

English version

ALITA / OLITA

Verantwortlich:
 Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich
 Division Klinische Neurowissenschaften
 Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin

Hermann-Rein-Strasse 3
 D-37075 Göttingen
 Tel: ++49-551-3899-628
 Fax: ++49-551-3899-670
 Email: ehrenreich@em.mpg.de

Therapieprogramm
 Elemente
 Durchführung

ALITA - Ambulante Langzeit-Intensivtherapie für Alkoholranke: Ein neuer Weg in der Behandlung schwer Alkoholabhängiger

Patienten-
 charakterisierung
 und Ergebnisse

Prozess- und
 Ergebnisforschung

Franchising

Literatur

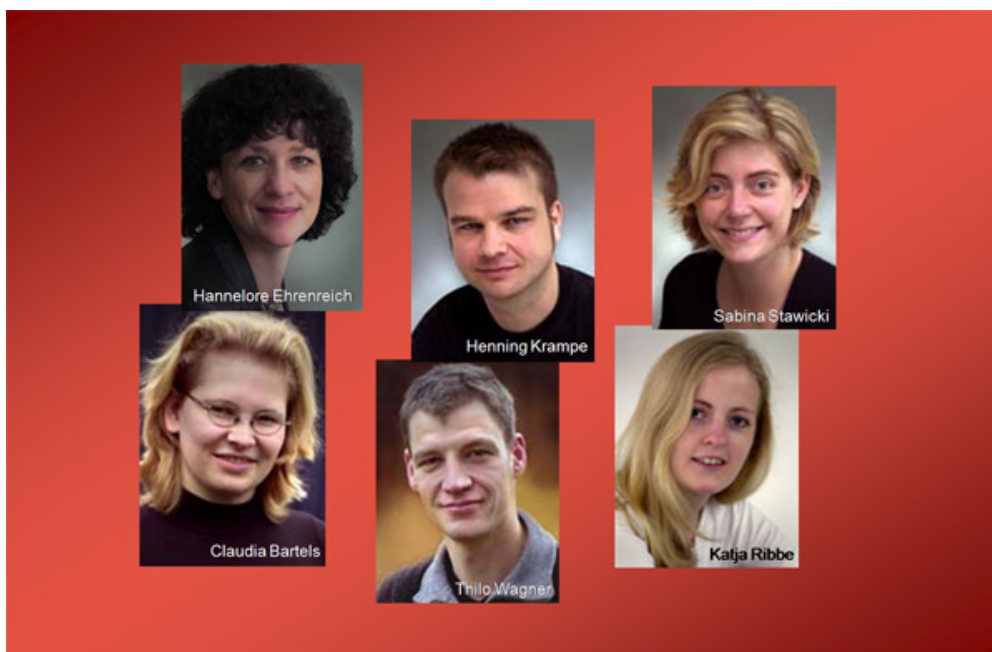
TOPPS

Kontakt

EPO-Studie

Neuroprotektion-
 Schizophrenie

MPI - Klinische
 Neurowissenschaften



ALITA, die **A**mbulante **L**angzeit-**I**ntensiv**t**herapie für **A**lkoholranke, wurde 1993 als umfassendes Forschungsprojekt zur Behandlung der Alkoholkrankheit entwickelt. Im Sommer 2003 wurde der aktive therapeutische Teil dieser monocentrischen Pilot-Studie in Göttingen nach 10 Jahren und dem Einschluss von 180 Patienten erfolgreich abgeschlossen. Es wäre sehr wünschenswert, ALITA als multicentrisches Projekt umzusetzen, was allerdings bislang trotz intensiver Bemühungen nach allen nur erdenklichen Richtungen an der fehlenden Finanzierung scheiterte. Die geplante Multicenter-Studie würde zwei Hauptziele verfolgen: (1) Reproduktion des ungewöhnlich hohen Behandlungserfolgs in anderen Zentren unter strikter Qualitätskontrolle und sorgfältiger Evaluation. Dazu wird das Verfahren des "Franchising" angewandt (siehe unten). (2) Nutzung des Multicenter-Setting zur systematischen Untersuchung der psychologischen und biologischen Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis.

Das ALITA-Projekt wurde durch eine Zwei-Jahres-Förderung des niedersächsischen Ministeriums für Frauen, Arbeit und Soziales sowie eine Drei-Jahres-Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) unterstützt.

DAS ALITA-PROGRAMM

ALITA ist ein neues biopsychosoziales Behandlungsprogramm für schwer Alkoholranke, das sich direkt an die stationäre Entgiftung anschließt und über zwei Jahre erstreckt. Wesentliche Bestandteile sind: (1) Hochfrequente Kurzgespräche, anfangs täglich, mit langsamer Reduktion der Kontaktfrequenz bis zum Ende des zweiten Jahres; (2) Therapeutenrotation; (3) Unterstützung der sozialen

Reintegration und aggressive Nachsorge; (4) Induktion von Alkoholunverträglichkeit durch Hemmstoffe der Acetaldehyd-Dehydrogenase; (5) Kontrolle durch überwachte Einnahme der Aversiva und regelmäßige Urinuntersuchungen auf Alkohol.

DIE WESENTLICHEN ELEMENTE DES THERAPIEPROGRAMMS

- **Hochfrequente Kurzgesprächskontakte**
Strukturierte, sichernde Anbindung durch supportive, wenig fordernde Kurzgespräche; initial täglich 15 Minuten, einschließlich an Wochenenden und Feiertagen; langsame Reduktion der Kontaktfrequenz mit dem Ziel einer regelmäßigen und dauerhaften wöchentlichen Gruppenteilnahme.
- **Kriseninterventionsbereitschaft**
Das ALITA-Team ist im Notfall für die Patienten und deren Angehörige immer erreichbar: 24 Stunden, 365 Tage.
- **Soziale Reintegration**
Gezielte Unterstützung beim Wiederaufbau eines abstinentzfördernden sozialen Umfelds; Aktive Hilfe bei Problemen mit Angehörigen und Freunden; Angehörigen- und Paargespräche; Beratung und Unterstützung bei Wohnungssuche, Umzug, Behörden, Wiedereinstieg ins Berufsleben, Schuldentilgung und Klärung juristischer Angelegenheiten.
- **Schaffung einer Alkoholunverträglichkeit**
Einnahme von Disulfiram (Antabus®) als sogenanntes Alkoholaversivum (die Hemmung des alkoholabbauenden Enzyms Acetaldehyd-Dehydrogenase führt im Falle der Aufnahme von Alkohol zur Anhäufung des toxischen Acetaldehyds mit den Folgen einer "inneren Vergiftung", der sogenannten "Antabusreaktion", d.h. knallroter Kopf, Blutdruckentgleisung, Pulsrasen, Übelkeit, Erbrechen, eventuell "Kreislaufkollaps").
- **Kontrolle**
Regelmäßige Urin- und Blutuntersuchungen auf Alkohol und andere Suchtstoffe; wenn notwendig zusätzlich Atemtests. Kontrollierte Einnahme der Aversiva und Fokussierung auf ihre psychologische Wirkung.
- **"Aggressive Nachsorge"**
Sofortige Beendigung beginnender oder Verhinderung drohender Rückfälle durch "aggressive therapeutische Einsätze": Patienten, die einen Therapiekontakt versäumt haben, werden aufgefordert, die Therapie weiterzuführen oder die Abstinenz wieder aufzunehmen; Beispiele der "aggressiven Nachsorge" sind spontane Hausbesuche, Telefonanrufe, Einbeziehen von nahen Freunden und Verwandten.
- **Therapeutenrotation**
Ein Team aus sechs bis sieben Therapeuten (Leitender Psychiater, Psychologe, Arzt, Sozialpädagoge, Krankenpfleger, Medizindoktorand, Psychologiediplomand) ist gleichermaßen für alle Patienten zuständig. Die klassische Zuweisung des Patienten zu einem Einzeltherapeuten wurde aufgehoben.

DIE PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DES THERAPIEPROGRAMMS

- **Stationäre Vorphase: Entgiftung**
2-3 Wochen; tägliche Einzelkontakte, jeweils 15 Minuten;
Disulfiram (Antabus®), 100 mg täglich
- **Ambulante Phase I: Intensivphase**
3 Monate; tägliche Einzelkontakte, jeweils 15 Minuten;
Disulfiram (Antabus®), 100 mg täglich
- **Ambulante Phase II: Stabilisierungsphase**
3-4 Monate, je nach individuellem Bedarf; 3 Einzelkontakte pro Woche, jeweils 15 Minuten;
Disulfiram (Antabus®), 400 mg, 3 mal pro Woche
- **Ambulante Phase III: Ablösungsphase**
6 Monate; 2 Einzelkontakte pro Woche, jeweils 30 Minuten; Disulfiram (Antabus®), 400 mg, 2 mal pro Woche
- **Ambulante Phase IV: Nachsorgephase**

12 Monate; eine wöchentliche Gruppensitzung; initial noch wöchentlich ein Einzelgespräch (30 Minuten) das schrittweise eingestellt wird; Disulfiram (Antabus®), 400 mg, einmal wöchentlich, Absetzen zwischen Monat 13 und 20, individuelle Verlängerung ist möglich

PATIENTEN IM ALITA-PROGRAMM

Soziodemographische und suchtassoziierte Merkmale

Bisher wurden 180 Alkoholranke (144 Männer, 36 Frauen) behandelt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Alkoholabhängigkeit, der Komorbidität und der sozialen Beeinträchtigung bei Therapieeintritt zeigt sich trotz dieser "Negativ-Selektion" eine Follow-up Erfolgsrate von über 50% abstinenten Patienten. Die Patienten waren bei Aufnahme in das Programm durchschnittlich

44 ± 8 Jahre alt, 18 ± 7 Jahre alkoholabhängig und hatten 7 ± 9 stationäre Entgiftungen sowie 1 ± 1 gescheiterte stationäre Langzeittherapien hinter sich. Fast 60% der Patienten waren langzeitarbeitslos. Der Anteil an Patienten mit aktuellen psychiatrischen komorbiden Störungen aller Kategorien belief sich bei ALITA auf 80%. Unter schweren, teils irreversiblen körperlichen Alkoholfolgeschäden (z.B. Leberzirrhose, Polyneuropathie, chronische Pankreatitis) litten zu Therapiebeginn ca. 60% (Abbildung 1).

Abb. 1:



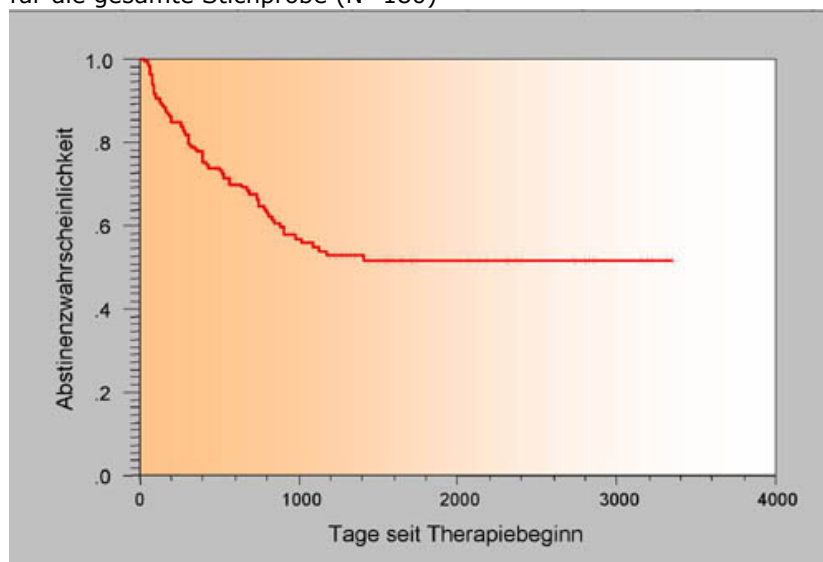
Spider naevi - Zeichen einer lebensbedrohlichen Lebererkrankung

Hier: Halsausschnitt einer jungen alkoholkranken Frau

Therapieergebnisse im Langzeitverlauf

Berücksichtigt man, dass es sich bei den Patienten um schwer beeinträchtigte Alkoholranke handelt, ist die langfristige Erfolgsrate von ALITA unglaublich hoch: mehr als 50% der Patienten bleiben über einen Follow-up Zeitraum von bis zu sieben Jahren nach Therapieende abstinent (Abbildung 2). In der Literatur werden gewöhnlich Abstinenzraten von weniger als 30% nach Follow-up Zeiträumen von weniger als einem Jahr (selten über zwei Jahre) berichtet.

Abb. 2: Die kumulative Abstinenzwahrscheinlichkeit in der 9-Jahres-Erhebung beträgt .52 für die gesamte Stichprobe (N=180)



(Kaplan-Meier Methode; Fälle gelten als zensiert, wenn sie bis zum Ende der Beobachtungszeit noch keinen Rückfall erlebt haben).

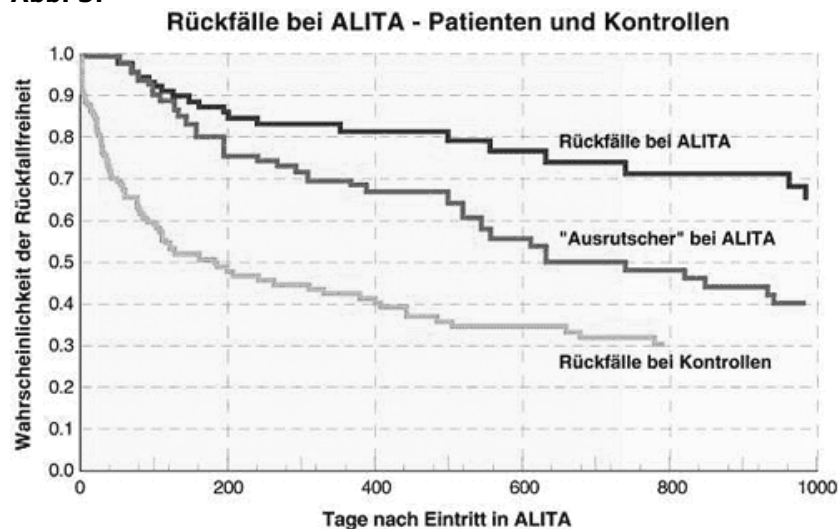
Eine Fallkontroll-Studie

Im Vergleich mit sehr sorgfältig parallelisierten Fallkontrollen, die an anderen Therapieprogrammen teilgenommen hatten, zeigen die ALITA-Patienten eine signifikant bessere kumulative Abstinenzwahrscheinlichkeit (Abbildung 3).

Die getrennte Untersuchung nach "Ausrutschern" (= lapses, d.h. jegliche Art von Alkoholkonsum, gefolgt von sofortiger Umkehr zur Abstinenz und Therapiefortführung)

und "Rückfällen" (= *relapses*, d.h. Aufnahme von Alkohol, gefolgt von fortgesetztem "malignen" Trinken und Abbruch der Therapie) bei den ALITA-Patienten ergibt, dass die "wahre Rückfallquote" der ALITA-Patienten ein Jahr nach Therapieende 30%, im Gegensatz zu 70% bei Kontrollen, beträgt. Die "lapse plus relapse-Quote" bei ALITA liegt bei 60%. Das sofortige Koupieren eines *lapse* durch eine Krisenintervention hat somit bei 30% der Patienten die Entwicklung eines *relapse* verhindert (Abbildung 3).

Abb. 3:



Kinetik der Regeneration und Irreversibilität

Das ALITA-Programm bietet die einzigartige Möglichkeit, eine gut charakterisierte Stichprobe von Alkoholkranken über einen langen Zeitraum kontrollierter Alkoholabstinenz zu beobachten. In dieser idealen Situation lassen sich alkoholinduzierte Störungen ebenso gut erforschen wie die Prozesse und Mechanismen der Regeneration. Die im ALITA-Setting bearbeiteten Themen erstrecken sich von Chromosomenaberrationen, Veränderungen im hämatopoietischen System bis zu Dysregulation von Stress- und Sexualhormonen. In aktuellen Studien wurden weitere persistierende Veränderungen in vielen metabolischen und neuroendokrinen Parametern, wie z. B. die dauerhafte Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts und des Durstgefühls, gefunden. Diese Ergebnisse stellen möglicherweise die Grundlage für zukünftige pharmakologische Therapien dar. Die zugrundeliegenden "Mechanismen der Irreversibilität" könnten direkt oder indirekt mit dem Phänomen der Abhängigkeit, oder mit bestimmten suchtasoziierten Verhaltensweisen in Verbindung stehen.

Der Erfolg von ALITA und wie er zu erklären ist ...

Basierend auf der hohen Abstinenzrate der schwer beeinträchtigten chronisch Alkoholkranken im ALITA-Programm konnten enorme Verbesserungen in psychologischen, biologischen und sozialen Parametern dieser Patientengruppe erreicht werden. Die Arbeitslosenrate der ALITA-Patienten sank auf 22% in einer Region (Göttingen) mit einer Arbeitslosenquote von 17% (Abbildung 4).

Abb. 4:

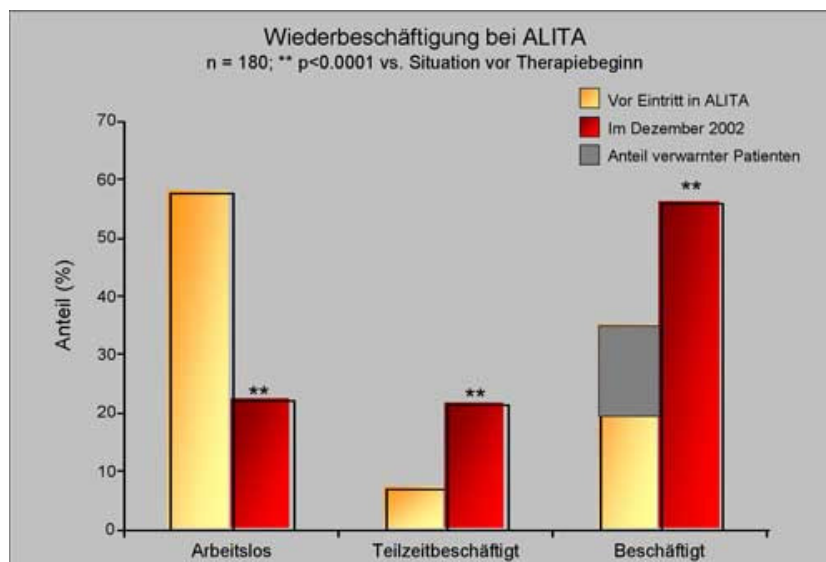
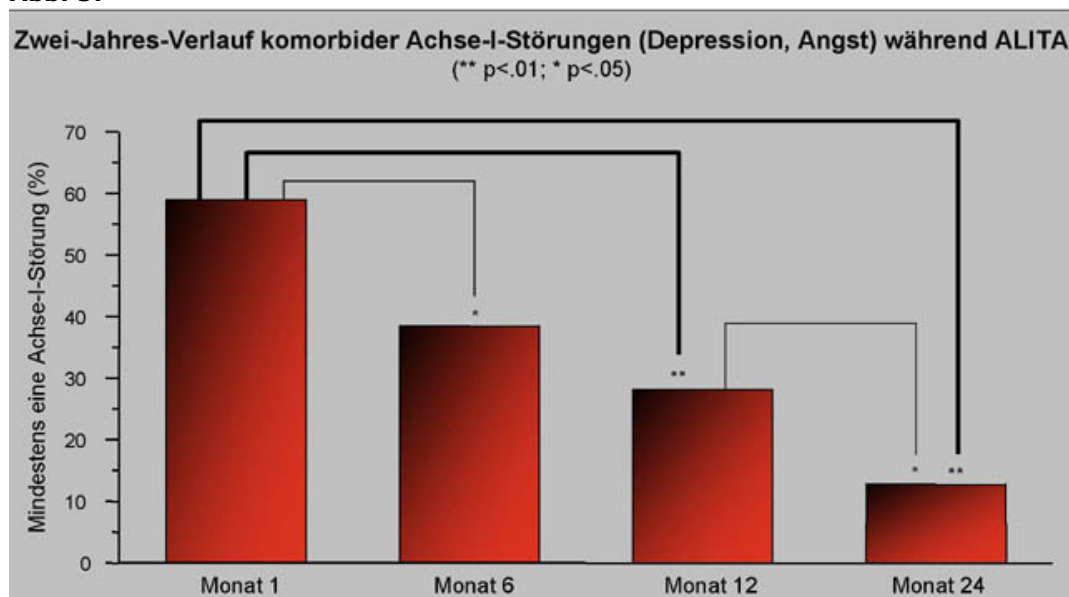


Abbildung 5 zeigt den hochsignifikanten Rückgang von komorbiden psychiatrischen Störungen (vor allem Depression und Angststörungen) im Verlauf der Behandlung vom ersten Therapiemonat bis zum Therapieende nach zwei Jahren.

Des Weiteren zeigen die Patienten einen deutlichen Rückgang der körperlichen Alkoholfolgeerkrankungen, die von Lebererkrankungen bis zu Polyneuropathie reichen.

Abb. 5:

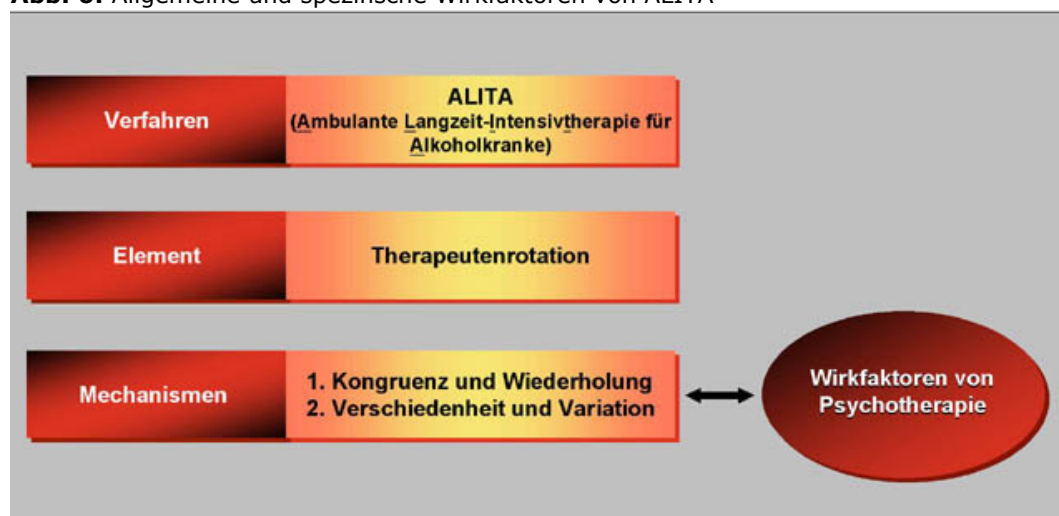


PROZESS- UND ERGEBNISFORSCHUNG ZU ALITA

Abgesehen von der wieder gewonnenen Lebensqualität wird durch das ALITA-Programm eine enorme Kostenreduktion im Bereich der gesamten Gesundheitsversorgung der Patienten erreicht. Wie kann der ungewöhnliche Erfolg dieser sehr strukturierten, intensiven und umfassenden Langzeitbehandlung erklärt werden? Ein zentraler Wirkfaktor von ALITA scheint die *Therapeutenrotation* zu sein. Dieses ALITA-Element stellt eine "Revolution in der Psychotherapie" dar. Die Tatsache, dass 6-7 Therapeuten gleichermaßen für jeden Patienten zuständig sind, erweitert die übliche *dyadische* Beziehung zwischen Therapeut und Patient, so dass ein höchst effizientes *multiples* therapeutisches Netzwerk entsteht. Die Therapeuten halten sich übereinstimmend an die festgelegten Regeln des Programms und die Inhalte zur Behandlung der Alkoholkrankheit (**Kongruenz**) und wiederholen sie regelmäßig (**Wiederholung**). Dabei wird durch die **Verschiedenheit** der einzelnen Therapeuten mit ihren **verschiedenen** Sichtweisen eine

therapeutische Atmosphäre aufgebaut, die sich durch lebendige und vielfältige **Variationen** auszeichnet. Wir nehmen an, dass diese spezifischen Faktoren allgemeine Psychotherapiefaktoren aktivieren, und dass die Therapeutenrotation maßgeblich zum Erfolg von ALITA beiträgt (Abbildung 6).

Abb. 6: Allgemeine und spezifische Wirkfaktoren von ALITA



Wie kann die Wirksamkeit eines therapeutischen Setting überprüft werden?

Im Gegensatz zur Wirkung pharmakologischer Substanzen sind psychotherapeutische Wirkmechanismen wesentlich schwerer zu definieren oder zu erfassen. Darüber hinaus fehlen in der Psychotherapie weitgehend Effizienz- und Qualitätskontrollen. Daher und um unsere Annahmen zu überprüfen, wie ALITA funktioniert, haben wir das Video-assistierte Monitoring psychotherapeutischer Prozesse bei chronischen psychiatrischen Krankheiten (VAMP) entwickelt. Abbildungen 7 und 8 beschreiben die einzelnen Schritte, die bei der Anwendung des VAMP ablaufen.

Abb. 7: Entwicklung des Video-assistierten Monitoring psychotherapeutischer Prozesse bei chronischen psychiatrischen Krankheiten (VAMP)



Seit 4 Jahren werden insgesamt 61 Patienten mit dem VAMP analysiert. Von jedem Patienten wurden im Verlauf der zwei Jahre bei ALITA 17 Therapiesitzungen auf Video aufgenommen. Diese Videos sind die Grundlage der makroanalytischen und mikroanalytischen Untersuchung der therapeutischen Prozesse und deren Einfluss auf das

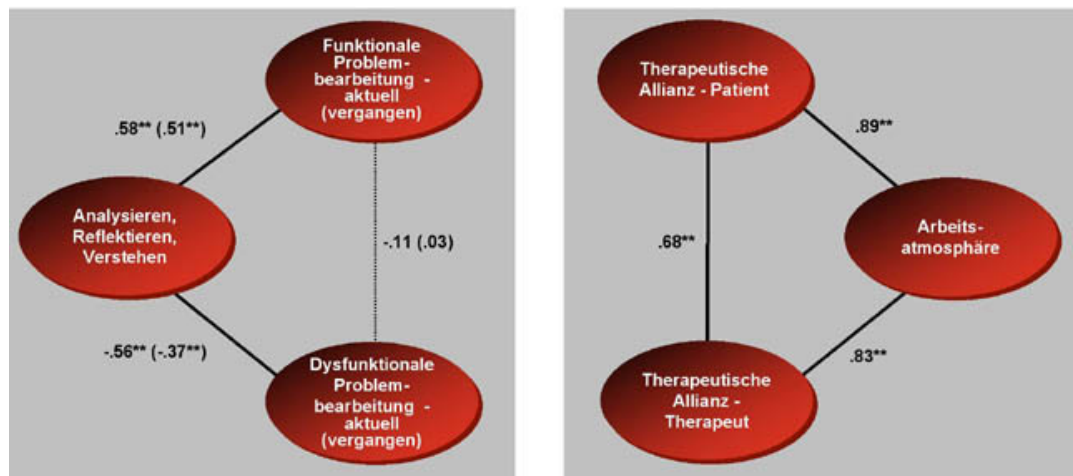
Therapieergebnis.

Abb. 8: Videoaufnahme einer Therapiesitzung



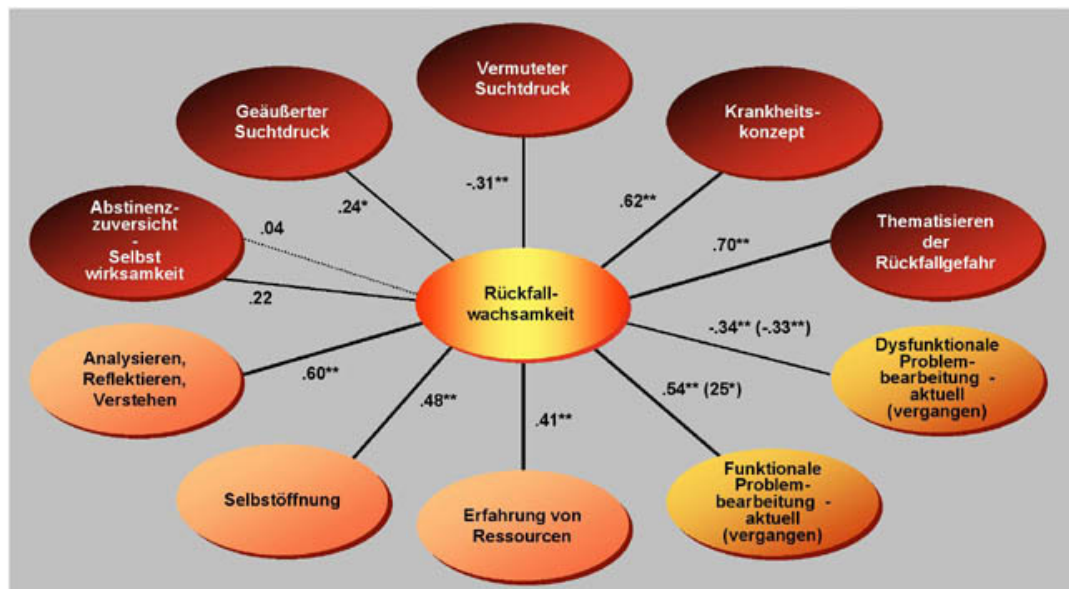
Die untersuchten Skalen des VAMP sind (1) Allgemeine Psychotherapiefaktoren, (2) Relevante Suchtprozesse, (3) Krankheitskonzept, (4) Arbeitsatmosphäre, (5) Psychopathologische Symptome, (6) Therapeutische Allianz und (7) Problembearbeitung. Die Skalen zeigen eine hohe Interrater-Reliabilität, hohe Homogenität und deutliche Interkorrelationen zwischen den spezifischen Faktoren, die auf eine gute Konstruktvalidität hinweisen (Abbildung 9).

Abb. 9: Interkorrelationsmuster der VAMP-Skalen



Konstruktvalidität: Beide Skalen zur Problembearbeitung hängen stark mit dem allgemeinen Psychotherapiefaktor Analysieren, Reflektieren, Verstehen zusammen. Sie sind jedoch unabhängig voneinander.

Konstruktvalidität: Die drei Skalen zur therapeutischen Beziehung korrelieren hoch miteinander. Dieses Interkorrelationsmuster deutet auf einen übergeordneten allgemeinen Beziehungsfaktor hin.



Konstruktvalidität: Beispielhaft dargestellt sind die Interkorrelationen zwischen der Rückfallwachsamkeit (zentrales Konstrukt) und den allgemeinen psychotherapeutischen Faktoren, den spezifischen Faktoren der Problembearbeitung und den Suchtprozessen. Während die Rückfallwachsamkeit hoch korreliert mit den Faktoren Analysieren-Reflektieren-Verstehen, funktionale Problembearbeitung und Thematisieren der Rückfallgefahr, ist sie nur schwach assoziiert mit dem vermuteten und geäußerten Suchtdruck. Nahezu unabhängig ist sie von der Abstinenzzuversicht und der Selbstwirksamkeit.

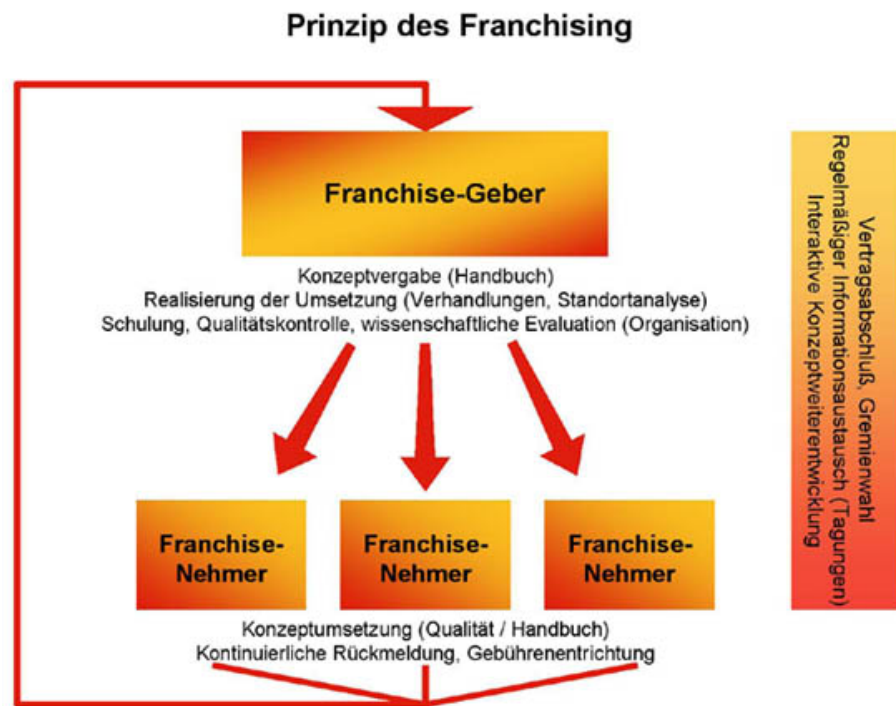
Weiterführende Forschung

Unsere derzeitigen vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung geförderten Forschungsthemen sind: (1) Untersuchung des Einflusses der Aversionsmedikation auf psychotherapeutische Prozesse und das Therapieergebnis im Langzeitverlauf. (2) Der Einsatz des VAMP in einer prospektiven Längsschnittstudie zur Erfassung der Veränderungsprozesse während der ersten sechs ALITA-Monate. Des Weiteren sollen die Zusammenhänge zwischen den therapeutischen Prozessen und den wesentlichen Ergebnisvariablen (z.B. Abstinenz, Rückfall, Schwere der Abhängigkeit, Verlauf der komorbiden Störungen, neuropsychologische Regeneration) analysiert werden.

MULTICENTRISCHE UMSETZUNG DES ALITA-KONZEPTE AUF FRANCHISE-BASIS

Nach monocentrischer Bewährung und sorgfältiger wissenschaftlicher Evaluation, untermauert durch zahlreiche, auch internationale Publikationen, sind die Anfragen bezüglich des ALITA-Konzeptes aus dem gesamten deutschsprachigen Raum zahlreich. Franchising, ein aus der Wirtschaft entlehntes Vorgehen, bietet sich als ein idealer Rahmen für die Übertragung von ALITA in die multicentrische Überprüfung und später in die klinische Praxis an (Abbildung 10).

Abb. 10:



Beim Franchising bildet ein Verbund von Anbietern ein Franchise-System, in dem der Franchise-Geber die Planung, Durchführung und Kontrolle übernimmt. Die Franchise-Nehmer agieren zwar als selbstständige Personen, vertreiben aber Produkte und Dienstleistungen unter der Anleitung des Franchise-Gebers und unter dem Systemnamen. Der Franchise-Geber entwickelt ein komplettes Konzept - einschließlich Markeneintragung, Werbung, Schulungen, Raumgestaltung und öffentliche Kommunikation -, und die Franchise-Nehmer setzen dieses vor Ort um und entrichten zur Aufrechterhaltung des Systems eine Franchise-Gebühr. Bei der Übertragung des Franchise-Prinzips auf das Gesundheitswesen tritt Marketing in den Hintergrund. Es wird Kostendeckung zur Finanzierung der Qualitätskontrolle angestrebt, jedoch kein Gewinn. Vor allem geht es um den strukturierten Rahmen des Franchising, der die Gewähr dafür bietet, dass ein wissenschaftlich überprüftes Konzept programmgetreu in die klinische Praxis übernommen und fortlaufend qualitäts- und erfolgskontrolliert werden kann (Abbildung 11).

Abb. 11:

Eine wissenschaftliche Idee, die zu einer Umsetzung in ein Therapiekonzept führt, sollte nach modellhafter (in der Regel monocentrischer) Ersterprobungsphase und Evaluation in die Multicenterüberprüfung übergehen. Mit dem Eintreten in die multicentrische Überprüfungsphase beginnt der Schritt ins Franchising, zunächst für eine Probezeit von beispielsweise drei bis fünf Jahren. Hält das Therapiekonzept dieser Überprüfung stand, so kann als nächster Schritt, unter Schutz und Kontrolle des Franchise-Prinzips, ein breiter Einsatz in der (Regel-)Versorgung stattfinden (Expansion). Nach sorgfältiger Datenakkumulation (Transparenz durch Franchising) kann dann nach angemessenem zeitlichen Abstand (zum Beispiel 5-10 Jahre) eine erneute wissenschaftliche Überprüfung des Therapiekonzeptes erfolgen. Auf diese Weise werden für die Kostenträger Qualität und Erfolg zur Grundlage der Erstattungsfähigkeit von Therapien. Derzeit stehen wir in intensiven Verhandlungen mit interessierten Behandlungszentren in verschiedenen deutschen Städten, um die Umsetzung des Multicenter-Projektes voranzutreiben. Die Anwendung des Franchising im Gesundheitswesen, die mit dem Prototyp-Projekt ALITA erstmals erprobt werden könnte, stellt einen wichtigen innovativen Ansatz von großer allgemeiner sozialpolitischer Bedeutung dar. Nach unserer Vision wird sich dieses Verfahren nicht nur zur fortlaufenden Qualitäts- und Erfolgskontrolle im Gesundheitswesen durchsetzen, sondern auch Ressourcen mobilisieren, die gewissermaßen über Rücklauf zum Initiator des Verfahrens (Franchise-Geber) die wissenschaftliche Weiterentwicklung und versorgungsorientierte Anwendungsforschung mitfinanzieren können.



Relevante Publikationen

1. Krampe H, Ehrenreich H: *Supervised Disulfiram as Adjunct to Psychotherapy in Alcoholism Treatment*. Curr Pharm Des. [Epub ahead of print] (2010).
2. Krampe H., Stawicki S., Ribbe K., Wagner T., Bartels C., Kroener-Herwig B., Ehrenreich H. *Development of an outcome prediction measure for alcoholism therapy by multimodal monitoring of treatment processes*. J Psychiatr Res. 43, 30-47 (2008).
3. Krampe H., Stawicki S., Hoehe M.R., Ehrenreich H.: *Outpatient Long-term Intensive Therapy for Alcoholics (OLITA): a successful biopsychosocial approach to the treatment of alcoholism* Dialogues Clin Neurosci. 9, 399-412 (2007).
4. Bartels, C., Kunert, H-J., Stawicki, S., Kröner-Herwig, B., Ehrenreich, H., Krampe, H.: *Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored longterm abstinence* Alcohol and Alcoholism 42 (2): 92-102, (2007).
5. Hasselblatt, M., Krampe, H., Jacobs, S., Sindram, H., Armstrong, V.W., Hecker, M., Ehrenreich H.: *Arginine challenge unravels persistent disturbances of urea cycle and gluconeogenesis in abstinent alcoholics*. Alcohol and Alcoholism 4: 372-378, (2006).
6. Krampe, H., Wagner, T., Stawicki, S., Bartels, C., Aust, C., Kröner-Herwig, B., Kufner, H. and H. Ehrenreich: *Personality Disorder and Chronicity of Addiction as Independent Outcome Predictors in Alcoholism Treatment*. Psychiatric Services 57: 708-712, (2006).
7. Krampe H, Stawicki S, Wagner T, Bartels C, Aust C, Ruther E, Poser W, Ehrenreich H.: *Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome*. Alcohol Clin Exp Res. 30: 86-95, (2006).
8. Wagner, T., Krampe, H., Stawicki, S., Reinhold, J., Jahn, H., Mahlke, K., Barth, U., Sieg, S. Maul, O., Galwas, C., Aust, C., Kröner-Herwig, B., Brunner, E., Poser, W., Henn, F., Ruther, E. Ehrenreich, H.: *Substantial decrease of psychiatric comorbidity in chronic alcoholics upon integrated outpatient treatment - results of a prospective study*. Journal of Psychiatric Research, 38 619-635, (2004).

9. Spies, C.D., Von Dossow, V., Eggers, V., Jetschmann, G., El-Hilali, R., Egert, J., Fischer, M., Schroder, T., Hoflich, C., Sinha, P., Paschen, C., Mirsalim, P., Brunsch, R., Hopf, J., Marks, C., Wernecke, K.D., Pragst, F., Ehrenreich, H., Muller, C., Tonnesen, H., Oelkers, W., Rohde, W., Stein, C., Kox, W.J.: *Altered Cell-mediated Immunity and Increased Postoperative Infection Rate in Long-term Alcoholic Patients.* Anesthesiology, 100: 1088-1100, (2004).
10. Jahn, H., Döring, W., Krampe, H., Sieg, S., Werner, C., Poser, W., Brunner, E., Ehrenreich, H.: *Preserved vasopressin response to osmostimulation despite lowered basal vasopressin levels in long-term abstinent alcoholics.* Alcoholism Clinical & Experimental Research, 28: 1925-30, (2004).
11. Krampe, H., Wagner, T., Küfner, H., Jahn, H., Stawicki, S., Reinhold, J., Timmer, W., Kröner-Herwig, B., Ehrenreich, H.: *Therapist Rotation - A new element in the outpatient treatment of alcoholism.* Substance Use & Misuse, 39: 135-178, (2004).
12. Ehrenreich, H., Krampe, H.: *Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? Not to forget about disulfiram's psychological effects.* Addiction, 99: 26-27, (2004).
13. Döring, W., Herzenstiel, M.-N., Krampe, H., Jahn, H., Pralle, L., Sieg, S., Wegerle, E., Poser W., Ehrenreich, H.: *Persistent Alterations of Vasopressin and N-Terminal Proatria NatiureticPeptide Plasma Levels in Long-Term Abstinent Alcoholics.* Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27: 849-861, (2003).
14. Hasselblatt, M., Krieg-Hartig, C., Hufner, M., Halaris, A., Ehrenreich, H.: *Persisten Disturbance of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Abstinent Alcoholic Men.* Alcohol & Alcoholism, 38: 239-242, (2003).
15. Hornecker, E., Muus, T., Ehrenreich, H., Mausberg, RF.: *A pilot study on the oral conditions of severely alcohol addicted persons.* Journal of Contemporary Dental Practice, 4: 51-9, (2003).
16. Haber, H., Jahn, H., Ehrenreich, H., Melzig, M.F: *Assay of salsolinol in peripheral blood mononuclear cells of alcoholics and healthy subjects by gas chromatography-mass spectrometry* Addiction Biology, 7: 403-407, (2002).
17. Schneider, U., Altmann, A., Baumann, M., Bernzen, J., Bertz, B., Bimber, U., Broese, T., Brooks, A., Burtscheidt, W., Cimander, K.F., Degkwitz, P., Driessen, M., Ehrenreich, H., Fischbach, E., Folkerts, H., Frank, H., Gurth, D., Havemann-Reinecke, U., Heber, W., Heuer, J., Hingsammer, A., Jacobs, S., Krampe, H., Lange, W., Lay, T., Leimbach, M., Lemke, M.R., Leweke, M., Mangholz, A., Massing, W., Meyenberg, R., Porzig, J., Quattert, T., Redner, C., Ritzel G., Rollnik, J.D., Sauvageoll, R., Schläfke, D., Schmid, G., Schröder, H., Schwichtenberg, U., Schwoon, D., Seifert, J., Sickelmann, I., Sieveking, C.F., Spiess, C., Stiegemann, H.H., Stracke, R., Straetgen, H.D., Subkowski, P., Thomasius, R., Tretzel, H., Verner, L.J., Vitens, J., Wagner, T., Weirich, S., Weiss, I., Wendorff, T., Wetterling, T., Wiese, B., Wittfoot, J.: *Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: The first multicentre study in Germany.* Alcohol & Alcoholism, 36: 219-223, (2001).
18. Hasselblatt, M., Martin, F., Maul, O., Kernbach-Wighton, G., Ehrenreich, H.: *Persisten macrocytosis in longterm abstinent alcoholics.* JAMA, 286: 2946, (2001).
19. Hüttner, E., Matthies, U., Nikolova, T., Ehrenreich, H.: *A follow-up study on chromosoma aberrations in lymphocytes of alcoholics during early, medium, and long-term abstinence* Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 23: 344-348, (1999).
20. Schmitt, M., Gleiter, C.H., Nichol, J.L., Pralle, L., Hasselblatt, M., Poser, W., Ehrenreich, H.: *Haematological abnormalities in early abstinent alcoholics are closely associated with alterations in thrombopoietin and erythropoietin serum profiles.* Thrombosis and Haemostasis, 82: 1422-1427 (1999).
21. Ehrenreich, H., Mangolz, A., Schmitt, M., Lieder, P., Völkel, W., Rütger, E., Poser, W.: *OLITA - an alternative in the treatment of therapy-resistant chronic alcoholics. First evaluation of a new approach.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 247: 51-54, (1997).
22. Ehrenreich, H., Schuck, J., Stender, N., Pilz, J., Gefeller, O., Schilling, L., Poser, W., Kaw S.: *Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic corticotropin releasing factor in alcoholics during early and medium term abstinence.* Alcoholism, Clinical and Experimenta Research, 21: 1285-1293, (1997).

23. Ehrenreich, H., tom Dieck, K., Gefeller, O., Kaw, S., Schilling, L., Poser, W., R  ther, E. *Sustained elevation of vasopressin plasma levels in healthy young men, but not in abstinent alcoholics, upon expectation of novelty.* Psychoneuroendocrinology, 22: 13-24, (1997).
-

