ohne psychiatrische Komorbiditäten scheint der Arzneistoff in therapeutischen Dosen (50 mg) jedoch ein geringes Sucht- und Missbrauchspotential zu haben. Die Nebenwirkungen sind mit vorübergehendem Schwindel eher gering (Burnette et al., 2022).

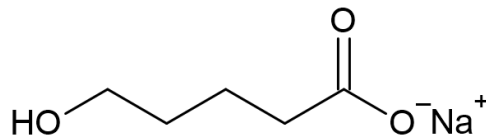


Abbildung 13: Strukturformel von Natriumoxybat

6.2 Neue Therapieansätze in der Alkoholkrankheit

Die folgenden Arzneistoffe sind von der FDA für andere Indikationen als der Alkoholkrankheit zugelassen, befinden sich aber in Entwicklung, um in der Behandlung der Alkoholkrankheit neu eingesetzt zu werden („Off-Label“-Einsatz) (Burnette et al., 2022).

6.2.1 Topiramat

Topiramat (Topiramax® und Generika) ist ein antikonvulsiver Arzneistoff, der zur Behandlung von Epilepsie und Migräne eingesetzt wird (Fischler et al., 2022; Mason 2021). Der spezifische Wirkmechanismus von Topiramat ist noch unbekannt. Man vermutet jedoch, dass es Glutamat- α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure (AMPA)- und Kainatrezeptoren, sowie L-Typ-Calciumkanäle inhibiert. Weiters verstärkt Topiramat den inhibitorischen Effekt von GABA. Diese Wirkungen dämpfen zusammen die dopaminerge Aktivität im mesolimbischen Belohnungssystem und verringern dadurch sowohl das Verlangen nach Alkohol als auch die Entzugsserscheinungen. Klinische Studien haben ergeben, dass Topiramat das Verlangen nach Alkohol und den Alkoholkonsum bei 150 ProbandInnen über einen Zeitraum von 12 Wochen reduziert. Aufgrund erheblicher Nebenwirkungen wie Pruritus, Parästhesien, Anorexie, Schwindel, Nervosität und kognitive Beeinträchtigungen gibt es jedoch Bedenken bei der Einnahme von Topiramat bei der Alkoholkrankheit (Burnette et al., 2022).

Die kognitiven Funktionsstörungen, einschließlich Verwirrtheit, Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Sprachprobleme, waren häufig mit einem Therapieabbruch verbunden (Mason, 2021).

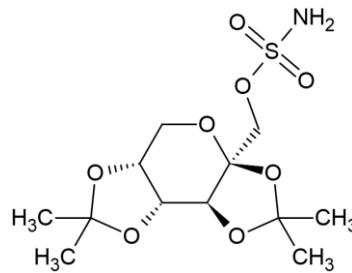


Abbildung 14: Strukturformel von Topiramat

6.2.2 Gabapentin

Gabapentin (Neurontin® und Generika) ist ein Antikonvulsivum, das von der FDA zur Behandlung der Epilepsie und von neuropathischen Schmerzen zugelassen wurde (Mason, 2022). Der Arzneistoff ist mit dem Neurotransmitter GABA strukturell verwandt (Mason, 2021; Mason et al., 2018). Gabapentin wirkt vermutlich durch Modulation der GABAergen Aktivität auf spannungsabhängige Calciumkanäle (Mason, 2022). Gabapentin bindet an die $\alpha 2\delta 1$ -Untereinheit präsynaptischer spannungsabhängiger Calciumkanäle (L-Typ-Calciumkanäle), wodurch es den Calciumeinstrom durch diese Kanäle hemmt (Mason et al., 2018). Die postsynaptische Erregbarkeit wird dadurch reduziert und die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat verringert (Fischler et al., 2022; Mason et al., 2018). Möglicherweise erhöht Gabapentin durch die Blockierung der exzitatorischen Neurotransmission die Konzentration von GABA im Gehirn und verringert so die Übererregbarkeit des ZNS. Durch diesen Mechanismus trägt Gabapentin zur Wiederherstellung des Gleichgewichts in den Stresssystemen des Gehirns bei, welche besonders in der frühen Phase der Alkoholkarenz aktiviert werden (Mason, 2022). Roberto et al., (2008) konnten im Tiermodell nachweisen, dass Gabapentin, genau wie Alkohol, die Amplituden der GABAA-R-vermittelten IPSP in CeA-Neuronen von nicht-abhängigen Ratten erhöht. Bei alkoholabhängigen Ratten hatte Gabapentin im Vergleich zum Alkohol jedoch entgegengesetzte Wirkungen und verringerte GABAA-R-vermittelte IPSP (Roberto et al., 2008). Gabapentin wird von der APA für PatientInnen empfohlen, die vollständig mit dem Trinken aufhören möchten oder ihren Alkoholkonsum wesentlich reduzieren wollen (Burnette et al., 2022).

Weiters wird Gabapentin wirksam zur Behandlung der Entzugssymptome beim Menschen eingesetzt. Bei Mäusen verminderte der Arzneistoff gezielt Krampfanfälle und Angstzustände in der Ausnüchterungsphase (Roberto et al., 2008). Die APA hat neben

Gabapentin, auch Topiramal in ihre Leitlinie „*Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder 2017*“ aufgenommen (Mason, 2022). Eine Studie (N = 150) ergab höhere Abstinenzraten bei denjenigen, die Gabapentin im Vergleich zu Placebo einnahmen (NNT = 8 bei 1.800 mg). Gleichzeitig reduzierte Gabapentin starken Alkoholkonsum (NNT = 5 bei 1.800 mg) und führte zu einer besseren Stimmung, weniger Craving und besseren Schlaf (Mason et al., 2014).

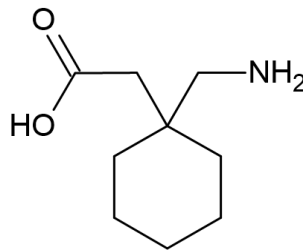


Abbildung 15: Strukturformel von Gabapentin

6.2.3 Varenicillin

Vareniclin ist ein partieller Agonist am $\alpha 4\beta 2$ -Subtyp und ein Agonist am $\alpha 7$ -Subtyp des nAChR u.a im VTA (Fischler et al., 2022). Der Arzneistoff wird für die Behandlung der Nikotinabhängigkeit verwendet (Burnette et al., 2022). Obwohl der genaue Wirkmechanismus noch unklar ist vermutet man, dass Varenicillin die alkoholinduzierte Dopaminfreisetzung im NAc reduziert und so die belohnenden Effekte von Alkohol hemmt (Fischler et al., 2022). In einer 13-wöchigen multizentrischen RCT (N = 200) reduzierte Varenicillin Tage mitstarkem Alkoholkonsum, die Anzahl der Getränke pro Tag und das Verlangen nach Alkohol im Vergleich zu Placebo. Die erhobenen Daten aus multizentrischen Studien zeigten, dass bei Rauchern Varenicillin wirksamer bei der Reduktion des Alkoholkonsums war, wenn diese gleichzeitig ihren Zigarettenkonsum reduzierten (Burnette et al., 2022). Die häufigsten Nebenwirkungen sind milde bis moderate gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Verstopfung oder Erbrechen (Fischler et al., 2022). Somit ist Varenicillin allgemein gut verträglich und eine vielversprechende Therapieoption der Alkoholkrankheit, besonders bei Personen die gleichzeitig Alkohol und Nikotin konsumieren (Burnette et al., 2022).

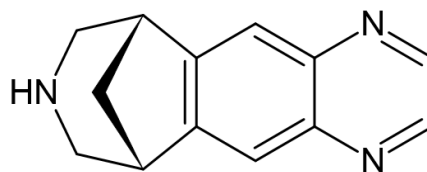


Abbildung 16: Strukturformel von Varenicillin

6.2.4 Aripiprazol

Aripiprazol ist ein atypisches Neuroleptikum, welches zur Behandlung der Schizophrenie und manischen oder manisch-depressiven Episoden in der bipolaren Störung eingesetzt wird (Fischler et al., 2022). Der Arzneistoff wirkt als partieller Agonist an Dopamin-D2- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren, sowie als Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor. In der Behandlung der Alkoholkrankheit verringerte Aripiprazol die Aktivität des ventralen Striatums bei alkoholassoziierten Reizen (Burnette et al., 2022). Weiters verringerte Aripiprazol die Anzahl der konsumierten Getränke, insbesondere bei impulsiven Personen mit geringer Selbstkontrolle. Im Rahmen dieser Studie wurden die TeilnehmerInnen (N = 99) angewiesen acht Tage lang Aripiprazol einzunehmen. Das Labor war für diesen Zweck wie eine Bar eingerichtet (Anton et al., 2017). Die Ergebnisse der klinischen Studien mit Aripiprazol sind unterschiedlich. Im Vergleich zu Naltrexon war Aripiprazol weniger effektiv in der Verminderung des Cravings. In Kombination mit Topiramat kam es jedoch zu einer deutlichen Reduktion von starkem Alkoholkonsum. Im Rahmen einer anderen Studie (N = 90) wurde jedoch gezeigt, dass die Auswirkungen auf den Alkoholkonsum hauptsächlich auf Topiramat zurückzuführen waren. Im Vergleich zu Placebo konnte Aripiprazol nachweislich die Anzahl der Getränke pro Tag reduzieren. Auch wenn die Daten widersprüchlich sind und weitere placebokontrollierte klinische Studien erforderlich sind, scheint Aripiprazol ein Potential als „second-line“ Therapie zu haben. Vor allem PatientInnen mit geringer Selbstkontrolle und hoher Impulsivität können von dieser Behandlung profitieren (Burnette et al., 2022).

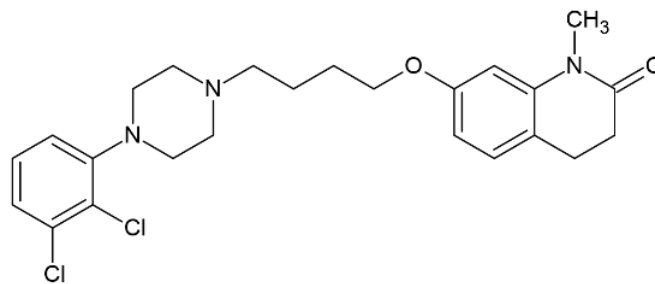


Abbildung 17: Strukturformel von Aripiprazol

6.2.5 Ondansetron

Ondansetron (Zofran® und Generika) ist ein selektiver 5-HT₃-Antagonist, der v.a. zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach einer Zytostatika- oder Strahlentherapie eingesetzt wird (Fischler et al., 2022). Wenn Alkohol konsumiert wird, bindet Serotonin an den 5-HT₃-Rezeptor und bewirkt eine Dopaminausschüttung im mesolimbischen System (Fairbanks et al., 2020).

Ondansetron ist vermutlich am effektivsten bei Personen, die eine Alkoholkrankheit vor dem 25. Lebensjahr ("early-onset") entwickeln und eine genetische Prädisposition für die Krankheit haben (Fairbanks et al., 2020).

In einer 11-wöchigen RCT (N = 271) wurde gezeigt, dass Ondansetron den Alkoholkonsum bei Personen mit einer early-onset Alkoholkrankheit reduziert. Zusätzlich berichteten die TeilnehmerInnen mehrere Tage der Alkoholkarenz durch Ondansetron im Vergleich zum Placebo. In Kombination mit Naltrexon reduziert Ondansetron das Verlangen nach Alkohol. Ondansetron wird in der Regel gut vertragen und hat nur relativ geringe Nebenwirkungen wie Durchfall, Verstopfung und Kopfschmerzen (Burnette et al., 2022)

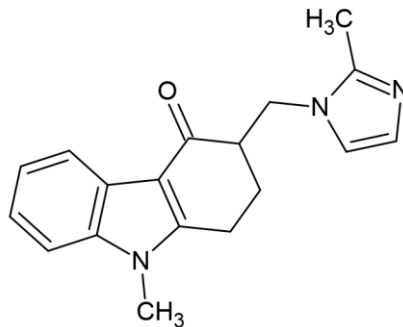
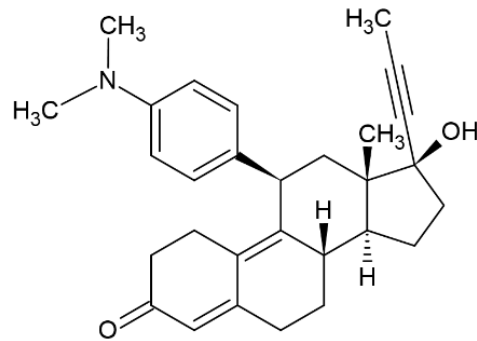


Abbildung 18: Strukturformel von Ondansetron

6.2.6 Mifepriston

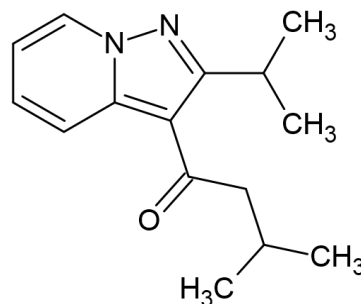
Mifepriston ist ein Progesteron- und Glukokortikoidrezeptor-Antagonist, der von der FDA zur Behandlung der Hyperglykämie beim Cushing-Syndrom zugelassen ist (Fischler et al., 2022; Khom et al., 2022). Bei Alkoholkranken reduziert Mifepriston, das durch einen alkoholassoziierten Reiz ausgelöste Verlangen nach Alkohol (Vendruscolo et al., 2015). In mehreren präklinischen Tiermodellen verringerte Mifepriston Alkoholentzugssymptome und die ZNS-Übererregbarkeit. Außerdem verringerte es die alkoholbedingte Neurodegeneration, was zu weniger Gedächtnisproblemen führte (Fischler et al., 2022). Man vermutet, dass Mifepriston die dysregulierte Aktivität der HPA-Achse normalisiert (Mason, 2022). In einer doppelblinden Studie (N = 56) reduzierte Mifepriston (600 mg pro Tag) im Vergleich zu Placebo wirksam das Verlangen nach Alkohol und den Alkoholkonsum (Vendruscolo et al., 2015).

Es verbesserte die Leberfunktionsmarker und war insgesamt gut verträglich (Burnette et al., 2022). Weiters konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass Mifepriston die erhöhte GABA-Transmission in der CeA von Ratten reduziert, wodurch Mifepriston einen vielversprechenden pharmakologischen Ansatz für die Behandlung der Alkoholkrankheit darstellt (Khom et al., 2022). Mifepriston wird als Progesteronrezeptor-Antagonist in der gleichen Dosierung (600 mg) auch für den medikamentösen Schwangerschaftsabbruch



6.2.7 Ibudilast

Ibutilast ist ein Hemmer der Phosphodiesterasen (PDE) -3, -4, -10 und -11 sowie des Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). Ibutilast unterdrückt dosisabhängig die Bildung proinflammatorische Zytokine wie Interleukin IL-1 β , IL-6 und des Tumornekrosefaktor α (TNF- α). Gleichzeitig erhöht der Wirkstoff die Bildung von neurotrophen Faktoren und von entzündungshemmenden Zytokinen wie IL-10. Da bei Alkoholkranken vermehrt Entzündungsprozesse zu beobachten sind, wird vermutet, dass die Wirkungen von Ibutilast auf seine entzündungshemmenden und neurotrophen Eigenschaften beruhen. In präklinischen Nagetiermodellen reduzierte Ibutilast nachweislich den Alkoholkonsum von alkoholabhängigen Ratten. Gleichzeitig reduzierte es die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Burnette et al., 2021). In einer 7-tägigen Crossover-Laborstudie am Menschen (N = 24) verringerte Ibutilast im Vergleich zu Placebo das Verlangen nach Alkohol (Burnette et al., 2022). Eine weitere Studie (N = 52) ergab, dass Ibutilast die neuronale Reaktion auf visuelle Alkoholreize im ventralen Striatum verringerte. Dadurch wurde das Craving reduziert (Burnette et al., 2021, 2022).



59

6.2.8 Prazosin und Doxazosin

Die chemisch verwandten Wirkstoffe Prazosin und Doxazosin gehören zu den Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten, welche die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden können. Die Wirkstoffe werden zur Behandlung von Bluthochdruck und gutartiger Prostatahyperplasie eingesetzt. Im Zusammenhang mit der Alkoholkrankheit geht man davon aus, dass sie noradrenerge Erregung des mesolimbischen dopaminergen Systems reduzieren und dadurch Stress und Craving zu reduzieren. Während beide Arzneistoffe sicher und verträglich sind, scheint Doxazosin ein besseres klinisches Profil zu haben, wie beispielsweise ein besseres Absorptionsprofil und eine längere Halbwertszeit. In mehreren klinischen Studien wurden die Effekte von Prazosin und Doxazosin auf die wöchentliche Anzahl der konsumierten Getränke bzw. auf Tage starken Alkoholkonsums im Vergleich zu Placebo untersucht. Eine Meta-Analyse von mehreren Studien (N = 319) zeigte einen signifikanten Behandlungseffekt von Prazosin und Doxazosin auf den Alkoholkonsum, aber nicht auf andauernde Alkoholkarenz (Burnette et al., 2022).

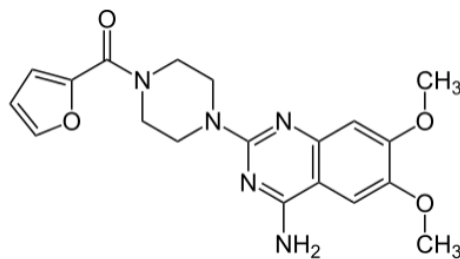


Abbildung 21: Strukturformel von Prazosin

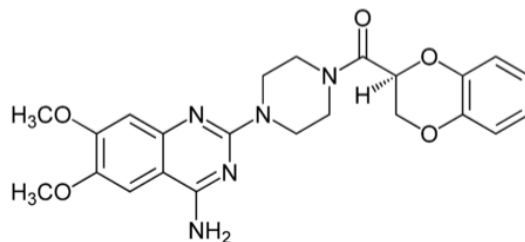


Abbildung 22: Strukturformel von Doxazosin

7. Fragestellung

Die Alkoholkrankheit ist eine chronische Erkrankung, die mit häufigen Rückfällen einhergeht und durch einen zwanghaften und unkontrollierten Alkoholkonsum gekennzeichnet ist (George & Koob, 2017). Ein wichtiges Merkmal von AlkoholikerInnen ist das Auftreten von negativen Emotionen, wenn sie den Alkoholkonsum beenden (Koob, 2014). Aufgrund dieser unangenehmen Symptome werden Alkoholranke häufig rückfällig (Koob et al., 2021). Die Alkoholkrankheit wird trotz ihrer hohen Prävalenz und ihren negativen Auswirkungen auf die Gesellschaft unzureichend behandelt, wobei nur rund 10 % der Betroffenen in Europa eine Pharmakotherapie erhalten (Burnette et al., 2022; Carvalho et al., 2019). Im Vergleich zu anderen Erkrankungen, die das Nervensystem betreffen, sind Arzneistoffe zur Behandlung der Alkoholkrankheit immer noch in einem unzureichenden Ausmaß vorhanden und ihre moderate Wirksamkeit ist zusätzlich nur auf einige PatientInnen aufgrund der Heterogenität der Erkrankung beschränkt (Burnette et al., 2022; Cannella et al., 2019; Leggio et al., 2020).

Eine wichtige Hirnregion, die zur Entstehung der negativen Symptome im Rahmen der Alkoholkrankheit beiträgt, ist die CeA. Sowohl akute als auch chronische Applikation von Alkohol führt zu einer Erhöhung der GABA-Freisetzung und einer vermehrter GABAA-R-mediierten synaptischen Transmission und einer Dysregulation von Stresssystemen. Diese Prozesse bilden die mechanistische Grundlage für das Auftreten der negativen Emotionen, die maßgeblich zum Auftreten von Rückfällen führen (de Guglielmo et al., 2016; Khom et al., 2022; Roberto et al., 2021). Weiters kommt es bei chronischem Alkoholkonsum zu einer Downregulation von GABAA-R im ZNS, wodurch klassische akute Entzugssymptome wie Krampfanfälle, Angstzustände oder Dysphorie auftreten (Liang & Olsen, 2014). Daher sind Substanzen, welche die erhöhte GABA-Transmission in der CeA verringern oder den GABAA-R positiv modulieren potentielle Kandidaten für die Behandlung der Alkoholkrankheit bzw. der Entzugssymptome.

Ich sollte daher im Rahmen meiner Masterarbeit die Aktivität am GABAA-R von einer Gruppe von Extrakten unterschiedlicher südafrikanischer Wildpflanzen und der fraktionierten Auftrennung eines methanolischen Extrakts erheben. Dafür wurden GABAA-R bestehend aus den Untereinheiten $\alpha 1$, $\beta 2$, und $\gamma 2S$ in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert und die Modulation von I_{GABA} durch die Extrakte bzw. Fraktionen mittels der 2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik und eines schnellen Perfusionssystems gemessen.

8. Material und Methoden

Die in dieser Masterarbeit beschriebenen Methoden wurden aus früheren Diplomarbeiten aus dem Department Pharmakologie und Toxikologie übernommen, etwas adaptiert und zusammengefasst (siehe beispielsweise Diplomarbeit Martina Hufnagl „Einfluss des β -Subtyps auf die Modulation von GABAA-Rezeptoren durch ausgewählte Liganden“ 2017).

Oozyten des *Xenopus laevis* Frosches sind ein beliebtes Expressionssystem für Ionenkanäle, Membranrezeptoren und Transporter (Baumgartner et al., 1999), welches von Gurdon et. al., (1971) erstmals entwickelt wurde. Sie eignen sich besonders gut, da sie aufgrund ihrer Größe leicht zu handhaben sind und die Oberflächenmembran der Oozyten relativ arm an endogenen Ionenkanälen ist (Sigel & Minier, 2005). Nach Expression der gewünschten Ionenkanäle können diese elektrophysiologisch mithilfe der 2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik untersucht werden (Baumgartner et al., 1999).

Diese Technik wurde im Rahmen meiner Arbeit angewendet, um die Modulation von I_{GABA} bei einem konstant gehaltenem Membranpotential zu messen. Dafür wurde die am häufigsten vorkommende Untereinheitenkombination $\alpha 1\beta 2\gamma 2s$ in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert.

8.1 Oozytenpräparation

Weibliche *Xenopus laevis* Frösche wurden mittels einer 0,2 %igen Tricain-Lösung 15 bis 20 Minuten anästhesiert und anschließend wurden durch einen kleinen abdominalen Schnitt die Oozytenlappen mit einer Pinzette entnommen. Diese wurden in eine Petrischale mit calciumfreiem Medium OR₂ (2 mM KCl, 1 mM MgCl₂ · 6 H₂O, 82,5 mM NaCl, 5 mM HEPES; pH = 7,5 mit 1 M NaOH eingestellt) überführt und mechanisch mit zwei Pinzetten zerkleinert.



Abbildung 23: *Xenopus laevis* Frosch (eigene Bildaufnahme 2023)



Abbildung 24: Bauchansicht des *Xenopus laevis* vor der Oozytenentnahme (eigene Bildaufnahme 2023)

Die zerkleinerten Oozytenlappen wurden in ein 50 ml Falcon® Tube, gefüllt mit OR₂-Lösung, transferiert und mit OR₂-Lösung mehrfach gewaschen. Anschließend wurde das Gewebe mit den Oozyten circa 60 Minuten mit 2 mg/ml Collagenase (2 mg Collagenase Sigma Typ 1A/ml OR₂-Lösung) verdaut, um das Binde- und Follikelgewebe enzymatisch zu entfernen.



Abbildung 25: Unverdaute Oozytenlappen mit Blutkapillaren und Bindegewebe (eigene Bildaufnahme 2023)

Die meisten Oozyten liegen nach dem Verdau einzeln und frei von Bindegewebe und Blutkapillaren vor. Die Oozyten wurden nach der Verdau mehrmals mit calciumfreier OR_2 -Lösung gewaschen, da unspezifische Proteasen in Anwesenheit von Calcium aktiviert werden und diese toxisch wirken. Anschließend wurden die Oozyten in eine Petrischale mit calcium-hältigem ND96-Medium (90 mM NaCl, 1 mM KCl, 1mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 1 mM CaCl_2 , 5 mM HEPES; pH = 7,4 mit 1 M NaOH eingestellt) überführt und mehrere Stunden bei 18 Grad inkubiert. Unter dem Binokular wurden Oozyten Reifegrad V-VI, die symmetrisch rund, zweifärbig und intakt sind, für die Injektion der RNA ausgewählt.

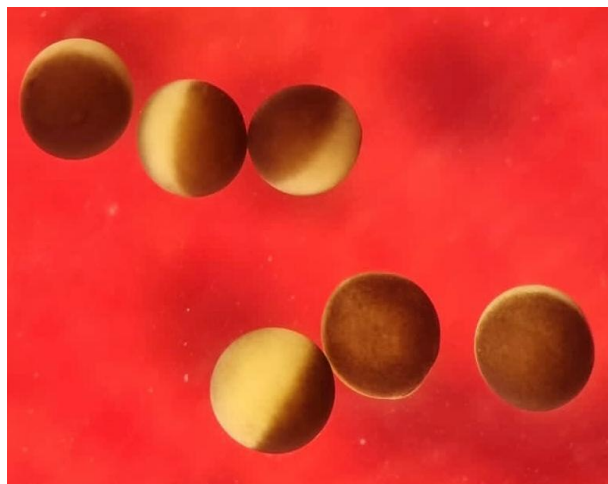


Abbildung 26: Einzelne symmetrisch runde, zweifärbige Oozyten, die für eine Injektion geeignet sind (eigene Aufnahme 2023)

8.2 Injektion der cRNA

Die cRNA, die für einzelne Untereinheiten ($\alpha 1\beta 2\gamma 2s$) des GABAA-R kodiert, wurde unter RNAase-freien Bedingungen in eine mit Silikonöl gefüllte Glaskapillare aufgesaugt. Anschließend wurden 50 bis 100 nl mithilfe eines Nanoject III in die selektierten Oozyten injiziert. Eine erfolgreiche Injektion erkannte man an einer kleinen Zunahme der Größe der Oozyten. Die Oozyten wurden nach der Injektion in einer Petrischale 24 Stunden bei 18 Grad inkubiert. Als Medium zur Lagerung der Oozyten wurde ND96 + Antibiotikum (100 µg/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin) verwendet. Nach der 24-stündigen Inkubation wurde erneut das ND96-Medium gewechselt und die Oozyten konnten je nach erfolgreicher Expression der Untereinheiten anschließend für elektrophysiologische Messungen verwendet werden. Das Medium, in dem sich die Oozyten befanden, wurde täglich gewechselt.

8.3 Herstellung der Messlösungen

Jeden Tag wurden 50 ml einer 1 mM GABA-Lösung (5.15 mg in 50 ml ND96) hergestellt. Ausgehend von dieser Lösung wurden täglich 50 ml einer 10 µM und 20 µM GABA-Lösung hergestellt. Die Stammlösungen von den zu testenden Extrakten bzw. Fraktionen (100 µg/ml) wurden in 100 % DMSO (Dimethylsulfoxid) hergestellt und direkt vor Applikation zur GABA-Lösung frisch dazu pipettiert. Diese Verdünnungen wurden täglich frisch vorbereitet.

8.4 2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik und Applikation der Substanzen

Für die elektrophysiologischen Messungen werden die zwei benötigten Mikroelektroden aus Borosilicat-Glass mithilfe eines Narashige Glaspullers gezogen und mit 3 M KCl-Lösung bis zur Hälfte gefüllt, wodurch ein Widerstand von circa 1 MΩ besteht (Baumgartner et al., 1999). Luftblasen an der Spitze der Glaskapillaren sollten vermieden oder vorsichtig entfernt werden, da sie den Stromfluss behindern können. Alle Messungen wurden einer modifizierten Perfusionskammer durchgeführt (siehe Abbildung 27). Die Oozyten befinden sich dabei in einer kleinen Kammer, die von einer Glasplatte mit zwei kleinen Kanälen (microelectrode access holes MAH) für die Mikroelektroden bedeckt ist. Diese sind von einem Quarztrichter (funnel) umgeben, der als Behälter für die Testlösungen dient. Die Mikroelektroden werden manuell unter dem Binokular durch die beiden Kanäle seitlich in den Oozyten eingeführt. Die zu testenden Lösungen werden mittels eines Pipettierroboters von oben in den Quarztrichter appliziert. Die applizierten

Lösungen werden mithilfe einer Pumpe, die mit dem Kammerausgang ("Chamber outlet") der Kammer verbunden ist, entfernt und so die Perfusion des Oozyten ermöglicht. Übrig gebliebene Restlösungen im Trichter werden vor der nächsten Applikation durch sogenannte „funnel outlets“ abgesaugt (Baburin et al., 2006).

Die „potential electrode“ misst das tatsächliche Membranpotential der Oozyten und der Amplifier oder auch Rückkopplungsverstärker (TurboTec 05X) misst dabei die Abweichung des tatsächlichen Potentials zum gewünschten Haltepotential von -70 mV. Die „current electrode“ injiziert den Strom, der benötigt wird, um das gewünschte Membranpotential zu erreichen und hält es konstant auf -70 mV. Somit wird Spannung der Oozytenmembran „geklemmt“ (Bianchi & Driscoll, 2006). Die GABA-Kontrolllösung und die zu testenden Extrakte bzw. Fraktionen mit einer Konzentration von 100 µg/ml wurden mittels eines Perfusionssystems und einem Pipettierroboter appliziert. Die dafür benötigte Software war Robosoft (RBS). Die Messungen wurden dabei in Clampex 10.7 aufgezeichnet und für die spätere Offline-Auswertung in Clampfit 10.7 (Molecular Devices) gespeichert.

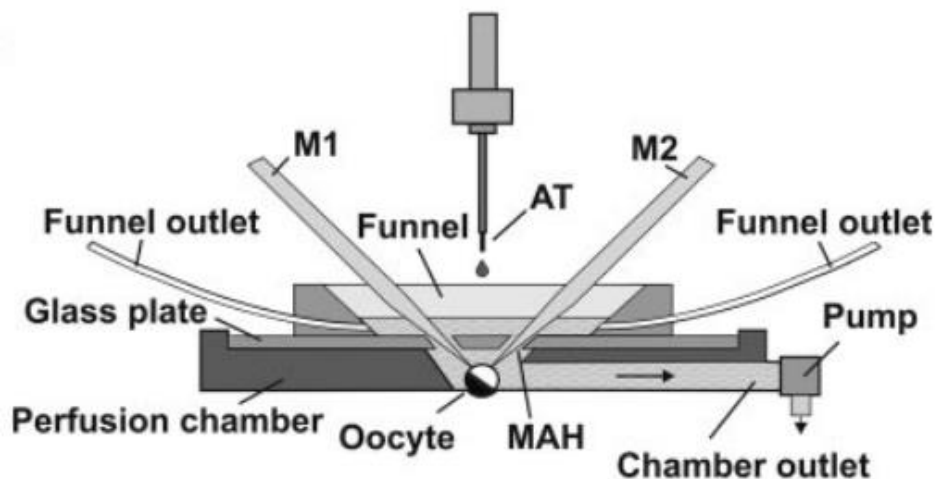


Abbildung 27: Aufbau einer Perfusionskammer (Khom et al., 2006)

8.5 Auswertung und statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Clampfit 10.7. Hierbei wurden die maximalen Amplituden des GABA-induzierten Chloridstroms (Kontrollstrom EC_{10}) und des durch die Extrakte bzw. Fraktionen modulierten Chloridstroms abgemessen. Diese Werte wurden anschließend in Origin 7.0 eingetragen und mittels folgender Formel (Modulierter Strom – GABA-Kontrollstrom) / GABA-Kontrollstrom * 100 normiert.

8.6 Statistische Auswertung

Anschließend wurde zuerst die deskriptive Statistik berechnet. Von allen Werten wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD), Standard Error Mean (S.E.M) und die Anzahl der Versuche pro Extrakt bzw. Fraktion (n) ermittelt. Die erhobenen Daten wurden mittels Origin geplottet. Danach wurde die Null Hypothese mittels *one sample t-Test* in Graphpad Version 9 getestet. Jeder Extrakt bzw. jede Fraktion wurde mindestens an vier unterschiedlichen Oozyten von mindestens zwei verschiedenen Fröschen getestet. Die Anzahl der Zellen bzw. die Anzahl der jeweils verwendeten Frösche (N) sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 zusammengefasst. Repräsentative Ströme für Extrakte bzw. für Fraktionen mit signifikant positiver bzw. negativer Modulation des GABA-Kontrollstroms wurden erst in Clampfit 10.7 gefiltert (Lowpass, Bessel (8-Pole)) und danach in CorelDraw X5 finalisiert.

9. Ergebnisse

Im Rahmen meiner Masterarbeit sollte die Modulation von I_{GABA} bei einer GABA EC_{10} von 11 Extrakten unterschiedlicher Polarität getestet werden. Zusätzlich sollte die Modulation von I_{GABA} durch 20 Fraktionen eines Methanolextrakts mit der 2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik untersucht werden. Dafür wurden GABAA-R mit den Untereinheiten $\alpha 1\beta 2\gamma 2\text{S}$ in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert.

9.1 Modulation von I_{GABA} durch Extrakte P1, P2 und P3

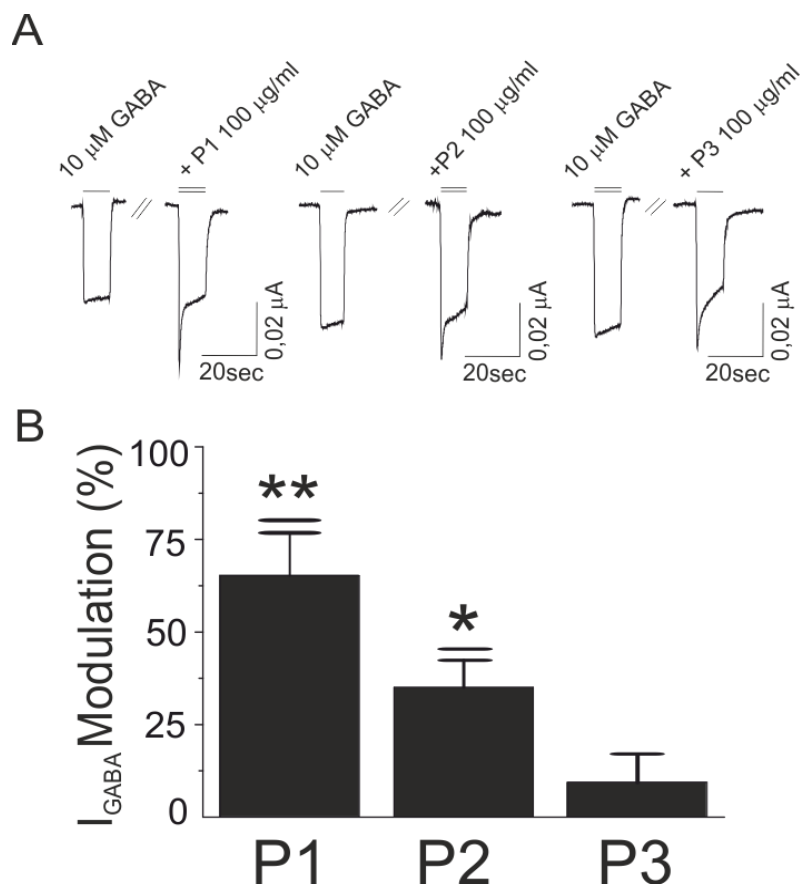


Abbildung 28: Modulation von I_{GABA} durch Extrakte P1, P2 und P3 (A) Ein typisches Experiment, das die Modulation des GABA induzierten Stroms bei 10 μM (entsprechend einer GABA EC_{10} Konzentration) zeigt. Der linke Strom ist der Kontrollstrom und der rechte Strom jeweils der durch den Extrakt modulierte Strom. **(B)** Die Balken zeigen Mittelwerte $\pm$ S.E.M. von mindestens sechs Experimenten an unterschiedlichen Oozyten von mindestens zwei verschiedenen Fröschen an. Der Unterschied zu Null wurde mittels *one-sample t-Test* berechnet (* = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$)

Wie in Abbildung 28 gezeigt, kam es nach der Applikation von Extrakt P1 und P2 zu einer signifikanten positiven Modulation des I_{GABA} . In Anwesenheit von 100 $\mu\text{g/ml}$ Extrakt

P1 wurde der GABA-induzierte Kontrollstrom signifikant um $55.8 \pm 11.6 \%$ ($t = 4.811$, $df = 5$, $P = 0.0048$) und in Anwesenheit von Extrakt P2 um $30.2 \pm 6.6 \%$ ($t = 4.602$, $df = 5$, $P = 0.0058$) potenziert. Nach der Applikation von P3 kam es zu keiner signifikanten Modulation von I_{GABA} .

9.1 Modulation von I_{GABA} durch Extrakte D-F1, D-F2, D-F3 und D-F4

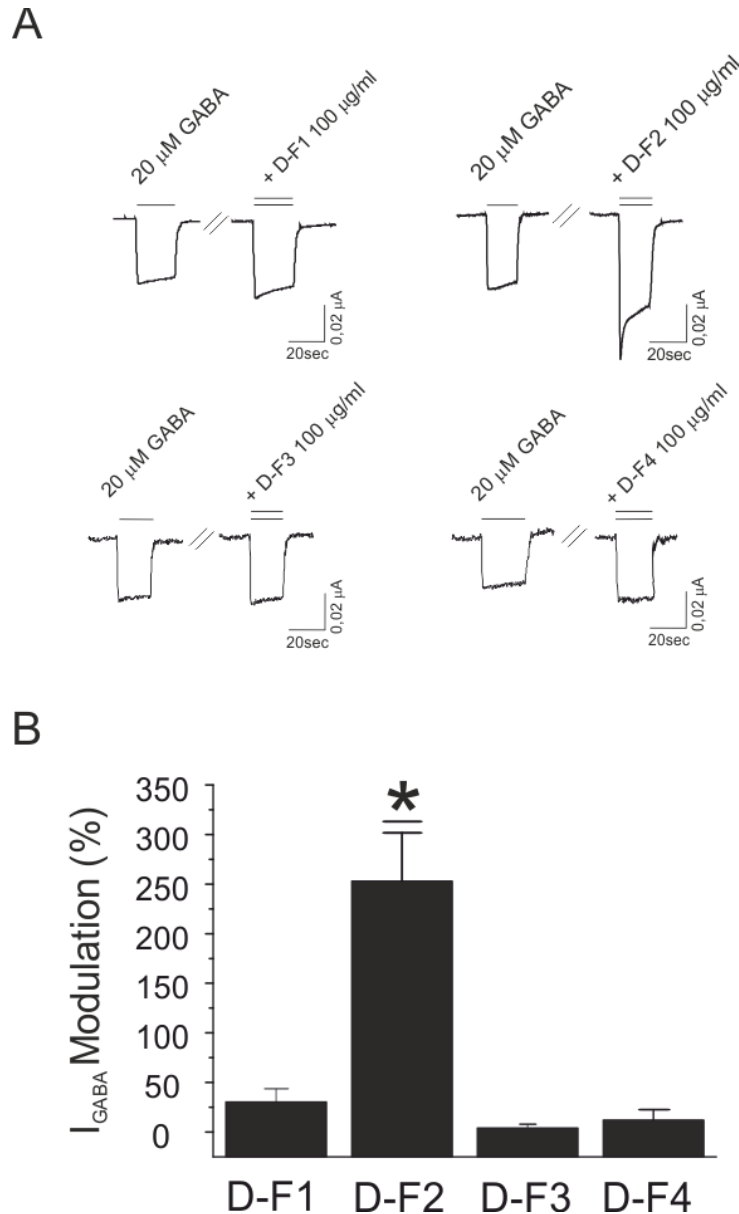


Abbildung 29: Modulation von I_{GABA} durch Extrakte D-F1, D-F2, D-F3 und D-F4 (A) Ein typisches Experiment, welches die Modulation des GABA induzierten Stroms bei $20 \mu\text{M}$ (entsprechend einer GABA EC_{10} Konzentration) zeigt. Dargestellt sind repräsentative Kontrollströme (links) und modulierte I_{GABA} -Ströme (rechts) **(B)** Das Balkendiagramm zeigt die Mittelwerte $\pm$ S.E.M. von mindestens vier Experimenten an unterschiedlichen Oozyten an. Der Unterschied zu Null wurde mittels *one-sample t-Test* berechnet ($* = P < 0.05$)

Wie in Abbildung 29 dargestellt wurde I_{GABA} von Extrakt D-F2 signifikant positiv moduliert. In Anwesenheit von 100 $\mu\text{g/ml}$ D-F2 wurde I_{GABA} um $265.5 \pm 64.1 \%$ ($t = 4.4143$, $df = 3$, $P = 0.0255$) potenziert. Nach der Applikation der Extrakte D-F1, D-F3 und D-F4 konnte keine signifikante Modulation von I_{GABA} festgestellt werden.

9.1 Modulation von I_{GABA} durch Extrakte H-F1, H-F2, H-F3 und H-F4

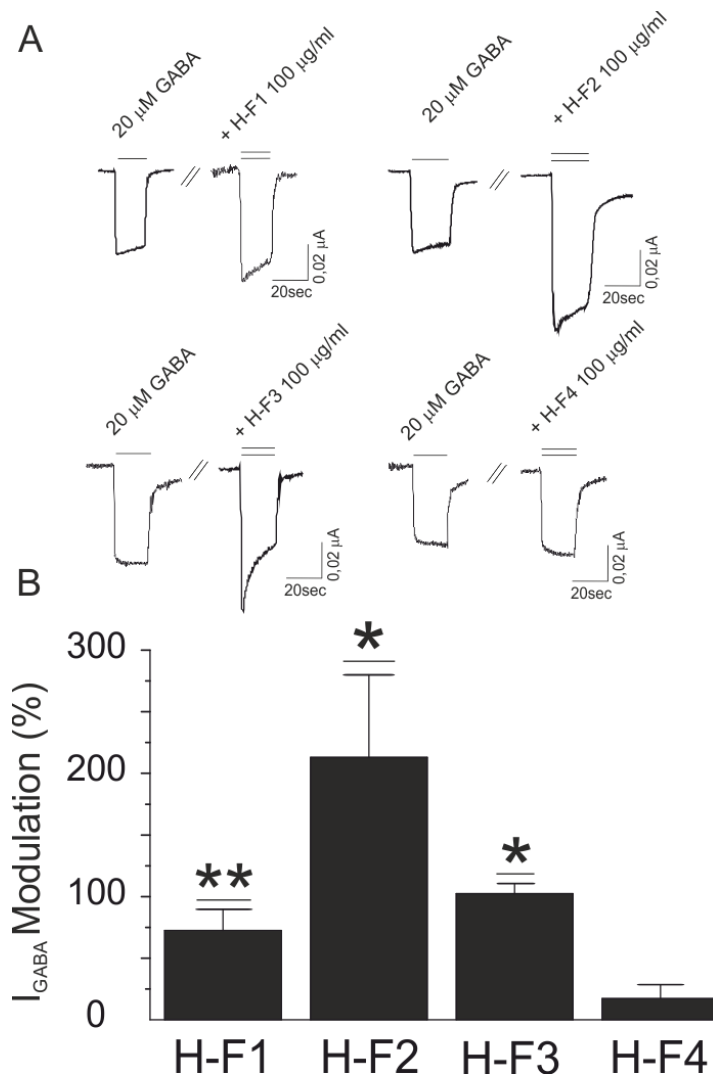


Abbildung 30: Modulation von I_{GABA} durch Extrakte H-F1, H-F2, H-F3 und H-F4 (A) Ein typisches Experiment, das die Modulation des GABA induzierten Stroms bei 20 μM (entsprechend einer GABA EC_{10} Konzentration) zeigt. Der linke Strom ist der Kontrollstrom und der rechte Strom jeweils der durch eine Ko-Applikation mit dem Extrakt modulierte Strom. **(B)** Die Balken zeigen Mittelwerte $\pm$ S.E.M. von mindestens fünf Experimenten an unterschiedlichen Oozyten an. Der Unterschied zu Null wurde mittels *one-sample t-Test* berechnet (* = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$)

Wie in Abbildung 30 gezeigt, führte die Applikation von Extrakt H-F1, H-F2 und H-F3 zu einer signifikanten positiven Modulation des I_{GABA} . In Anwesenheit von 100 $\mu\text{g/ml}$ Extrakt H-F1 wurde der GABA-induzierte Kontrollstrom signifikant um $72.0 \pm 17.2 \%$ ($t = 4.196$, $df = 5$, $P = 0.0085$), in Anwesenheit von 100 $\mu\text{g/ml}$ H-F2 um $212.5 \pm 66.9 \%$ ($t = 3.176$, $df = 5$, $P = 0.0246$) und von 100 $\mu\text{g/ml}$ H-F3 um $79.0 \pm 11.3 \%$ ($t = 3.327$, $df = 3$, $P = 0.0448$) erhöht. Nach Applikation von 100 $\mu\text{g/ml}$ H-F4 konnte keine signifikante Modulation von I_{GABA} gefunden werden.

Extrakte	Mittelwert %	SD	S.E.M	n/N	P-Wert
P1	55.8	28.4	11.6	6/3	0.0048
P2	30.2	16.6	13.1	6/3	0.0058
P3	11.6	6.6	5.0	6/3	0.1193

Extrakte	Mittelwert %	SD	S.E.M	n/N	P-Wert
D-F1	38.0	28.3	14.2	4/3	0.0747
D-F2	265.5	128.2	64.1	4/3	0.0255
D-F3	4.2	8.1	3.6	5/3	0.3095
D-F4	12.0	23.4	10.4	5/3	0.3144

Extrakte	Mittelwert %	SD	S.E.M	n/N	P-Wert
H-F1	72.0	42.0	17.2	6/3	0.0085
H-F2	212.5	164.0	67.0	6/3	0.0246
H-F3	79.0	47.5	23.7	6/3	0.0448
H-F4	17.5	22.6	11.3	6/3	0.2191

Tabelle 7: Berechnete deskriptive Statistik der einzelnen Extrakte und Fraktionen mit Mittelwert, Standardabweichung, S.E.M, Anzahl der Experimente, Anzahl der Frösche und P-Wert. SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Experimente, N = Anzahl der Frösche

9.2 Modulation von I_{GABA} durch Fraktionen F112 bis F131

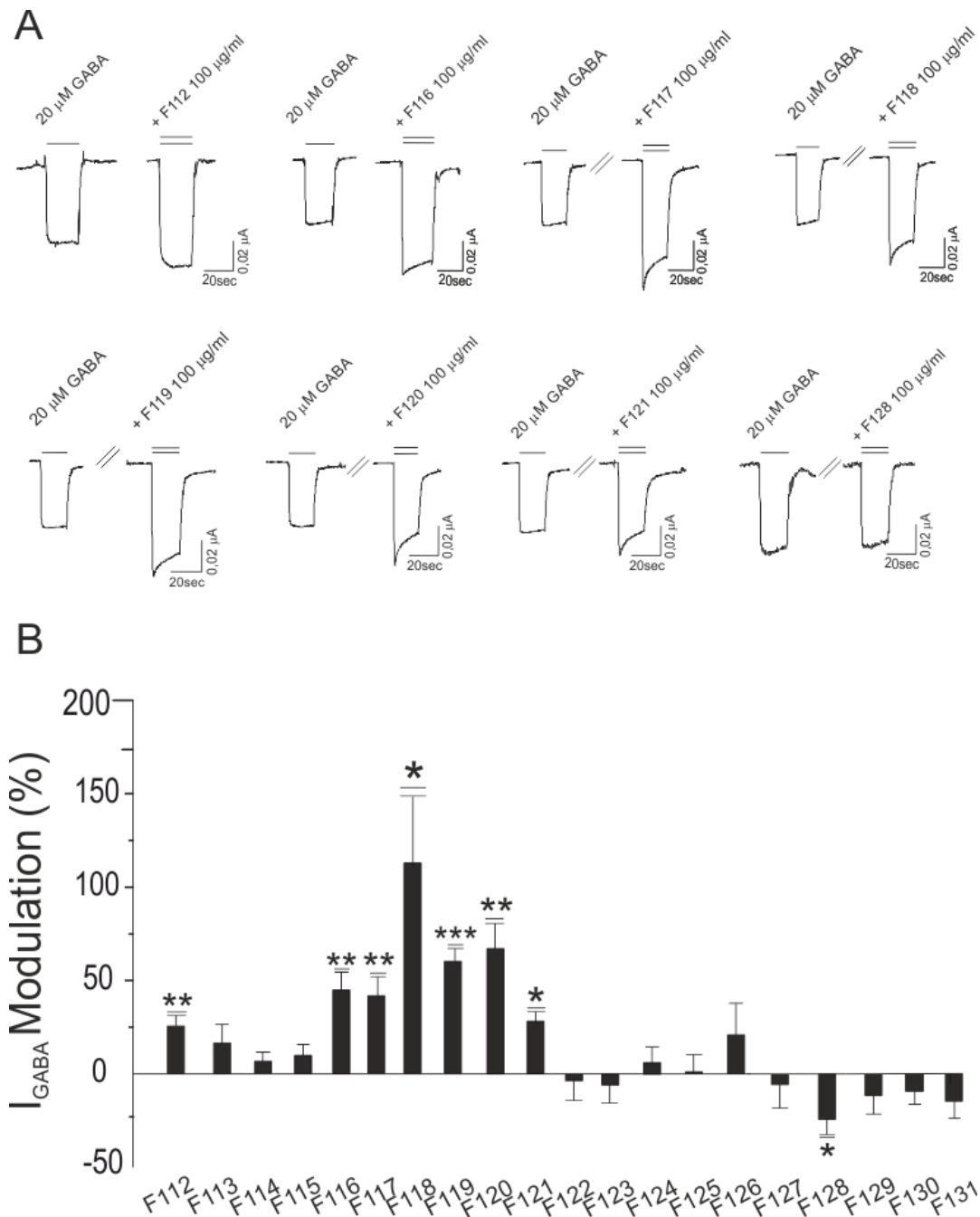


Abbildung 31: (A) Modulation von I_{GABA} durch Extrakte F112, F116, F117, F118, F119, F120, F121 und F128. Ein typisches Experiment, das die Modulation des GABA induzierten Stroms bei 20 μM (entsprechend einer GABA EC_{10} Konzentration) zeigt. Der linke Strom stellt den GABA-induzierten Kontrollstrom und der rechte Strom jeweils den durch die Fraktion modulierten Strom dar **(B)** Balkendiagramm zur Veranschaulichung der gemessenen Modulation von I_{GABA} . Alle Datenpunkte repräsentieren Mittelwerte $\pm$ S.E.M. von mindestens fünf Experimenten an unterschiedlichen Oozyten an. Der Unterschied zu Null wurde mittels *one-sample t-Test* berechnet (* = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$, *** = $P < 0.001$). Hierbei zeigten 8 von 20 Fraktionen eine signifikante Modulation des I_{GABA} .

Wie in Abbildung 31 gezeigt, führte die Applikation von 100 µg/ml der Fraktionen F112, F116-F121 zu einer signifikanten positiven Modulation des I_{GABA} . In Anwesenheit von 100 µg/ml F128 wurde eine signifikante Inhibition von I_{GABA} beobachtet. Die GABA-Response wurde dabei in Anwesenheit von 100 µg/ml Fraktion F112 um $25.5 \pm 5.5 \%$ ($t = 4.673$, $df = 5$, $P = 0.0055$), von F116 um $44.6 \pm 9.6 \%$ ($t = 4.668$, $df = 6$, $P = 0.0034$), von F117 um $48.8 \pm 9.9 \%$ ($t = 4.937$, $df = 5$, $P = 0.0043$) von F119 um $59.7 \pm 7.6 \%$ ($t = 7.877$, $df = 5$, $P = 0.0005$), von F120 um $66.8 \pm 13.6 \%$ ($t = 4.928$, $df = 4$, $P = 0.0079$) und in Anwesenheit von F121 konnte der GABA-induzierte Kontrollstrom um $27.8 \pm 6.1\%$ ($t = 4.549$, $df = 4$, $P = 0.0104$) potenziert werden.

Der stärkste Effekt wurde nach der Ko-Applikation von F118 beobachtet, wodurch die GABA-Response um $112.2 \pm 37.4 \%$ ($t = 3.002$, $df = 4$, $P = 0.0399$) angestiegen ist. In Anwesenheit von 100 µg/ml der Fraktion F128 wurde die GABA-Response um $-24.0 \pm 8.5 \%$ ($t = 2.832$, $df = 4$, $P = 0.0472$) geschwächt. Bei 12 Fraktionen konnte keine signifikante Modulation von I_{GABA} festgestellt werden.

Fraktionen	Mittelwert %	SD	S.E.M	n/N	P-Wert
F112	25.5	13.4	5.4	6/4	0.0055
F113	16.3	26.5	10.1	7/4	0.1549
F114	6.0	12.3	5.0	6/3	0.2862
F115	9.4	15.7	5.9	7/3	0.1638
F116	44.6	25.3	9.5	7/3	0.0034
F117	48.3	24.4	9.8	6/3	0.0043
F118	112.2	83.6	37.4	5/3	0.0399
F119	59.7	18.6	7.6	6/3	0.0005
F120	66.8	30.3	13.7	5/3	0.0079
F121	27.8	13.7	6.1	5/3	0.0104
F122	- 2.8	24.1	10.8	5/3	0.8081
F123	- 5.6	22.1	9.9	5/3	0.6012
F124	8.1	22.6	8.5	7/4	0.3768
F125	0.7	23.0	9.4	6/4	0.9462
F126	20.5	41.0	16.8	6/4	0.2754
F127	- 5.0	31.5	12.8	6/4	0.7131
F128	- 24.0	19.0	8.5	5/4	0.0472
F129	- 11.0	24.0	9.8	6/4	0.3132
F130	- 8.4	21.3	7.1	9/4	0.2693
F131	- 14.3	27.7	9.2	9/4	0.1595

Tabelle 8: Berechnete deskriptive Statistik der einzelnen Extrakte und Fraktionen mit Mittelwert, Standardabweichung, S.E.M, Anzahl der Experimente, Anzahl der Frösche und P-Wert. SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Experimente, N = Anzahl der Frösche

10. Diskussion

Ein wichtiges Merkmal der Alkoholkrankheit ist das Auftreten negativer Symptome und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Stress, wenn der Alkoholkonsum beendet wird. Diese negativen Symptome motivieren zu einem erneuten Alkoholkonsum und tragen somit zur Aufrechterhaltung der Krankheit bei. Der Alkoholkonsum wird zunehmend zwanghaft und trotz negativer Folgen auf die eigene Gesundheit fortgesetzt (Koob, 2014; Koob & Volkow, 2010; Roberto et al., 2021). Rückfälle stellen in der Alkoholkrankheit ein bedeutendes Problem dar. Die Betroffenen können selbst Jahre nach dem letzten Alkoholkonsum rückfällig werden, da wiederholte Zyklen von Alkoholkonsum und Ausnüchterungsphasen zu anhaltenden Adaptionen in verschiedensten Neurotransmittersysteme führen (Uhrig et al., 2017). Die CeA ist durch eine erhöhte GABAA-R-vermittelte synaptische Transmission und durch dysregulierte Stresssysteme maßgeblich an der Vermittlung von negativen Emotionen, Angstzuständen und Stress beteiligt (Herman & Roberto, 2016). Dabei ist das CRF/CRF1-System in der CeA für die erhöhte GABA-Transmission in der CeA entscheidend (Roberto et al., 2021). Sowohl akuter als auch chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Erhöhung der GABA-Freisetzung in der CeA und einer erhöhten GABAA-R-vermittelten Transmission (Herman & Roberto, 2016).

Im Tiermodell wurde auch bewiesen, dass die CRF-Synthese und Freisetzung in der CeA bei einem Alkoholentzug steigt (Roberto et al., 2021). Dieses Pro-Stresspeptid ist durch die Aktivierung der HPA-Achse ein zentraler Vermittler von Stressreaktionen (Rodriguez et al., 2022). Durch die Bindung von CRF an CRF1R, werden zudem Angstzustände vermittelt (Gilpin et al., 2015). Diese Prozesse bilden u.a. die mechanistische Grundlage für das Auftreten negativer Gefühle und können so Personen, die an der Alkoholkrankheit leiden, zu erneutem Trinken motivieren (Varodayan et al., 2017a). Daher haben Arzneistoffe, die diese erhöhte CeA-GABA-Aktivität normalisieren oder verringern, ein hohes therapeutisches Potential für die Behandlung von der Alkoholkrankheit (Roberto et al., 2021).

Ein viel diskutiertes Ziel des Alkohol ist der GABAA-R (Liang & Olsen, 2014). Alkohol hat eine inhibitorische Wirkung auf das ZNS, indem er die GABAerge Neurotransmission im ZNS erhöht. Bei akutem Alkoholkonsum kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen erregenden (Glutamat) und inhibitorischen (GABA) Neurotransmittern (Mirijello et al., 2015; Most et al., 2014). Wenn der Alkoholkonsum chronisch wird kommt es zu einer Downregulation der GABAA-R im ZNS, um dieses gestörte neurochemische Gleichgewicht wiederherzustellen. Diese Downregulation von GABAA-R kann zu den

klassischen Symptomen wie Angstzuständen, Dysphorie und Krampfanfällen während des Entzugs beitragen (Liang & Olsen, 2014; Mirijello et al., 2015; Most et al., 2014). Daher werden positiv allosterische Modulatoren des GABAA-R werden für die Behandlung schwerwiegender Entzugssymptome wie beispielsweise Krampfanfälle angewendet (Weintraub, 2017).

Da die Anzahl der Arzneistoffe zur Behandlung der Alkoholkrankheit bzw. der Entzugssymptome gering und nur moderat effektiv ist, ist man weiterhin auf der Suche nach neuen potentiellen Therapiemöglichkeiten. Weitere Forschungsarbeiten zur Behandlung der Alkoholkrankheit sind dringend erforderlich, um den Betroffenen wirksamere Optionen zu bieten. Aufgrund der bedeutenden Rolle der GABAA-R in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Alkoholkrankheit sind weitere Forschungsarbeiten zu Modulatoren des GABAA-R von großem Interesse (Liang & Olsen, 2014).

Deshalb sollte im Rahmen meiner Masterarbeit erstmalig die Modulation von I_{GABA} durch Extrakte unterschiedlicher südafrikanischer Wildpflanzen und Fraktionen eines methanolischen Extrakts getestet werden. Zu diesem Zweck wurden GABAA-R bestehend aus den Untereinheiten $\alpha 1$, $\beta 2$, und $\gamma 2S$ in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert. Die Modulation von GABA-induzierten Strömen durch die Extrakte bzw. Fraktionen wurde mittels der 2-Mikroelektroden-Spannungsklemmtechnik gemessen.

Unter den P-Extrakten wurde I_{GABA} von Extrakt P1 ($P < 0.01$) und P2 ($P < 0.05$) signifikant positiv moduliert. Bei den H-Extrakten potenzierte H-F1 ($P < 0.01$), H-F2 und H-F3 ($P < 0.05$) signifikant den I_{GABA} . Unter den D-Extrakten zeigte nur D-F2 eine signifikante positive Modulation des I_{GABA} ($P < 0.05$). Somit konnte unter den Extrakten kein inhibierender Effekt auf I_{GABA} gefunden werden.

Unter den 20 getesteten Fraktionen wurde bei 12 Fraktionen kein signifikanter Effekt beobachtet. Jedoch konnte eine Fraktion (F128) die GABA-Response signifikant abschwächen ($P < 0.05$). Weitere 7 getestete Fraktionen zeigten eine signifikante Potenzierung des I_{GABA} ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$).

Somit konnte in dieser Arbeit ein negativ allosterischer Modulator des GABAA-R gefunden werden. Weiters wurden 13 positive allosterische Modulatoren identifiziert. Ich konnte so einen ersten Beitrag zur Identifizierung weiterer interessanter GABAA-R Modulatoren leisten, die potentiell in der Behandlung der Alkoholkrankheit eingesetzt werden können. Der gefundene negative allosterische Modulator des GABAA-R birgt großes

Potential, um die erhöhte GABA-Transmission in der CeA zu normalisieren. Auf der Grundlage meiner Ergebnisse wäre es nun sinnvoll die Reinsubstanz der getesteten Extrakte bzw. Fraktionen zu isolieren und den wirksamen Bestandteil zu identifizieren. Um den Effekt der in dieser Masterarbeit gefundenen aktiven Extrakte und Fraktionen genauer zu untersuchen, ist es ratsam, weitere präklinische und klinische Studien durchzuführen, um die Pharmakokinetik (ADME), Pharmakodynamik, Toxizität, Bioverfügbarkeit und andere Parameter wie Lipophilie, Löslichkeit oder Plasmaproteinbindung zu untersuchen. Es wäre besonders interessant zu wissen, ob die wirksame Substanz die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, um am Wirkort eine hohe Konzentration zu erreichen. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob sich die gefundenen positiv allosterischen Modulatoren des GABAA-R als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Arzneistoffe zur Behandlung von Krampfanfällen oder anderen Entzugssymptomen eignen.

Literaturverzeichnis

- Abrahao, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*, 96(6), 1223–1238. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032>
- Agoglia, A. E., & Herman, M. A. (2018). The center of the emotional universe: Alcohol, stress, and CRF1 amygdala circuitry. *Alcohol*, 72, 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.03.009>
- Ahrens, S., Wu, M. V., Furlan, A., Hwang, G.-R., Paik, R., Li, H., Penzo, M. A., Tollkuhn, J., & Li, B. (2018). A Central Extended Amygdala Circuit That Modulates Anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 38(24), 5567–5583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0705-18.2018>
- Anderson, R. I., Moorman, D. E., & Becker, H. C. (2018). Contribution of Dynorphin and Orexin Neuropeptide Systems to the Motivational Effects of Alcohol. In K. A. Grant & D. M. Lovinger (Hrsg.), *The Neuropharmacology of Alcohol* (Bd. 248, S. 473–503). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2018_100
- Anton, R. F., Schacht, J. P., Voronin, K. E., & Randall, P. K. (2017). Aripiprazole Suppression of Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm: Influence of Impulsivity and Self-Control. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(7), 1370–1380. <https://doi.org/10.1111/acer.13417>
- Antonelli, M., Ferrulli, A., Sestito, L., Vassallo, G. A., Tarli, C., Mosoni, C., Rando, M. M., Mirijello, A., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2018). Alcohol addiction—The safety of available approved treatment options. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(2), 169–177. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1404025>
- Antonelli, M., Sestito, L., Tarli, C., & Addolorato, G. (2022). Perspectives on the pharmacological management of alcohol use disorder: Are the approved medications effective? *European Journal of Internal Medicine*, 103, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.016>
- Augier, E., Barbier, E., Dulman, R. S., Licheri, V., Augier, G., Domi, E., Barchiesi, R., Farris, S., Nätt, D., Mayfield, R. D., Adermark, L., & Heilig, M. (2018). A molecular mechanism for choosing alcohol over an alternative reward. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6395), 1321–1326. <https://doi.org/10.1126/science.aao1157>
- Avery, J. (2022). Naltrexone and Alcohol Use. *American Journal of Psychiatry*, 179(12), 886–887. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220821>

- Babaev, O., Piletti Chatain, C., & Krueger-Burg, D. (2018). Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(4), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0063-8>
- Babor, T. F. (1996). The Classification of Alcoholics: Typology Theories From the 19th Century to the Present. *Alcohol Health and Research World*, 20(1), 6–14.
- Babor, T. F., Casswell, S., Graham, K., Huckle, T., Livingston, M., Rehm, J., Room, R., Rossow, I., & Sornpaisarn, B. (2022). *Alcohol: No Ordinary Commodity* —a summary of the third edition. *Addiction*, 117(12), 3024–3036. <https://doi.org/10.1111/add.16003>
- Baburin, I., Beyl, S., & Hering, S. (2006). Automated fast perfusion of *Xenopus* oocytes for drug screening. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 453(1), 117–123. <https://doi.org/10.1007/s00424-006-0125-y>
- Barbier, E., Tapocik, J. D., Juergens, N., Pitcairn, C., Borich, A., Schank, J. R., Sun, H., Schuebel, K., Zhou, Z., Yuan, Q., Vendruscolo, L. F., Goldman, D., & Heilig, M. (2015). DNA Methylation in the Medial Prefrontal Cortex Regulates Alcohol-Induced Behavior and Plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 35(15), 6153–6164. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4571-14.2015>
- Barker, J., & Hines, R. (2020). Regulation of GABAA Receptor Subunit Expression in Substance Use Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4445. <https://doi.org/10.3390/ijms21124445>
- Baumgartner, W., Islas, L., & Sigworth, F. J. (1999). Two-Microelectrode Voltage Clamp of *Xenopus* Oocytes: Voltage Errors and Compensation for Local Current Flow. *Biophysical Journal*, 77(4), 1980–1991. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77039-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77039-6)
- Becker, H. C. (2017). Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*, 122, 115–126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>
- Becker, J. B., & Chartoff, E. (2019). Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 166–183. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0125-6>
- Ben-Ari, Y., Khalilov, I., Kahle, K. T., & Cherubini, E. (2012). The GABA Excitatory/Inhibitory Shift in Brain Maturation and Neurological Disorders. *The Neuroscientist*, 18(5), 467–486. <https://doi.org/10.1177/1073858412438697>
- Berkel, T. D. M., & Pandey, S. C. (2017). Emerging Role of Epigenetic Mechanisms in Alcohol Addiction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(4), 666–680. <https://doi.org/10.1111/acer.13338>

- Bianchi, L., & Driscoll, M. (2006). Heterologous expression of *C. elegans* ion channels in *Xenopus* oocytes. *WormBook: The Online Review of C. elegans Biology* [Internet].
- Bloodgood, D. W., Hardaway, J. A., Stanhope, C. M., Pati, D., Pina, M. M., Neira, S., Desai, S., Boyt, K. M., Palmiter, R. D., & Kash, T. L. (2021). Kappa opioid receptor and dynorphin signaling in the central amygdala regulates alcohol intake. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 2187–2199. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0690-z>
- Boehm, S. L., Ponomarev, I., Jennings, A. W., Whiting, P. J., Rosahl, T. W., Garrett, E. M., Blednov, Y. A., & Harris, R. A. (2004). γ -Aminobutyric acid A receptor subunit mutant mice: New perspectives on alcohol actions. *Biochemical Pharmacology*, 68(8), 1581–1602. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.023>
- Borghese, C. M., & Harris, R. A. (2012). Alcohol Dependence and Genes Encoding $\alpha 2$ and $\gamma 1$ GABAA Receptor Subunits. *Alcohol Research : Current Reviews*, 34(3), 345–354.
- Bowen, M. T., George, O., Muskiewicz, D. E., & Hall, F. S. (2022). Factors contributing to the escalation of alcohol consumption. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 730–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.017>
- Bowen, M. T., Peters, S. T., Absalom, N., Chebib, M., Neumann, I. D., & McGregor, I. S. (2015). Oxytocin prevents ethanol actions at δ subunit-containing GABA_A receptors and attenuates ethanol-induced motor impairment in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(10), 3104–3109. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416900112>
- Burnette, E. M., Nieto, S. J., Grodin, E. N., Meredith, L. R., Hurley, B., Miotto, K., Gillis, A. J., & Ray, L. A. (2022). Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*, 82(3), 251–274. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01670-3>
- Burnette, E. M., Ray, L. A., Irwin, M. R., & Grodin, E. N. (2021). Ibudilast attenuates alcohol cue–elicited frontostriatal functional connectivity in alcohol use disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 45(10), 2017–2028. <https://doi.org/10.1111/acer.14696>
- Cannella, N., Ubaldi, M., Masi, A., Bramucci, M., Roberto, M., Bifone, A., & Ciccocioppo, R. (2019). Building better strategies to develop new medications in Alcohol Use Disorder: Learning from past success and failure to shape a brighter future. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 103, 384–398. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.014>
- Caputo, F., Francini, S., Brambilla, R., Vigna-Taglianti, F., Stoppo, M., Del Re, A., Leggio, L., Addolorato, G., Zoli, G., & Bernardi, M. (2011). Sodium oxybate in maintaining

alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity. *European Neuropsychopharmacology*, 21(6), 450–456. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.12.005>

Carvalho, A. F., Heilig, M., Perez, A., Probst, C., & Rehm, J. (2019). Alcohol use disorders. *The Lancet*, 394(10200), 781–792. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31775-1)

Cerne, R., Lippa, A., Poe, M. M., Smith, J. L., Jin, X., Ping, X., Golani, L. K., Cook, J. M., & Witkin, J. M. (2022). GABA_kines – Advances in the discovery, development, and commercialization of positive allosteric modulators of GABA_A receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 234, 108035. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108035>

Che, X., Cai, J., Liu, Y., Xu, T., Yang, J., & Wu, C. (2021). Oxytocin signaling in the treatment of drug addiction: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, 223, 107820. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107820>

Chen, Z.-W., & Olsen, R. W. (2007). GABA_A receptor associated proteins: A key factor regulating GABA_A receptor function. *Journal of Neurochemistry*, 100(2), 279–294. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04206.x>

Chuang, S.-H., & Reddy, D. S. (2018). Genetic and Molecular Regulation of Extrasynaptic GABA-A Receptors in the Brain: Therapeutic Insights for Epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 364(2), 180–197. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.244673>

Chuang, S.-H., & Reddy, D. S. (2019). Zinc reduces antiseizure activity of neurosteroids by selective blockade of extrasynaptic GABA-A receptor-mediated tonic inhibition in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 148, 244–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.11.031>

Chung, T., Creswell, K. G., Bachrach, R., Clark, D. B., & Martin, C. S. (2018). Adolescent Binge Drinking. *Alcohol Research: Current Reviews*, 39(1), 5–15.

Crabb, D. W., Im, G. Y., Szabo, G., Mellinger, J. L., & Lucey, M. R. (2020). Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 71(1), 306–333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>

Crowley, N. A., & Kash, T. L. (2015). Kappa opioid receptor signaling in the brain: Circuitry and implications for treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 62, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.01.001>

- Day, E., & Rudd, J. H. F. (2019). Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*, 114(9), 1670–1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>
- de Guglielmo, G., Crawford, E., Kim, S., Vendruscolo, L. F., Hope, B. T., Brennan, M., Cole, M., Koob, G. F., & George, O. (2016). Recruitment of a Neuronal Ensemble in the Central Nucleus of the Amygdala Is Required for Alcohol Dependence. *The Journal of Neuroscience*, 36(36), 9446–9453. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1395-16.2016>
- Egervari, G., Siciliano, C. A., Whiteley, E. L., & Ron, D. (2021). Alcohol and the brain: From genes to circuits. *Trends in Neurosciences*, 44(12), 1004–1015. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.006>
- Engin, E., Benham, R. S., & Rudolph, U. (2018). An Emerging Circuit Pharmacology of GABAA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(8), 710–732. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.04.003>
- Ernst, M., & Sieghart, W. (2015). GABA_A receptor subtypes: Structural variety raises hope for new therapy concepts. *E-Neuroforum*, 21(4), 97–104. <https://doi.org/10.1515/s13295-015-0016-9>
- Fairbanks, J., Umbreit, A., Kolla, B. P., Karpyak, V. M., Schneekloth, T. D., Loukianova, L. L., & Sinha, S. (2020). Evidence-Based Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorder. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), 1964–1977. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.030>
- Fama, R. (2020). Alcohol's Unique Effects on Cognition in Women: A 2020 (Re)view to Envision Future Research and Treatment. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), 10. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.03>
- Farris, S. P., & Mayfield, R. D. (2021). Epigenetic and non-coding regulation of alcohol abuse and addiction. In *International Review of Neurobiology* (Bd. 156, S. 63–86). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.006>
- Fernández-Solà, J. (2015). Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*, 12(10), 576–587. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>
- Fischler, P. V., Soyka, M., Seifritz, E., & Mutschler, J. (2022). Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: A critical review. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 927703. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.927703>
- Flores-Bonilla, A. (2020). Sex Differences in the Neurobiology of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), 03. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.04>

- Freudenheim, J. L. (2020). Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), arcr.v40.2.11. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.11>
- Fuster, D., & Samet, J. H. (2018). Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*, 379(13), 1251–1261. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715733>
- Gapstur, S. M., Bandera, E. V., Jernigan, D. H., LoConte, N. K., Southwell, B. G., Vasilou, V., Brewster, A. M., Naimi, T. S., Scherr, C. L., & Shield, K. D. (2022). Alcohol and Cancer: Existing Knowledge and Evidence Gaps across the Cancer Continuum. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 31(1), 5–10. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0934>
- George, O., & Koob, G. F. (2017). Individual differences in the neuropsychopathology of addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(3), 217–229. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.3/gkoob>
- George, O., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2014). Negative reinforcement via motivational withdrawal is the driving force behind the transition to addiction. *Psychopharmacology*, 231(19), 3911–3917. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3623-1>
- Gerhardt, S., Hoffmann, S., Tan, H., Gerchen, M. F., Kirsch, P., Vollstädt-Klein, S., Kiefer, F., Bach, P., & Lenz, B. (2022). Neural cue reactivity is not stronger in male than in female patients with alcohol use disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 1039917. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1039917>
- Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., & Hussein, D. E. E. (2021). GABAA receptors: Structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
- Gilpin, N. W. (2012). Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): Effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- & alcohol-related behaviors. *Alcohol*, 46(4), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.11.009>
- Gilpin, N. W., Herman, M. A., & Roberto, M. (2015). The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biological Psychiatry*, 77(10), 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.008>
- Gilpin, N. W., & Koob, G. F. (2008). Neurobiology of Alcohol Dependence. *Alcohol Research & Health*, 31(3), 185–195.
- Glantz, M. D., Bharat, C., Degenhardt, L., Sampson, N. A., Scott, K. M., Lim, C. C. W., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., Cardoso, G., De Girolamo, G., Gureje, O., He, Y., Hinkov, H., Karam, E. G., Karam, G., Kovess-Masfety, V., Lasebikan, V., Lee,

- S., ... Kessler, R. C. (2020). The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addictive Behaviors*, 102, 106128. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106128>
- Goel, S., Sharma, A., & Garg, A. (2018). Effect of Alcohol Consumption on Cardiovascular Health. *Current Cardiology Reports*, 20(4), 19. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0962-2>
- Guinle, M. I. B. (2020). The Role of Stress, Trauma, and Negative Affect in the Development of Alcohol Misuse and Alcohol Use Disorders in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), arcr.v40.2.05. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.05>
- Haass-Koffler, C. L., Leggio, L., & Kenna, G. A. (2014). Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders. *CNS Drugs*, 28(4), 343–360. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0149-3>
- Hansen, A. W., Almeida, F. B., Bandiera, S., Pulcinelli, R. R., Caletti, G., Agnes, G., Fernandes de Paula, L., Nietiedt, N. A., Nin, M. S., Tannhauser Barros, H. M., & Gomez, R. (2020). Correlations between subunits of GABAA and NMDA receptors after chronic alcohol treatment or withdrawal, and the effect of taurine in the hippocampus of rats. *Alcohol*, 82, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.08.005>
- Heilig, M., Egli, M., Crabbe, J. C., & Becker, H. C. (2010). Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: Are they linked? *Addiction Biology*, 15(2), 169–184. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00194.x>
- Herman, M. A., & Roberto, M. (2016). Cell-type-specific tonic GABA signaling in the rat central amygdala is selectively altered by acute and chronic ethanol: Ethanol alters CeA tonic GABA. *Addiction Biology*, 21(1), 72–86. <https://doi.org/10.1111/adb.12181>
- Hilderbrand, E. R., & Lasek, A. W. (2018). Studying Sex Differences in Animal Models of Addiction: An Emphasis on Alcohol-Related Behaviors. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(8), 1907–1916. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00449>
- Holzhauer, C. (2020). Sex and Gender Effects in Recovery from Alcohol Use Disorder. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(3), 03. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.3.03>
- Hurley, J. H., Ballard, C. J., & Edenberg, H. J. (2009). Altering the Relative Abundance of GABA_A Receptor Subunits Changes GABA- and Ethanol-Responses in *Xenopus* Oocytes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(6), 1089–1096. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00930.x>
- Isgro, M., Doran, N., Heffner, J. L., Wong, E., Dinh, E., Tibbs, J., Russell, K., Bittner, T., Wehrle, C., Worley, M. J., & Anthenelli, R. M. (2017). Type A/Type B Alcoholism

Predicts Differential Response to Topiramate in a Smoking Cessation Trial in Dually Diagnosed Men. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 78(2), 232–240. <https://doi.org/10.15288/jsad.2017.78.232>

Jimenez, V. A., Herman, M. A., Cuzon Carlson, V. C., Walter, N. A., Grant, K. A., & Roberto, M. (2019). Synaptic adaptations in the central amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus associated with protracted ethanol abstinence in male rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 44(5), 982–993. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0290-7>

Johnston, G. (2005). GABAA Receptor Channel Pharmacology. *Current Pharmaceutical Design*, 11(15), 1867–1885. <https://doi.org/10.2174/1381612054021024>

Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., Wines, R., Kim, M. M., Shanahan, E., Gass, C. E., Rowe, C. J., & Garbutt, J. C. (2014). Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 311(18), 1889. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3628>

Keating, G. M. (2014). Sodium Oxybate: A Review of Its Use in Alcohol Withdrawal Syndrome and in the Maintenance of Abstinence in Alcohol Dependence. *Clinical Drug Investigation*, 34(1), 63–80. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0158-x>

Ketchesin, K. D., & Seasholtz, A. F. (2015). Novel Roles for CRF -Binding Protein and CRF Receptor 2 in Binge Drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(12), 2296–2298. <https://doi.org/10.1111/acer.12897>

Khom, S., Baburin, I., Timin, E. N., Hohaus, A., Sieghart, W., & Hering, S. (2006). Pharmacological Properties of GABA_A Receptors Containing $\gamma 1$ Subunits. *Molecular Pharmacology*, 69(2), 640–649. <https://doi.org/10.1124/mol.105.017236>

Khom, S., Rodriguez, L., Gandhi, P., Kirson, D., Bajo, M., Oleata, C. S., Vendruscolo, L. F., Mason, B. J., & Roberto, M. (2022). Alcohol dependence and withdrawal increase sensitivity of central amygdalar GABAergic synapses to the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in male rats. *Neurobiology of Disease*, 164, 105610. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105610>

Kim, J. J., & Hibbs, R. E. (2021). Direct Structural Insights into GABAA Receptor Pharmacology. *Trends in Biochemical Sciences*, 46(6), 502–517. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.01.011>

Koob, G. F. (2014). Chapter 3 - Neurocircuitry of alcohol addiction: Synthesis from animal models. In E. V. Sullivan & A. Pfefferbaum (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 125, S. 33–54). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00003-3>

- Koob, G. F. (2015). The dark side of emotion: The addiction perspective. *European Journal of Pharmacology*, 753, 73–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.044>
- Koob, G. F. (2017). Antireward, compulsivity, and addiction: Seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. *Psychopharmacology*, 234(9–10), 1315–1332. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4484-6>
- Koob, G. F., Arends, M. A., McCracken, M. L., & Le Moal, M. (2021). *Alcohol: Neurobiology of Addiction* (Bd. 3). Academic Press.
- Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Schlosburg, J. E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L. F., Wade, C. L., Whitfield, T. W., & George, O. (2014). Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*, 76, 370–382. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.024>
- Koob, G. F., & Colrain, I. M. (2020). Alcohol use disorder and sleep disturbances: A feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 141–165. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0446-0>
- Koob, G. F., & Mason, B. J. (2016). Existing and Future Drugs for the Treatment of the Dark Side of Addiction. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 56(1), 299–322. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010715-103143>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kranzler, H. R., & Soyka, M. (2018). Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA*, 320(8), 815. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>
- Krittanawong, C., Isath, A., Rosenson, R. S., Khawaja, M., Wang, Z., Fogg, S. E., Virani, S. S., Qi, L., Cao, Y., Long, M. T., Tangney, C. C., & Lavie, C. J. (2022). Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *The American Journal of Medicine*, 135(10), 1213–1230.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.021>
- Ksinan, A. J., Ksinan Jiskrova, G., Hrežová, E., Andrýsková, L., Pikhart, H., & Bobák, M. (2023). Association Between Parental Supply of Alcohol and Later Adolescent Alcohol Use in a Highly Permissive Context. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 84(1), 27–36. <https://doi.org/10.15288/jsad.21-00437>

- Kwako, L. E., & Koob, G. F. (2017). Neuroclinical Framework for the Role of Stress in Addiction. *Chronic Stress*, 1, 247054701769814. <https://doi.org/10.1177/2470547017698140>
- Laramée, P. (2019). Treatment With Nalmefene in Alcoholism. In *Neuroscience of Alcohol* (S. 643–651). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813125-1.00066-0>
- Le Berre, A.-P. (2019). Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology*, 33(6), 808–821. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>
- Le Berre, A.-P., Fama, R., & Sullivan, E. V. (2017). Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(8), 1432–1443. <https://doi.org/10.1111/acer.13431>
- Lee, M. R., & Weerts, E. M. (2016). Oxytocin for the treatment of drug and alcohol use disorders. *Behavioural Pharmacology*, 27(8), 640–648. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000258>
- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 192, 172906. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172906>
- Leggio, L., Falk, D. E., Ryan, M. L., Fertig, J., & Litten, R. Z. (2020). Medication Development for Alcohol Use Disorder: A Focus on Clinical Studies. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 258, 443–462. https://doi.org/10.1007/164_2019_295
- Leggio, L., Kenna, G. A., Fenton, M., Bonenfant, E., & Swift, R. M. (2009). Typologies of Alcohol Dependence. From Jellinek to Genetics and Beyond. *Neuropsychology Review*, 19(1), 115–129. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9080-z>
- Leong, K.-C., Cox, S., King, C., Becker, H., & Reichel, C. M. (2018). Oxytocin and Rodent Models of Addiction. In *International Review of Neurobiology* (Bd. 140, S. 201–247). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.007>
- Liang, J., & Olsen, R. W. (2014). Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: The role of GABAA receptors. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(8), 981–993. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.50>
- Lieberman, R., Kranzler, H. R., Levine, E. S., & Covault, J. (2018). Examining the effects of alcohol on GABAA receptor mRNA expression and function in neural cultures generated from control and alcohol dependent donor induced pluripotent stem cells. *Alcohol*, 66, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.08.005>

- Listabarth, S., Gmeiner, A., Pruckner, N., Vyssoki, S., Wippel, A., & König, D. (2020). When demand exceeds supply: Liver transplantation due to alcohol use disorder in Austria. *Neuropsychiatrie*, 34(4), 157–163. <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00364-8>
- Litten, R. Z., Falk, D. E., Ryan, M. L., Fertig, J., & Leggio, L. (2018). Advances in Pharmacotherapy Development: Human Clinical Studies. In K. A. Grant & D. M. Lovinger (Hrsg.), *The Neuropharmacology of Alcohol* (S. 579–613). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2017_79
- Lobo, I. A., & Harris, R. A. (2008). GABAA receptors and alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(1), 90–94. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.03.006>
- Logrip, M. L., Milivojevic, V., Bertholomey, M. L., & Torregrossa, M. M. (2018). Sexual dimorphism in the neural impact of stress and alcohol. *Alcohol*, 72, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.02.002>
- Longley, M. J., Lee, J., Jung, J., & Lohoff, F. W. (2021). Epigenetics of alcohol use disorder—A review of recent advances in DNA methylation profiling. *Addiction Biology*, 26(6). <https://doi.org/10.1111/adb.13006>
- Lorenz-Guertin, J. M., & Jacob, T. C. (2018). GABA type a receptor trafficking and the architecture of synaptic inhibition: GABA_A R Trafficking and Synapses. *Developmental Neurobiology*, 78(3), 238–270. <https://doi.org/10.1002/dneu.22536>
- Lu, Y.-L., & Richardson, H. N. (2014). Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: A proposed pathway to the dark side of addiction. *Neuroscience*, 277, 139–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.053>
- Mallard, T. T., Ashenurst, J. R., Harden, K. P., & Fromme, K. (2018). GABRA2, alcohol, and illicit drug use: An event-level model of genetic risk for polysubstance use. *Journal of Abnormal Psychology*, 127(2), 190–201. <https://doi.org/10.1037/abn0000333>
- Mason, B. (2021). Alcohol Use Disorder: The Role of Medication in Recovery. *Alcohol Research: Current Reviews*, 41(1), 07. <https://doi.org/10.35946/arcr.v41.1.07>
- Mason, B. (2022). Looking Back, Looking Forward: Current Medications and Innovative Potential Medications to Treat Alcohol Use Disorder. *Alcohol Research: Current Reviews*, 42(1), 11. <https://doi.org/10.35946/arcr.v42.1.11>
- Mason, B. J., Quello, S., & Shadan, F. (2018). Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27(1), 113–124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417383>

- McCaul, M. E., Roach, D., Hasin, D. S., Weisner, C., Chang, G., & Sinha, R. (2019). Alcohol and Women: A Brief Overview. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43(5), 774–779. <https://doi.org/10.1111/acer.13985>
- McGinn, M. A., Pantazis, C. B., Tunstall, B. J., Marchette, R. C. N., Carlson, E. R., Said, N., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2021). Drug addiction co-morbidity with alcohol: Neurobiological insights. *International Review of Neurobiology*, 157, 409–472. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.11.002>
- Melkumyan, M., & Silberman, Y. (2022). Subregional Differences in Alcohol Modulation of Central Amygdala Neurocircuitry. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 888345. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.888345>
- Mirijello, A., D’Angelo, C., Ferrulli, A., Vassallo, G., Antonelli, M., Caputo, F., Leggio, L., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2015). Identification and Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Drugs*, 75(4), 353–365. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0358-1>
- Mitra, S., De, A., & Chowdhury, A. (2020). Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 5, 16–16. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.09.08>
- Miyata, H., Takahashi, M., Murai, Y., Tsuneyoshi, K., Hayashi, T., Meulien, D., Sørensen, P., & Higuchi, S. (2019). Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(11), 697–706. <https://doi.org/10.1111/pcn.12914>
- Mohapatra, S., & Rath, N. R. (2017). Disulfiram Induced Psychosis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(1), 68–69. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.68>
- Möhler, H. (2006). GABAA receptor diversity and pharmacology. *Cell and Tissue Research*, 326(2), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0284-3>
- Morel, C., Montgomery, S., & Han, M. (2019). Nicotine and alcohol: The role of mid-brain dopaminergic neurons in drug reinforcement. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2180–2200. <https://doi.org/10.1111/ejn.14160>
- Most, D., Ferguson, L., & Harris, R. A. (2014). Molecular basis of alcoholism. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 125, S. 89–111). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00006-9>

- Naudet, F., Palpacuer, C., Boussageon, R., & Laviolle, B. (2016). Evaluation in alcohol use disorders – insights from the nalmefene experience. *BMC Medicine*, 14(1), 119, s12916-016-0664–0669. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0664-9>
- Olsen, R. W. (2015). Allosteric Ligands and Their Binding Sites Define γ -Aminobutyric Acid (GABA) Type A Receptor Subtypes. In *Advances in Pharmacology* (Bd. 73, S. 167–202). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.11.005>
- Olsen, R. W. (2018). GABAA receptor: Positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*, 136, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.036>
- Olsen, R. W., & Li, G.-D. (2011). GABAA receptors as molecular targets of general anesthetics: Identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, 58(2), 206–215. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9429-7>
- Olsen, R. W., & Li, G.-D. (2012). GABA. In *Basic Neurochemistry* (S. 367–376). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00018-3>
- Olsen, R. W., & Liang, J. (2017). Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model. *Molecular Brain*, 10(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0325-8>
- Olsen, R. W., & Sieghart, W. (2008). International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Composition, Pharmacology, and Function. Update. *Pharmacological Reviews*, 60(3), 243–260. <https://doi.org/10.1124/pr.108.00505>
- Olsen, R. W., & Sieghart, W. (2009). GABAA receptors: Subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*, 56(1), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.045>
- Olsen, R. W., & Spigelman, I. (2012). GABAA Receptor Plasticity in Alcohol Withdrawal. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen, & A. V. Delgado-Escueta (Hrsg.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* (4th Aufl.). National Center for Biotechnology Information (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98172/>
- Organization, W. H. (2019). *Global status report on alcohol and health 2018*. World Health Organization.
- Palmisano, M., & Pandey, S. C. (2017). Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*, 60, 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.01.001>
- Patel, R. R., Wolfe, S. A., Borgonetti, V., Gandhi, P. J., Rodriguez, L., Snyder, A. E., D'Ambrosio, S., Bajo, M., Domissy, A., Head, S., Contet, C., Dayne Mayfield, R.,

- Roberts, A. J., & Roberto, M. (2022). Ethanol withdrawal-induced adaptations in prefrontal corticotropin releasing factor receptor 1-expressing neurons regulate anxiety and conditioned rewarding effects of ethanol. *Molecular Psychiatry*, 27(8), 3441–3451. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01642-3>
- Peltier, M. R., Verplaetse, T. L., Mineur, Y. S., Petrakis, I. L., Cosgrove, K. P., Picciotto, M. R., & McKee, S. A. (2019). Sex differences in stress-related alcohol use. *Neurobiology of Stress*, 10, 100149. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100149>
- Pirker, S., Schwarzer, C., Wieselthaler, A., Sieghart, W., & Sperk, G. (2000). GABAA receptors: Immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience*, 101(4), 815–850. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00442-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00442-5)
- Pleil, K. E., Rinker, J. A., Lowery-Gionta, E. G., Mazzone, C. M., McCall, N. M., Kendra, A. M., Olson, D. P., Lowell, B. B., Grant, K. A., Thiele, T. E., & Kash, T. L. (2015). NPY signaling inhibits extended amygdala CRF neurons to suppress binge alcohol drinking. *Nature Neuroscience*, 18(4), 545–552. <https://doi.org/10.1038/nn.3972>
- Ray, L. A., Bujarski, S., Grodin, E., Hartwell, E., Green, R., Venegas, A., Lim, A. C., Gillis, A., & Miotto, K. (2019). State-of-the-art behavioral and pharmacological treatments for alcohol use disorder. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 45(2), 124–140. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1528265>
- Reddy, D. S., & Estes, W. A. (2016). Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(7), 543–561. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.003>
- Rehm, J., Gmel, G. E., Gmel, G., Hasan, O. S. M., Imtiaz, S., Popova, S., Probst, C., Roerecke, M., Room, R., Samokhvalov, A. V., Shield, K. D., & Shuper, P. A. (2017). The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—An update. *Addiction*, 112(6), 968–1001. <https://doi.org/10.1111/add.13757>
- Rehm, J., & Roerecke, M. (2017). Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27(8), 534–538. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.002>
- Rehm, J., & Shield, K. D. (2019). Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicines*, 7(4), 99. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7040099>
- Rehm, J., & Shield, K. D. (2021). Alcohol Use and Cancer in the European Union. *European Addiction Research*, 27(1), 1–8. <https://doi.org/10.1159/000507017>
- Reilly, M. T., Noronha, A., Goldman, D., & Koob, G. F. (2017). Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology*, 122, 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.017>

- Rivier, C. (2014). Role of hypothalamic corticotropin-releasing factor in mediating alcohol-induced activation of the rat hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(2), 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.10.005>
- Roberto, M., Gilpin, N. W., O'Dell, L. E., Cruz, M. T., Morse, A. C., Siggins, G. R., & Koob, G. F. (2008). Cellular and Behavioral Interactions of Gabapentin with Alcohol Dependence. *The Journal of Neuroscience*, 28(22), 5762–5771. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0575-08.2008>
- Roberto, M., Gilpin, N. W., & Siggins, G. R. (2012). The Central Amygdala and Alcohol: Role of γ -Aminobutyric Acid, Glutamate, and Neuropeptides. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a012195–a012195. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012195>
- Roberto, M., Kirson, D., & Khom, S. (2021). The Role of the Central Amygdala in Alcohol Dependence. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 11(2), a039339. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039339>
- Roberto, M., Spierling, S. R., Kirson, D., & Zorrilla, E. P. (2017). Corticotropin-Releasing Factor (CRF) and Addictive Behaviors. In *International Review of Neurobiology* (Bd. 136, S. 5–51). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.06.004>
- Roberto, M., & Varodayan, F. P. (2017). Synaptic targets: Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology*, 122, 85–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.013>
- Robinson, S. L., Marrero, I. M., Perez-Heydrich, C. A., Sepulveda-Orengo, M. T., Reissner, K. J., & Thiele, T. E. (2019). Medial prefrontal cortex neuropeptide Y modulates binge-like ethanol consumption in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1132–1140. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0310-7>
- Rodriguez, L., Kirson, D., Wolfe, S. A., Patel, R. R., Varodayan, F. P., Snyder, A. E., Gandhi, P. J., Khom, S., Vlkolinsky, R., Bajo, M., & Roberto, M. (2022). Alcohol Dependence Induces CRF Sensitivity in Female Central Amygdala GABA Synapses. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7842. <https://doi.org/10.3390/ijms23147842>
- Rossi, D. J., & Richardson, B. D. (2018). The Cerebellar GABAAR System as a Potential Target for Treating Alcohol Use Disorder. In K. A. Grant & D. M. Lovinger (Hrsg.), *The Neuropharmacology of Alcohol* (Bd. 248, S. 113–156). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2018_109
- Rumgay, H., Shield, K., Charvat, H., Ferrari, P., Sornpaisarn, B., Obot, I., Islami, F., Lemmens, V. E. P. P., Rehm, J., & Soerjomataram, I. (2021). Global burden of cancer in

- 2020 attributable to alcohol consumption: A population-based study. *The Lancet Oncology*, 22(8), 1071–1080. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5)
- Ryabinin, A. E., & Fulenwider, H. D. (2021). Alcohol and oxytocin: Scrutinizing the relationship. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 127, 852–864. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.009>
- Sallard, E., Letourneur, D., & Legendre, P. (2021). Electrophysiology of ionotropic GABA receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(13), 5341–5370. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03846-2>
- Sanna, E., Mostallino, M. C., Busonero, F., Talani, G., Tranquilli, S., Mameli, M., Spiga, S., Follesa, P., & Biggio, G. (2003). Changes in GABA_A Receptor Gene Expression Associated with Selective Alterations in Receptor Function and Pharmacology after Ethanol Withdrawal. *The Journal of Neuroscience*, 23(37), 11711–11724. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-37-11711.2003>
- Santos, G.-M., Ikeda, J., Coffin, P., Walker, J., Matheson, T., Ali, A., McLaughlin, M., Jain, J., Arenander, J., Vittinghoff, E., & Batki, S. (2022). Targeted Oral Naltrexone for Mild to Moderate Alcohol Use Disorder Among Sexual and Gender Minority Men: A Randomized Trial. *American Journal of Psychiatry*, 179(12), 915–926. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220335>
- Saunders, J. B., Degenhardt, L., Reed, G. M., & Poznyak, V. (2019). Alcohol Use Disorders in ICD-11: Past, Present, and Future. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43(8), 1617–1631. <https://doi.org/10.1111/acer.14128>
- Scheideler, J. K., & Klein, W. M. P. (2018). Awareness of the Link between Alcohol Consumption and Cancer across the World: A Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 27(4), 429–437. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0645>
- Schipper, S., Aalbers, M. W., Rijkers, K., Swijsen, A., Rigo, J. M., Hoogland, G., & Vles, J. S. H. (2016). Tonic GABAA Receptors as Potential Target for the Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *Molecular Neurobiology*, 53(8), 5252–5265. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9423-8>
- Schreiber, A. L., & Gilpin, N. W. (2018). Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Neurocircuitry and Neuropharmacology in Alcohol Drinking. In K. A. Grant & D. M. Lovinger (Hrsg.), *The Neuropharmacology of Alcohol* (Bd. 248, S. 435–471). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2017_86
- Schutte, R., Papageorgiou, M., Najlah, M., Huisman, H. W., Ricci, C., Zhang, J., Milner, N., & Schutte, A. E. (2020). Drink types unmask the health risks associated with alcohol

- intake – Prospective evidence from the general population. *Clinical Nutrition*, 39(10), 3168–3174. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.009>
- Seo, D., & Sinha, R. (2014). The neurobiology of alcohol craving and relapse. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 125, S. 355–368). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00021-5>
- Shackman, A. J., & Fox, A. S. (2016). Contributions of the Central Extended Amygdala to Fear and Anxiety. *Journal of Neuroscience*, 36(31), 8050–8063. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0982-16.2016>
- Shield, K., Manthey, J., Rylett, M., Probst, C., Wettlaufer, A., Parry, C. D. H., & Rehm, J. (2020). National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: A comparative risk assessment study. *The Lancet Public Health*, 5(1), e51–e61. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30231-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30231-2)
- Sieghart, W., Ramerstorfer, J., Sarto-Jackson, I., Varagic, Z., & Ernst, M. (2012). A novel GABAA receptor pharmacology: Drugs interacting with the $\alpha+\beta$ - interface: A novel GABAA receptor pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 166(2), 476–485. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01779.x>
- Sieghart, W., & Savić, M. M. (2018). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVI: GABA_A Receptor Subtype- and Function-selective Ligands: Key Issues in Translation to Humans. *Pharmacological Reviews*, 70(4), 836–878. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014449>
- Sieghart, W., & Sperk, G. (2002). Subunit Composition, Distribution and Function of GABA-A Receptor Subtypes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2(8), 795–816. <https://doi.org/10.2174/1568026023393507>
- Sigel, E., & Ernst, M. (2018). The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(7), 659–671. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.006>
- Sigel, E., & Minier, F. (2005). TheXenopus oocyte: System for the study of functional expression and modulation of proteins. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49(3), 228–234. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200400104>
- Sigel, E., & Steinmann, M. E. (2012). Structure, Function, and Modulation of GABAA Receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 287(48), 40224–40231. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.386664>

- Silveri, M. M. (2014). GABAergic contributions to alcohol responsivity during adolescence: Insights from preclinical and clinical studies. *Pharmacology & Therapeutics*, 143(2), 197–216. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.001>
- Simpson, S., Shankar, K., Kimbrough, A., & George, O. (2020). Role of corticotropin-releasing factor in alcohol and nicotine addiction. *Brain Research*, 1740, 146850. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146850>
- Sinha, R. (2022). Alcohol's Negative Emotional Side: The Role of Stress Neurobiology in Alcohol Use Disorder. *Alcohol Research: Current Reviews*, 42(1), 12. <https://doi.org/10.35946/arcr.v42.1.12>
- Snyder, A. E., & Silberman, Y. (2021). Corticotropin releasing factor and norepinephrine related circuitry changes in the bed nucleus of the stria terminalis in stress and alcohol and substance use disorders. *Neuropharmacology*, 201, 108814. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108814>
- Soyka, M., & Müller, C. A. (2017). Pharmacotherapy of alcoholism – an update on approved and off-label medications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(12), 1187–1199. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1349098>
- Soyka, M., & Rösner, S. (2021). Pharmakotherapie der Alkoholentwöhnung: Update und neue Entwicklungen. *Der Nervenarzt*, 92(1), 57–65. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00954-5>
- Spanagel, R. (2018). Aberrant choice behavior in alcoholism. *Science*, 360(6395), 1298–1299. <https://doi.org/10.1126/science.aau0668>
- Sperk, G., Pirker, S., Gasser, E., Wieselthaler, A., Bukovac, A., Kuchukhidze, G., Maier, H., Drexel, M., Baumgartner, C., Ortler, M., & Czech, T. (2021). Increased expression of GABAA receptor subunits associated with tonic inhibition in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain Communications*, 3(4), fcab239. <https://doi.org/10.1093/brain-comms/fcab239>
- Stephens, D. N., King, S. L., Lambert, J. J., Belelli, D., & Duka, T. (2017). GABA_A receptor subtype involvement in addictive behaviour: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Genes, Brain and Behavior*, 16(1), 149–184. <https://doi.org/10.1111/gbb.12321>
- Tam, T. W., Mulia, N., & Schmidt, L. A. (2014). Applicability of Type A/B alcohol dependence in the general population. *Drug and Alcohol Dependence*, 138, 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.698>

- Tawa, E. A., Hall, S. D., & Lohoff, F. W. (2016). Overview of the Genetics of Alcohol Use Disorder. *Alcohol and Alcoholism*, 51(5), 507–514. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agw046>
- Trantham-Davidson, H., Burnett, E. J., Gass, J. T., Lopez, M. F., Mulholland, P. J., Centanni, S. W., Floresco, S. B., & Chandler, L. J. (2014). Chronic Alcohol Disrupts Dopamine Receptor Activity and the Cognitive Function of the Medial Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 34(10), 3706–3718. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0623-13.2014>
- Tunstall, B. J., Kirson, D., Zallar, L. J., McConnell, S. A., Vendruscolo, J. C. M., Ho, C. P., Oleata, C. S., Khom, S., Manning, M., Lee, M. R., Leggio, L., Koob, G. F., Roberto, M., & Vendruscolo, L. F. (2019). Oxytocin blocks enhanced motivation for alcohol in alcohol dependence and blocks alcohol effects on GABAergic transmission in the central amygdala. *PLOS Biology*, 17(4), e2006421. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006421>
- Uhl, G. R., Koob, G. F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 5–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>
- Uhrig, S., Vandael, D., Marcantoni, A., Dedic, N., Bilbao, A., Vogt, M. A., Hirth, N., Broccoli, L., Bernardi, R. E., Schönig, K., Gass, P., Bartsch, D., Spanagel, R., Deussing, J. M., Sommer, W. H., Carbone, E., & Hansson, A. C. (2017). Differential Roles for L-Type Calcium Channel Subtypes in Alcohol Dependence. *Neuropsychopharmacology*, 42(5), 1058–1069. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.266>
- Uusi-Oukari, M., & Korpi, E. R. (2010). Regulation of GABA_A Receptor Subunit Expression by Pharmacological Agents. *Pharmacological Reviews*, 62(1), 97–135. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002063>
- Van Booven, D., Mengying Li, Sunil Rao, J., Blokhin, I. O., Dayne Mayfield, R., Barbier, E., Heilig, M., & Wahlestedt, C. (2021). Alcohol use disorder causes global changes in splicing in the human brain. *Translational Psychiatry*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01163-z>
- van de Luitgaarden, I. A. T., van Oort, S., Bouman, E. J., Schoonmade, L. J., Schrieks, I. C., Grobbee, D. E., van der Schouw, Y. T., Larsson, S. C., Burgess, S., van Ballegooijen, A. J., Onland-Moret, N. C., & Beulens, J. W. J. (2022). Alcohol consumption in relation to cardiovascular diseases and mortality: A systematic review of Mendelian randomization studies. *European Journal of Epidemiology*, 37(7), 655–669. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00799-5>

- van den Burg, E. H., & Stoop, R. (2019). Neuropeptide signalling in the central nucleus of the amygdala. *Cell and Tissue Research*, 375(1), 93–101. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2862-6>
- Varodayan, F. P., de Guglielmo, G., Logrip, M. L., George, O., & Roberto, M. (2017a). Alcohol Dependence Disrupts Amygdalar L-Type Voltage-Gated Calcium Channel Mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 37(17), 4593–4603. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3721-16.2017>
- Varodayan, F. P., Logrip, M. L., & Roberto, M. (2017b). P/Q-type voltage-gated calcium channels mediate the ethanol and CRF sensitivity of central amygdala GABAergic synapses. *Neuropharmacology*, 125, 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.07.017>
- Vekovischeva, O. Y., Uusi-Oukari, M., & Korpi, E. R. (2000). Chronic ethanol treatment and GABA A receptor $\alpha 6$ subunit gene expression: A study using $\alpha 6$ subunit-deficient mice. *Addiction Biology*, 5(4), 463–467. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2000.tb00216.x>
- Vendruscolo, L. F., Estey, D., Goodell, V., Macshane, L. G., Logrip, M. L., Schlosburg, J. E., McGinn, M. A., Zamora-Martinez, E. R., Belanoff, J. K., Hunt, H. J., Sanna, P. P., George, O., Koob, G. F., Edwards, S., & Mason, B. J. (2015). Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals. *Journal of Clinical Investigation*, 125(8), 3193–3197. <https://doi.org/10.1172/JCI79828>
- Venegas, A., Donato, S., Meredith, L. R., & Ray, L. A. (2021). Understanding low treatment seeking rates for alcohol use disorder: A narrative review of the literature and opportunities for improvement. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 47(6), 664–679. <https://doi.org/10.1080/00952990.2021.1969658>
- Verplaetse, T. L., Cosgrove, K. P., Tanabe, J., & McKee, S. A. (2021). Sex/gender differences in brain function and structure in alcohol use: A narrative review of neuroimaging findings over the last 10 years. *Journal of Neuroscience Research*, 99(1), 309–323. <https://doi.org/10.1002/jnr.24625>
- Vijay, A., Cavallo, D., Goldberg, A., de Laat, B., Nabulsi, N., Huang, Y., Krishnan-Sarin, S., & Morris, E. D. (2018). PET imaging reveals lower kappa opioid receptor availability in alcoholics but no effect of age. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2539–2547. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0199-1>

- Volkow, N. D., & Boyle, M. (2018). Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 175(8), 729–740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>
- Volkow, N. D., Gordon, J. A., & Koob, G. F. (2021). Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacology*, 46(13), 2230–2232. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01069-4>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England journal of medicine*, 374(4), 363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Volkow, N. D., Wiers, C. E., Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., Wang, G.-J., & Baler, R. (2017). Neurochemical and metabolic effects of acute and chronic alcohol in the human brain: Studies with positron emission tomography. *Neuropharmacology*, 122, 175–188. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.012>
- Walker, L. C. (2021). A balancing act: The role of pro- and anti-stress peptides within the central amygdala in anxiety and alcohol use disorders. *Journal of Neurochemistry*, 157(5), 1615–1643. <https://doi.org/10.1111/jnc.15301>
- Wallhed Finn, S., Hammarberg, A., & Andreasson, S. (2018). Treatment for Alcohol Dependence in Primary Care Compared to Outpatient Specialist Treatment—A Randomized Controlled Trial. *Alcohol and Alcoholism*, 53(4), 376–385. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx126>
- Wallner, M., Hanchar, H. J., & Olsen, R. W. (2006). Low dose acute alcohol effects on GABAA receptor subtypes. *Pharmacology & Therapeutics*, 112(2), 513–528. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.05.004>
- Wallner, M., Hanchar, H. J., & Olsen, R. W. (2014). Alcohol Selectivity of β 3-Containing GABAA Receptors: Evidence for a Unique Extracellular Alcohol/Imidazobenzodiazepine Ro15-4513 Binding Site at the α + β - Subunit Interface in $\alpha\beta 3\delta$ GABAA Receptors. *Neurochemical Research*, 39(6), 1118–1126. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1243-0>
- Wang, L.-S., & Wu, Z.-X. (2019). ALDH2 and Cancer Therapy. In J. Ren, Y. Zhang, & J. Ge (Hrsg.), *Aldehyde Dehydrogenases* (Bd. 1193, S. 221–228). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6_13

- Warlow, S. M., & Berridge, K. C. (2021). Incentive motivation: ‘Wanting’ roles of central amygdala circuitry. *Behavioural Brain Research*, 411, 113376. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113376>
- Wedemeyer, F., Kaminski, J. A., Zillich, L., Hall, A. S. M., Friedel, E., & Witt, S. H. (2020). Prospects of Genetics and Epigenetics of Alcohol Use Disorder. *Current Addiction Reports*, 7(4), 446–452. <https://doi.org/10.1007/s40429-020-00331-x>
- Weera, M. (2019). Biobehavioral Interactions Between Stress and Alcohol. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(1), arcr.v40.1.04. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.04>
- Weintraub, S. J. (2017). Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs*, 31(2), 87–95. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0403-y>
- Werner, D. F., Porcu, P., Boyd, K. N., O’Buckley, T. K., Carter, J. M., Kumar, S., & Morrow, A. L. (2016). Ethanol-induced GABAA receptor alpha4 subunit plasticity involves phosphorylation and neuroactive steroids. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 72, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2016.01.002>
- White, A. (2020). Gender Differences in the Epidemiology of Alcohol Use and Related Harms in the United States. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), 01. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.01>
- Wise, R. A., & Koob, G. F. (2014). The Development and Maintenance of Drug Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 39(2), 254–262. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.261>
- Witkiewitz, K., Kranzler, H. R., Hallgren, K. A., O’Malley, S. S., Falk, D. E., Litten, R. Z., Hasin, D. S., Mann, K. F., & Anton, R. F. (2018). Drinking Risk Level Reductions Associated with Improvements in Physical Health and Quality of Life Among Individuals with Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(12), 2453–2465. <https://doi.org/10.1111/acer.13897>
- Witkiewitz, K., Litten, R. Z., & Leggio, L. (2019). Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Science Advances*, 5(9), eaax4043. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4043>
- Wlodarczyk, A. I., Sylantyev, S., Herd, M. B., Kersanté, F., Lambert, J. J., Rusakov, D. A., Linthorst, A. C. E., Semyanov, A., Belelli, D., Pavlov, I., & Walker, M. C. (2013). GABA-Independent GABA_A Receptor Openings Maintain Tonic Currents. *The Journal of Neuroscience*, 33(9), 3905–3914. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4193-12.2013>
- Wolfe, S. A., Sidhu, H., Patel, R. R., Kreifeldt, M., D’Ambrosio, S. R., Contet, C., & Roberto, M. (2019). Molecular, Morphological, and Functional Characterization of Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1-Expressing Neurons in the Central Nucleus of the

Amygdala. *Eneuro*, 6(3), ENEURO.0087-19.2019. <https://doi.org/10.1523/E-NEURO.0087-19.2019>

Zhang, R., Wiers, C. E., Manza, P., Tomasi, D., Shokri-Kojori, E., Kerich, M., Almira, E., Schwandt, M., Diazgranados, N., Momenan, R., & Volkow, N. D. (2022). Severity of alcohol use disorder influences sex differences in sleep, mood, and brain functional connectivity impairments. *Brain Communications*, 4(4), fcac127. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac127>

Zhu, S., Noviello, C. M., Teng, J., Walsh, R. M., Kim, J. J., & Hibbs, R. E. (2018). Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature*, 559(7712), 67–72. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0255-3>

Zorrilla, E. P., Logrip, M. L., & Koob, G. F. (2014). Corticotropin releasing factor: A key role in the neurobiology of addiction. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(2), 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.001>