

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

**Der Einfluss der steroidgestützten Therapie der
Opiatabhängigkeit auf das Craving –
Einzelfalldarstellungen der klinischen Pilotstudie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Melanie Kerstin Henes, geb. Sauermann
aus
Bühl

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Mundle

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Batra

gewidmet meinem Sohn Leon Tim

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 Sucht als Krankheit.....	4
1.2 Bisherige Ansätze einer Suchttherapie.....	5
1.3 Craving, das Verlangen nach der Droge.....	10
1.4 Das Reward-System und das Suchtgedächtnis.....	12
1.5 Entwicklung einer Suchterkrankung im Tiermodell	14
1.6 Kausale Therapie einer Opiatsucht	16
1.7 Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Opioide	16
1.8 Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Glukokortikoide	18
1.8.1 Allgemeine Wirkungen und Nebenwirkungen.....	18
1.8.2 Die Wirkung der Glucocorticoide auf das Gedächtnis	20
1.9 Zielsetzung der klinischen Studie	21
2. Material und Methodik	22
2.1 Patienten	22
2.1.1 Einschlusskriterien.....	22
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	25
2.2 Studiendesign	26
2.3 Erhebung der Daten im Untersuchungsablauf.....	28
2.3.1 Aufnahmeuntersuchung/ Screening	28
2.3.2 Baseline – Untersuchung	30
2.3.3 Visiten während der Therapiephase	30
2.3.4 Abschlussvisite nach der 3-wöchigen stationären Therapiephase .	31
2.3.5 Ambulante Nachbeobachtungsphase.....	31
2.4 Patiententagebücher.....	31
2.4.1 Erfassung des Alkoholkonsums.....	32
2.5 Statistische Methoden	32
2.6 Ethikkommission.....	32
3. Ergebnisse	33
3.1 Patienten	34
3.1.1 Erstkontakt zu Opiaten	38
3.1.2 Erstkontakt zu weiteren Suchtstoffen	39

3.1.3	Dauer des Opiatkonsums	40
3.1.4	Stationäre Entgiftungen und Therapien	41
3.1.5	Substitutionsbehandlungen und Abstinenzzeiten	43
3.2	Ergebnisse des Studienverlaufs	44
3.2.1	Nebenwirkungen der stationären Therapie.....	44
3.2.2	Art der Behandlungsbeendigung	46
3.2.3	Ergebnisse des ambulanten Studienverlaufs	47
3.2.4	Verlauf des Cravings	48
3.2.5	Katamnese nach 12 Wochen	50
3.3	Einzelfalldarstellungen.....	52
3.3.1	Falldarstellung 1: Herr D.....	52
3.3.2	Falldarstellung 2: Herr A.....	57
3.3.3	Falldarstellung 3: Frau K.	62
3.3.4	Falldarstellung 4: Herr W.....	67
4.	Diskussion	72
4.1	Zielsetzung der Untersuchung.....	72
4.2	Stichprobenmerkmale.....	72
4.2.1	Alter	72
4.2.2	Geschlechtsunterschiede	73
4.2.3	Familienstand und Wohnsituation.....	73
4.2.4	Schulabschluss und Erwerbstätigkeit	74
4.2.5	Alter bei Erstabhängigkeit.....	74
4.2.6	Drogenkarriere und Behandlungserfahrung	75
4.3	Bewertung der unerwünschten Nebenwirkungen	75
4.4	Verlaufsbeurteilung.....	76
4.4.1	Bewertung der Art der Behandlungsbeendigung.....	77
4.4.2	Bewertung des ambulanten Studienverlaufs	78
4.4.3	Bewertung des Cravings	78
4.4.4	Bewertung der 12-Wochen-Katamnese.....	80
4.5	Diskussion der Einzelfalldarstellungen.....	82
4.5.1	Bewertung Fall 1: Herr D.	82
4.4.2	Bewertung Fall 2 : Herr A.	82

4.4.3	Bewertung Fall 3 : Frau K.....	83
4.4.4	Bewertung Fall 4 : Herr W.	83
4.5	Beurteilung der Ergebnisse des Tierversuchs vs. klinischer Studie.....	84
4.6	Abschlussbetrachtung	85
5.	Zusammenfassung	87
6.	Abbildungen	90
7.	Literaturverzeichnis	92

1. Einleitung

In Deutschland befanden sich im Jahr 2000 nahezu 200.000 Opiatabhängige in therapeutischer Behandlung (Augustin et al. 2004). Schätzungen über die Zahl der unbehandelten Opiatabhängigen variieren erheblich, verlässliche Zahlen gibt es dazu nicht.

Einer Studie mit 8061, zufällig ausgesuchten Personen zufolge, haben 25% der Befragten mindestens einmal im Leben eine illegale Droge eingenommen. Die Zahl derjenigen mit Opiatkonsum beläuft sich auf ca. 3% (Kraus et al. 2005). Bei den abhängigen Patienten, die von der ambulanten Suchtkrankenhilfe 2001 erfasst wurden, war die zweithäufigste Diagnose in den alten Bundesländern nach der Alkohol-, die Opiatabhängigkeit (Welsch 2002). Dies zeigt, dass die Opiatsucht eine weiterhin ernstzunehmende Erkrankung unserer Gesellschaft darstellt.

Bisherige Behandlungsansätze der Abhängigkeit, und somit auch der Opiatabhängigkeit, bestehen in einer Entgiftungs- und Entwöhnungstherapie mit dem Ziel einer lebenslangen Abstinenz (Wetterling et al. 1997). In der ersten Phase entgiftet der Patient körperlich und in der Anschlussstherapie soll eine psychosoziale Konsolidierung sowie eine Rückfallprophylaxe erlernt werden. Den bisherigen Therapieansätzen gemeinsam ist, dass es sich um keine Heilung der Suchterkrankung im eigentlichen Sinne handelt. So ist der Patient nach Abschluss seiner Behandlung nicht geheilt, sondern hat lediglich gelernt mit seinem Drogenverlangen, dem Craving, umzugehen, ohne rückfällig zu werden.

Die Notwendigkeit einer andauernden Abstinenz zeigt sich besonders, wenn man die Comorbiditäten einer Drogensucht betrachtet.

Die hohen Zahlen der durch die Abhängigkeit verursachten Folgeerkrankungen wie Hepatitis, HIV etc., die vielfältigen sozialen Komplikationen, wie z.B. Körperverletzung im Rausch, Beschaffungskriminalität und die erheblichen volkswirtschaftlichen Folgekosten (Arbeitsausfall, Krankschreibung, Arbeitslosigkeit, Sozialhilfe, etc.) stellen zusätzliche Probleme einer Opiatsucht dar. Somit stellt neben forensischen Problemen auch die häufig auftretende

gesundheitliche und soziale Verelendung ein großes Problem dar (Nickels, 1999). Diese drängt den Drogenabhängigen an den Rand der Gesellschaft und erschwert so eine Wiedereingliederung nach erfolgreicher Abstinenzbehandlung.

Ein weiteres Anzeichen für die bislang unzureichende Behandlung zeigt sich in den hohen Abbruchquoten stationärer Behandlungen, welche bei Opiatabhängigen im Jahr 2000 bei 65% lagen (Welsch, 2001).

Dass eine lebenslange Abstinenz für Abhängige von großer Bedeutung ist, wird daran deutlich, dass ein erneuter kontrollierter Gebrauch des Suchtmittels nicht mehr möglich ist.

Dieser Kontrollverlust wird als eines der Kernsymptome der Sucht bezeichnet, das heißt der Suchterkrankte kann seinen Drogenkonsum nicht mehr kontrollieren und passt so nicht seinen Konsum den Tagesbegebenheiten an, sondern sein Tagesablauf steht ganz im Zeichen der Sucht. Dieser Kontrollverlust ist, nachdem er eingetreten ist, kaum noch reversibel (Sobell et al., 1993).

Bei der Opiatsucht bleibt ein zwanghaft gesteigertes Bedürfnis nach der Droge oft ein Leben lang erhalten. Auch Wochen nach einer Entgiftungsbehandlung, wenn schon alle körperlichen Entzugerscheinungen abgeklungen sind, ist die Gier nach der Droge vorhanden und kann so immer wieder zu einem Rückfall führen. Diese als „Craving“ bezeichnete Drogengier begleitet den Suchtkranken ein Leben lang.

Neuere Studien gehen davon aus, dass sich während einer sensitiven Periode ein Suchtgedächtnis ausbildet, in welchem die Abfolge Drogenverlangen (Craving) – Drogenbeschaffung – Drogeneinnahme und belohnendem Effekt gespeichert wird (Wolffgramm 2003). Dieses Suchtgedächtnis bleibt auch nach langer Zeit der Abstinenz erhalten und führt so, nach einem erneuten Substanzkonsum, zu dem oben genannten Kontrollverlust.

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass ein „kurativer“ Ansatz in der Therapie der Opiatsucht, einerseits die zwanghaft gesteigerte Gier nach der Droge - das Craving - beseitigen müsste, und zum anderen eine Umprägung des Suchtgedächtnisses erreichen sollte, um so eine wirksame

Rückfallprophylaxe zu ermöglichen. Der in der folgenden Studie untersuchte Behandlungsansatz greift die Reduktion des Cravings und eine Umprägung des Suchtgedächtnisses mittels Pharmakotherapie als neue „kurative“ Therapie einer Opiatsucht auf. Somit wird in dieser ersten klinischen Studie die pharmakotherapeutische Behandlung auf Wirkung, und vor allem auch auf unerwünschte Nebenwirkungen, untersucht.

1.1 Sucht als Krankheit

Wie oben schon erwähnt stellt die Suchterkrankung und insbesondere die Opiatabhängigkeit ein immer noch ernstzunehmendes Problem unserer Gesellschaft dar, vor allem auch aufgrund der Comorbiditäten und der gesellschaftlichen Verelendung (Nickels 1999).

Als Gründe für den Einstieg in den Drogenkonsum geben fast 70% „Neugier“ als Begründung für den Beginn ihres Konsums illegaler Drogen an. An zweiter Stelle werden „Geselligkeit“ (33,7%) und „andere Wahrnehmung“ (29%) geäußert. Gründe wie „mit Problemen besser klar kommen“, „nicht anders können“ und „großes Verlangen danach“, die auf eine Missbrauchs- und Abhängigkeitsproblematik schließen lassen, werden nur von jeweils 2-5% der Drogenerfahrenen angegeben, von Männern deutlich häufiger als von Frauen (Kraus et al., 1998). Dies spiegelt die Tatsache wider, dass nicht alle Personen, die Erfahrung mit Drogen gemacht haben, später auch tatsächlich süchtig werden.

Sucht kann als eine multifaktoriell bedingte Erkrankung angesehen werden und zeigt als eines der zentralen Symptome das zwanghaft gesteigerte Verlangen nach der Droge.

Dieses Craving wird auch nach langer abstinenzorientierter Therapie nicht, oder nur teilweise, beeinflusst. So kann dieses Verlangen nach jahrelanger Drogenabstinenz wieder aufkeimen und einen Rückfall auslösen (Soyka et al., 1999). Diese Tatsache wird auch an den hohen Rückfallquoten ersichtlich. Craving wird von vielen Abhängigen als ein wesentlicher Grund für Rückfälle bzw. für die Unfähigkeit zur Abstinenz angegeben (Wettereling et al., 1996).

Abhängigkeit äußert sich bei jedem Patienten anders, so dass eine Definition dieser multifaktoriellen Erkrankung mehrere Faktoren berücksichtigen muss. Die Definition einer Abhängigkeit nach ICD 10 setzt sich aus 6 Kriterien zusammen (Dilling et al. 1999). Von diesen müssen mindestens drei einen Monat lang bestanden haben oder, falls sie eine kürzere Zeit zusammen aufgetreten sind, innerhalb von zwölf Monaten wiederholt bestanden haben. Berücksichtigt werden das Verlangen nach der Droge, die verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch und das körperliche Entzugssyndrom bei Absetzen

oder Reduktion der Droge. Des Weiteren erfasst werden Toleranzentwicklung gegenüber den Substanzeffekten, die Einengung auf den Drogenkonsum und der anhaltende Konsum der Substanz trotz der als eindeutig erkennbaren schädlichen Folgen, die der Konsum mit sich bringt.

1.2 Bisherige Ansätze einer Suchttherapie

Bisher besteht die Therapie sowohl der Alkohol- als auch der Drogensucht in einer körperlichen Entgiftungsbehandlung. Diese kann, wenn sich die Patienten in ihrer Problematik, mit ihrer Abhängigkeit und den medizinischen, psychischen und sozialen Folgeproblemen ernst genommen und akzeptiert fühlen, als idealer Ansatzpunkt für psychotherapeutische Interventionen angesehen werden (Mann et al., 1995). Im Anschluss daran folgt eine ambulant oder stationär durchgeführte Entwöhnungstherapie. Das Ziel dieser Behandlungsansätze ist die vorherige Entgiftung von der Substanz und ihren Wirkungen und anschließender Stabilisierung des Patienten, der lernt, ohne die Substanz leben zu können. Weiteres Ziel der Therapien ist die Resozialisierung und eine Rückfallprophylaxe. Es werden Strategien erarbeitet, die zum einen dem Patienten helfen sollen mit dem dennoch vorhandenen Craving umzugehen, zum anderen auch einen Rückfall bewältigen zu können.

Die hohen Rückfallquoten, insbesondere bei drogenabhängigen Patienten, zeigen die Notwendigkeit neuer Behandlungsansätze auf. Eine „kausale“ Therapie der Suchterkrankung, die bis heute nicht existiert, wäre wünschenswert.

In den letzten Jahren gewinnen auch vermehrt pharmakotherapeutische Behandlungen an Bedeutung, welche mit einer Verhaltens- oder Psychotherapie kombiniert werden können. Da es sich bei dem hier untersuchten Therapiekonzept auch um eine pharmakotherapeutische Behandlung handelt, werden im Folgenden die drei Hauptansätze der heutigen medikamentösen Therapieformen dargestellt.

➤ **Substitutionsbehandlung:**

Bei einer Substitutionsbehandlung nimmt der Süchtige anstelle der Droge eine pharmakodynamisch gleichartige Substitutionssubstanz ein, die folgende grundlegende Anforderungen erfüllen muss:

- ✓ Sie darf selbst nicht toxisch sein, insbesondere nicht in der Langzeitapplikation.
- ✓ Sie darf keine relevante psychotrope Wirkung (Drogeneffekt) besitzen.
- ✓ Sie muss im klinischen Alltag praktikabel sein.
- ✓ Sie muss den Substanzhunger stillen und somit den Patienten vom weiteren Konsum der eigentlichen Droge abhalten.

Methadon und Levomethadon erfüllen in fast idealer Weise diese Voraussetzungen (Finkbeiner et al., 1996) und dies erklärt, weshalb Methadon in der klassischen Drogentherapie seit langem eine etablierte Stellung inne hat (Siegel, 1996).

Die Substitutionsbehandlung stellt keine abstinenzorientierte Therapie dar. Das Craving nach der Originaldroge bleibt, sowohl während der Substitutionsbehandlung, als auch nach Absetzen erhalten, was durch häufigen Beikonsum deutlich wird. So waren 1999 33% der Urinkontrollen bei Methadonsubstituierten einer Studie positiv auf Opiate, 22% auf Kokain und 24% auf Benzodiazepine (Ortner et al., 2001).

Das Ziel dieses Ansatzes besteht in einer sozialen Reintegration des Süchtigen, einer Reduktion der Kriminalität und einer Vermeidung der durch Drogenkonsum verursachten Infektionskrankheiten wie Hepatitis und HIV. Es hat sich gezeigt, dass die Mortalität bei injizierenden Heroinabhängigen 69fach höher ist als in der Normalbevölkerung (Poser et al., 1995).

Die Substitution bietet einen ersten Schritt in Richtung sozialer Wiedereingliederung für Drogenabhängige, die zuvor als Kriminelle am Rande der Gesellschaft lebten (Loimer, 1992).

Ein großes Problem der Substitutionstherapie jedoch stellt, neben dem Beikonsum, die Injektion von Methadon-Trinklösungen, die nicht zur parenteralen Applikation bestimmt und geeignet sind, dar. So gaben von 134 befragten Patienten 43% an Methadon-Trinklösungen intravenös verabreicht zu

haben. Nach dem Grund für die Injektion befragt, gaben die meisten Patienten einen rascheren und intensiveren Effekt des i.v. verabreichten Methadons an, sowie die Sucht nach der Injektion oder der Spritze an sich (Waldvogel et al., 1999).

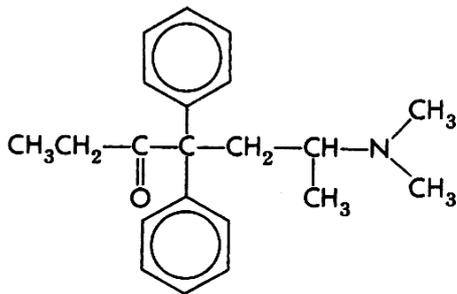


Abbildung 1: Struktur von Methadon (aus Goodman and Gilman`s, 1996)

➤ **Anti- Reward- Pharmakotherapie:**

„Reward“ wird oft ähnlich definiert wie eine positiven Tönung, Vergnügen oder positiver Affekt. Die Abfolge der positiv verstärkenden Wirkungen eines Suchtmittels und der konditionierten Verknüpfung von wiederholter Exposition mit Lustgewinn kann ein zwanghaftes Verhalten hervorrufen. Selbstapplikationsversuche bei Tieren haben gezeigt, dass dopaminerge Mechanismen eine Verstärkerfunktion für motivisch angenehme Signale haben. Obgleich Opiode, Ethanol und andere Suchtstoffe in einzelnen Hirnregionen verschiedenartige Wirkungen haben, zeigten sie im mesolimbisch-mesokortikalen Dopaminsystem, dem Reward-System, weitgehend gleiche Wirkungen im Sinne einer Aktivierung (Rommelspacher, 1996). Somit kann man annehmen, dass Substanzen wie Opiode, Ethanol und andere Stoffe, die mit einer Abhängigkeitsentwicklung einhergehen, einen Belohnungseffekt im Gehirn auslösen und daher als positiver Verstärker angesehen werden können. Bei der Anti-reward-Pharmakotherapie wird durch Einnahme eines Medikamentes eine Blockade der Drogenwirkung erreicht um den Belohnungseffekt auszuschalten. Als eine Substanz, die bei Kokain- oder Amphetaminabhängigkeit eingesetzt wird, kann Isradipin angeführt werden. Isradipin, ein zur Dihydropyridinklasse gehörender Calciumkanalantagonist,

reduziert den Belohnungseffekt von Psychostimulantien wahrscheinlich indem es deren zentrale Dopaminstoffwechselwege antagonisiert (Johnson et al., 1999).

Als Anti-reward-Pharmakotherapie der Opiatsucht sei Naltrexon erwähnt. Naltrexon besetzt wie Naloxon, jedoch mit einer sehr viel höheren Wirkdauer (Wirkdauer Naloxon: 1- 4 h, Naltrexon: bis 24 h) und einer besseren Bioverfügbarkeit als Antagonist (ohne intrinsische Aktivität), die Opioidrezeptoren. Es zeigt Wirkung vor allem am μ -Rezeptor und hebt somit vor allem die Wirkung von Morphin, Heroin, Kodein und anderer morphinartiger Opiode auf. Bei einem erneuten Drogenkonsum sind die Opioidrezeptoren besetzt und die Droge kann so nicht zur Wirkung gelangen. Durch diese Behandlung wird versucht das Rückfallrisiko zu senken. Die Probleme dieser Therapie stellen zum einen die oft fehlende Compliance des Patienten dar, da er das Medikament jeden Tag einzunehmen hat und er so jeden Tag in die Praxis kommen muss oder ihm mitgegebene Tabletten bestenfalls nur teilweise eingenommen werden (Poser et al., 1996). Zum anderen besteht die Gefahr einer Intoxikation sollte der Süchtige dennoch Opiate konsumieren, da ab einem genügend hohen Opiatspiegel das Naltrexon vom Rezeptor verdrängt wird und es somit zu Konzentrationen kommen kann, die eine lebensbedrohliche Situation darstellen. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass es unter einer Naltrexonlangzeitbehandlung zu einer Up-Regulation kommt, das heißt die Dichte der μ -Opioidrezeptoren in bestimmten Regionen des ZNS nimmt zu (Marley et al. 1995). Diese Tatsache wird als Erklärung für die Überempfindlichkeit nach langdauernder Naltrexonbehandlung herangezogen. Aus diesen Gründen ergaben sich für Naltrexon lediglich beschränkte Indikationen:

- Zur Überbrückung weniger Tage zwischen einer Entgiftung und einer Langzeittherapie
- Beginnende Opiatabhängigkeit
- Günstige soziale Bedingungen
- Nach Entlassung aus einer Langzeittherapie

Eine weitere Option für die Naltrexonbehandlung stellt die subkutane Implantation von Naltrexon dar, welche zu einer sechswöchigen Rezeptorblockade führt. Einer Studie von Gözl et al (2000) zufolge wurden 108 Opiatabhängige, denen vorher mehrfach keine erfolgreiche Abstinenzbehandlung gelungen war, Naltrexon-induziert unter Narkose entzogen. Eine Rückfallprophylaxe wurde anfangs mit Naltrexon oral durchgeführt und aufgrund mangelnder Adhärenz später auf eine subkutane Injektion von Naltrexon umgestellt. Es zeigte sich zum Katamnesezeitraum eine Abstinenz von 66% bei denjenigen Patienten, die Naltrexon subkutan erhalten hatten, versus 37% bei denen mit oraler Naltrexonrückfallprophylaxe (Gözl et al. 2000). Somit erscheint die subkutane anti-reward-Pharmakotherapie mittels Naltrexon eine weitere gute Option für eine effiziente Rückfallprophylaxe zu sein. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass eine Naltrexonbehandlung besonders wirksam ist, wenn sie im Rahmen eines Gesamtkonzepts, das heißt Naltrexoneinnahme kombiniert mit einer Psychotherapie, verabreicht wird (Poser et al., 1996; Gözl et al., 2000)

➤ **Anti- Craving- Pharmakotherapie:**

Eine Suchterkrankung ist prinzipiell immer ein multifaktorielles Phänomen, das sowohl psychologische und soziale, als auch neurophysiologische Aspekte einschließt. Dabei können Medikamente zur Aufrechterhaltung der Abstinenz nach einem Entzug im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzepts, adjuvant zu psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen, Anwendung finden. Anti-Craving-Substanzen dämpfen das pathologisch gesteigerte Substanzverlangen. Mit Acamprosat steht bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit ein Arzneimittel zur Verfügung, welches für eine solche adjuvante Anti-Craving-Therapie zugelassen ist (Rychlik et al., 2001). Studien mit Alkoholabhängigen haben gezeigt, dass Patienten, die mit Acamprosat behandelt wurden höhere Abstinenzraten, verlängerte trinkfreie Intervalle, geringere kumulierte Trinkmengen, eine bessere Compliance und niedrigere „Drop-out“-Raten aufwiesen, als die mit Placebo Therapierten (Pelc et al. 1992; Sass et al. 1993).

In letzter Zeit wurden in verschiedenen europäischen Ländern (Acamprosat) und in den USA (Naltrexon) Anti-Craving-Substanzen zur Rückfallprophylaxe bei entwöhnten Alkoholabhängigen zugelassen. Acamprosat, das Ca^{2+} -Salz von N-Acetylhomotaurin, interagiert mit der NMDA-Rezeptor vermittelten glutaminergen Neurotransmission verschiedenen Gehirnregionen und reduziert den Calciumfluss an spannungsabhängigen Kanälen. Der Opioid-Rezeptorantagonist Naltrexon interferiert am ehesten mit der alkoholinduzierten Verstärkung durch Blockade der Opioidrezeptoren (Spanagel, 1997).

Wie Spanagel et al. (2000) beschreibt, lässt sich die Wirkung der Anti-Craving-Medikamente Acamprosat und Naltrexon auch auf den Tierversuch übertragen. Diese Substanzen haben sich in europaweiten Studien als wirksam erwiesen (Rychlik et al., 2001; Putzke et al., 1996). Die Wirksamkeit von Anti-Craving-Substanzen zeigt sich an der Rezidivrate (Verringerung der Rückfallshäufigkeit) oder der Retentionsrate (Verlängerung des Abstinenzzeitraumes). Wichtig ist auch hier die Integration in ein suchttherapeutisches Gesamtkonzept (Schmidt et al., 1995).

Für die Behandlung der Opiatsucht liegen derzeit noch keine Studien über eine therapeutisch wirksame Anti-Craving-Therapie vor. Dieser Therapieansatz ist aber gerade auch bei der Opiatabhängigkeit ein für die Zukunft wichtiger neuer Aspekt. Die nachfolgend dargestellte Studie greift diesen Behandlungsansatz auf.

1.3 Craving, das Verlangen nach der Droge

Die begriffliche Fassung des „Cravings“ ist uneinheitlich. Suchttherapeuten im englischsprachigen Raum bezeichnen mit Craving ein sehr starkes Verlangen nach einer psychotropen Substanz. Auch in der deutschen Umgangssprache gibt es mehrere Ausdrücke für den starken Wunsch nach der psychotropen Substanz, z.B. „Gier“, „Janker“ oder „Jieper“. Dabei handelt es sich beim Craving um ein psychisches Phänomen, das durch die subjektiven Angaben des Betroffenen erfassbar wird. Neben diesem umgangssprachlichen Gebrauch gibt es eine Reihe verschiedener wissenschaftlicher Versuche der Definitionen

des Cravingbegriffes, die mit verschiedenen konzeptuellen Vorstellungen verbunden sind. Dabei stehen entweder physiologische oder psychologische Aspekte im Vordergrund (Wetterling et al., 1996).

Craving wird nach ICD-10 als starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren, definiert (Dilling et al., 1999). Man unterscheidet vielfach zwischen dem physiologisch determinierten und dem symbolischen bzw. psychischen Craving. Ersteres ergibt sich nach dem Absetzen einer abhängigkeiterzeugenden Substanz und ist somit Symptom eines beginnenden körperlichen Entzugssyndroms. Das biologische Craving besteht darin, unangenehme körperliche Entzugserscheinungen zu vermeiden, indem einem vorgeschalteten Bedürfnis nach Alkohol oder Opiaten nachgegeben wird. Die psychophysiologische Entzugssymptomatik hat als aversiver Stimulus eine direkt strafende Funktion, und die, mit der Einnahme der Droge verbundene Beseitigung des unangenehmen Entzugszustandes, stellt eine negative Verstärkung des Suchtverhaltens dar. (Wetterling et al., 1996). Das Verlangen nach der Substanz wird auch als psychische Entzugssymptomatik (John et al., 1992) oder als Bestandteil eines protrahierten Entzugssyndroms gewertet (Scholz, 1988). Suchtpatienten verspüren dieses schwer zu kontrollierende Verlangen häufig auf einen Schlüsselreiz, der dann auch ein stereotyp ablaufendes Verhalten auslöst. Craving wird aus diesem Grunde oft auch unbewusst erlebt (Soyka et al., 1999).

In der angelsächsischen Literatur werden messbare vegetative Parameter, wie z.B. Herzfrequenzanstieg und Hypersalivation, als physiologische Zeichen für das Craving angesehen (McCusker et al., 1991).

Viele Autoren sind der Auffassung, dass Craving vorwiegend im frühen Entzug auftritt (Kozlowski et al., 1987). Gerade aufgrund dieser Tatsache kommen Fragen auf z.B.:

- ob Craving einem Rückfall vorausgeht,
- ob Craving eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Rückfallrisikos hat,
- ob Craving therapeutisch beeinflusst werden kann,
- ob es physiologische Korrelate für das Craving gibt.

Verschiedene Studien zeigten, dass ein ausgeprägtes Craving in der frühen Abstinenz einen Risikofaktor für einen frühen Rückfall darstellt (Podschus et al., 1995). Die vorliegende Arbeit untersucht unter anderem den Einfluss der „kausalen“ Therapie auf den Verlauf des Cravings. Ziel war eine Reduktion bzw. Extinktion des Cravings. Außerdem wird an Einzelfalldarstellungen Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Drogengier und Zeitpunkt des Rückfalls näher beleuchtet.

Um das Craving, das unwiderstehliche Verlangen nach der Substanz, vergleichbar machen zu können, haben Mundle und Dengler 1999 eine dreiteilige Skala definiert (siehe Tabelle 5). Auf einer Skala von null bis 100, wobei null für „nicht vorhanden“ und 100 für „sehr stark“ steht, konnte der Patient ankreuzen, wie stark sein jeweiliges Verlangen war. Erfasst wurden zum einen das durchschnittliche Verlangen nach der Droge, zum anderen das stärkste Verlangen und die Häufigkeit der Drogengier, jeweils bezogen auf die letzten sieben Tage.

1.4 Das Reward-System und das Suchtgedächtnis

Reward-System

Die Versuche von Olds zeigten, dass elektrische Stimulation bestimmter Hirnareale angenehme Empfindungen auslöst (Olds et al., 1954). Dies führte im weiteren Verlauf zur Postulierung eines zerebralen Belohnungssystems, dem Reward-System. Das limbische Belohnungssystem stellt nicht nur den Wirkungsort klassischer Suchtmittel dar, sondern spielt auch bei physiologischen, mit Befriedigung verknüpften Körperfunktionen wie Essen, Trinken, Sexualverhalten eine entscheidende Rolle (Herz, 1995).

In tierexperimentellen Untersuchungen wird dann von einem belohnenden Stimulus gesprochen, wenn dessen Applikation die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein Tier ein bestimmtes Verhalten wiederholt. Die Abfolge der positiv verstärkenden Wirkungen eines Suchtmittels und der konditionierten Verknüpfung von wiederholter Exposition mit Lustgewinn kann ein zwanghaftes Verhalten hervorrufen. Selbstapplikationsversuche, die eine unmittelbare Verabfolgung der Substanzen in umschriebene Kerngebiete darstellen sowie

Konditionierungsversuche nach Läsionen in bestimmten Hirnbereichen zeigen, dass die Zellkörper des Wohlbefindlichkeitssystems in die ventrale Haube, (ventrales Tegmentum, VTA) und nach kranial in den Nukleus accumbens, den präfrontalen Kortex und weitere Hirnareale projizieren. Anatomisch wird dieser Trakt als mesokortikolimbisches System bezeichnet. Diese A₁₀-Neurone sind dopaminerg (Herz et al. 1995).

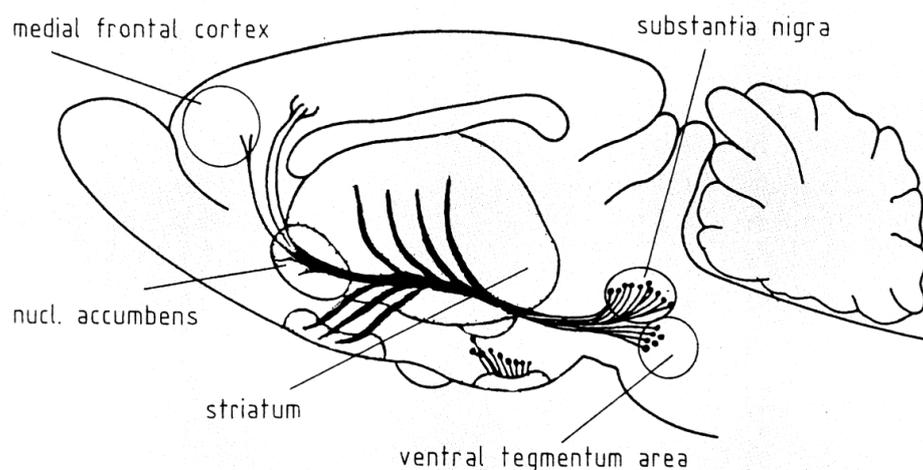


Abbildung 2: Das Reward-System (Herz et al. 1995)

Allgemein kann die Wirkung dopaminergere Mechanismen als aktivierend auf die Psychomotorik, und außerdem als internes Belohnungssignal beschrieben werden. Letzteres bedeutet, dass dopaminerge Mechanismen eine Verstärkerfunktion für motivisch angenehme Signale haben. Obgleich Opiode, Ethanol und andere Suchtstoffe in einzelnen Hirnregionen verschiedenartige Wirkungen haben, zeigten sie im mesolimbisch- mesokortikalen Dopaminsystem weitgehend gleiche Wirkungen im Sinne einer Aktivierung (Rommelspacher, 1996).

Suchtgedächtnis

In den letzten Jahren durchgeführte Studien führten zu der Annahme, dass sich bei Abhängigen während einer zeitlich begrenzten sensitiven Periode ein praktisch nicht lösbares Suchtgedächtnis (Heyne et al., 1996, Heyne et al., 1998, Heyne et al. 2000) ausbildet, in welchem die zwanghafte Abfolge von

Drogenverlangen (Craving) – Drogenbeschaffung – Drogeneinnahme und belohnendem Effekt gespeichert wird. Dieser Prozess ist vergleichbar der Gedächtnisbildung durch Prägung.

Im Tierversuch konnten lediglich die Ratten, die zuvor eine sensitive Periode durchlaufen hatten, als abhängig klassifiziert werden. Diese Tiere zeigten einen lebenslangen Kontrollverlust (Heyne et al., 1998, Heyne et al. 2000) und hielten einen extrem hohen Opiatkonsum bei, selbst bei mit Bitterstoffen versetzter Opiatlösung. Sobald sich ein Suchtgedächtnis entwickelt hat ist keine spontane Rückkehr zu einem kontrollierten Konsum mehr möglich.

Diese Entwicklung kann mit dem biologischen Phänomen der Prägung bezeichnet werden. Prägung bezeichnet einen einmaligen, das Verhalten massiv und permanent verändernden Lernprozess, der nur während einer zeitlich begrenzten sensiblen Phase stattfinden kann.

Folgt man diesem Ansatz, so müsste das Ziel einer kausalen Therapie der Opiatsucht darin bestehen, dieses Suchtgedächtnis zu beeinflussen, also eine Rückprägung und damit die Entkopplung der Belohnungsfunktion der suchterzeugenden Substanz zu erreichen.

Dies könnte einen neuen, viel versprechenden Ansatz zur Behandlung der Drogensucht darstellen und wird in dieser klinischen Studie, basierend auf einem Tiermodell, aufgegriffen.

1.5 Entwicklung einer Suchterkrankung im Tiermodell

Tiermodelle spielen bei der Erforschung von Pathomechanismen und Entwicklung neuer Therapiestrategien eine große Rolle, da man im Tierversuch eine große Standardisierung der experimentellen Bedingungen erreichen kann. Besonders wichtig für die Aussagekraft eines Tiermodells ist die Gleichartigkeit der Erkrankung beim Menschen und beim Tier. Bei der Suchterkrankung bedeutet dies, dass die Tiere nicht nur eine körperliche Abhängigkeit zeigen, wie dies nach zwangsweiser Drogeneinnahme der Fall ist, sondern auch psychisch abhängig werden. Voraussetzung für ein solches Modell ist, dass die Tiere die freie Entscheidung zwischen Drogen- und Wasserlösungen haben. Im

Jahre 1991 wurde ein solches Modell für die Alkoholsucht (Wolffgramm et al., 1991) und später zusätzlich auch für die Opiatsucht entwickelt (Wolffgramm et al., 1995; Heyne, 1996). Das angewendete Prinzip konnte 1998 auch auf die Amphetaminsucht übertragen werden (Heyne et al., 1998). Die verwendete Methode war folgende: Die Ratten hatten für einige Wochen die freie Wahl zwischen Drogenlösungen und Wasser. In der Zeit des anfänglichen kontrollierten Konsums hing die Höhe der Substanzaufnahme von Individualfaktoren der einzelnen Ratten (Dominanz etc.) und Umgebungsfaktoren ab. Nach Wochen kontrollierten Konsums schloss sich ein unkontrollierter Substanzgebrauch an. In einem Re-Test, der nach einer halbjährigen Abstinenzphase durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass die abhängigen Ratten weiterhin die Kontrolle über ihren Konsum verloren hatten. Sie nahmen sehr hohe Drogendosen ein, selbst wenn die Lösungen mit Bitterstoffen versetzt waren (Heyne et al., 1998). Man konnte sie folglich als abhängig bezeichnen. Die Tiere zeigten vor der Drogeneinnahme eine motorische Unruhe, die man mit dem Craving, der Gier nach der Droge, vergleichen kann (Wolffgramm et al., 2000).

Zu Beginn der Experimente war keines der Tiere süchtig, erst nach mehreren Wochen kontrollierten Konsums traten ein Kontrollverlust, und damit auch eine Abhängigkeit, ein. Durch den anhaltenden Substanzgebrauch kam es zu Lernprozessen und somit zur Ausbildung von Effekten, die auch eine lange Abstinenzphase überdauern. Aufzuführen sind das Effektgedächtnis, das sich an einer Sensitivierung gegenüber Drogeneffekten zeigt, das Konsumgedächtnis, das sich in einem kontrollierten Drogenkonsum zeigt, und das Suchtgedächtnis, das sich durch einen persistierenden Kontrollverlust auszeichnet und mit Veränderungen in der strialen, dopaminergen Neurotransmission korreliert. Letzteres besteht wahrscheinlich aus zwei Komponenten: einem generellen Gedächtnis für Kontrollverlust und einem spezifischen Gedächtnis für die zuvor konsumierte, abhängigmachende Droge (Heyne et al., 2000). Sobald sich ein Suchtgedächtnis entwickelt hat ist keine spontane Rückkehr zu einem kontrollierten Konsum mehr möglich.

1.6 Kausale Therapie einer Opiatsucht

Wolffgramm (2003) ist es im Tierversuch gelungen eine Drogensucht durch einen pharmakotherapeutischen Ansatz vollständig wieder rückgängig zu machen. Mit Hilfe einer medikamentös erzeugten Rückprägung verloren die Tiere dauerhaft das Craving und es entstand erneut ein kontrollierter Konsum. Diese Rückprägung wurde durch folgende Pharmakogabe erreicht:

In Phase A, deren Dauer eine Woche betrug, erhielten die Tiere in hoher Dosis Corticosteron (ein Corticoidhormon) zur Sensibilisierung der Rückprägung. Corticosteroide sind an der Synchronisierung von Lernakten maßgeblich beteiligt.

In Phase B wird die Corticoidmedikation fortgesetzt und gleichzeitig erhält das Tier in hoher Dosis Opiate. In dieser Phase findet die eigentliche Umprägung statt. Anstelle der im Suchtgedächtnis (Heyne et al., 2000) gespeicherten Wahl-Belohnungsverknüpfung (Craving führt zu Drogeneinnahme) soll nun eine Entkopplung der Opiatzufuhr vom Einnahmewunsch erreicht werden.

In der ebenfalls einwöchigen Phase C, der Konsolidierungsphase, wird zur Verfestigung der neuen Verknüpfung die forcierte Opiatgabe weiter durchgeführt, wobei die Corticoidgabe abgesetzt wird.

Mit dem oben genannten Verfahren konnten alle behandelten Versuchstiere erfolgreich therapiert werden und auch langfristig traten keine Rückfälle auf. Es kam somit zu einer Löschung des Suchtgedächtnisses und zur Neuprägung. Alle Ratten, die keine, oder eine andere Therapie erhielten, behielten ihr Craving und zeigten weiterhin einen Kontrollverlust (Wolffgramm, 2003).

1.7 Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Opioide

Mit Opioide bezeichnet man die Gesamtheit der klassischen Opiate mit Alkaloidstruktur und die endogenen, morphinartig wirksamen Substanzen, sowie deren Derivate. Opioide binden an die unterschiedlichen Rezeptoren, je nach Affinität, unterschiedlich stark. Daraus ist die unterschiedliche klinische Wirkung abzuleiten. Morphine binden bevorzugt an die μ -Rezeptoren,

Enkephaline (endogene morphinartige Substanzen) an die δ -Rezeptoren und Dynorphine (endogene Rezeptorliganden) binden bevorzugt an χ -Rezeptoren. So lassen sich drei endogene Opioidsysteme unterscheiden, wobei sich das μ - und δ -System in ihrer Wirkung oft schwer abgrenzen lassen. Es handelt sich beim Opioidsystem um eine bidirektionale Wirkung, das heißt Liganden an μ - und δ -Rezeptoren bewirken eine Stimulation des Reward-Systems über einen Anstieg der Dopaminfreisetzung, und an χ -Rezeptoren eine Hemmung des Belohnungssystems (Herz, 1995). Codein stellt ein Alkaloid aus Opium dar, wobei es sich chemisch um Methyldorphin handelt. Es wird enteral gut resorbiert und zu einem kleinen Teil im Organismus zu Morphin demethyliert. Die analgetische Wirkung von Codein ist im Vergleich zu Morphin gering, die antitussive ist jedoch stärker ausgeprägt. Die Wirkungsdauer entspricht in etwa 6 Stunden. Codein muss als Ersatzstoff bei Süchtigen in großen Mengen eingenommen werden, da es sehr viel langsamer als das extrem hydrophobe Diamorphin (Heroin) im Gehirn anflutet. Diese rasche Anflutung soll maßgeblich für das hohe Suchtpotential von Heroin sein. Die Wirkungen und Nebenwirkungen von Codein können als morphinähnlich angesehen werden und äußern sich, zum einen in einer Lähmung des Atemzentrums, zum anderen in einer Aktivierung des Brechzentrums. Opiate wirken vor allem zu Beginn emetisch. Nach wiederholter Zufuhr von Morphin oder dessen Derivate bildet sich jedoch eine Gewöhnung gegenüber dem emetischen Effekt aus. Des Weiteren kommt es zu einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur im Darm mit der Folge der Obstipation und in den Gallengängen und dem Pankreas mit Druckanstieg und Sekretstau. Diese Tonuszunahme kann auch die Ureteren und die Harnblase betreffen und so zu einer Miktionsstörung und einem Harnverhalt führen. Eine weitere wichtige Wirkung ist die Sedierung und die Toleranzentwicklung (Lüllmann et al. 1999). Außerdem können Opioidanalgetika zu Euphorie und Abhängigkeit führen. Man könnte sagen, dass die Euphorie den oben im Detail erläuterten Belohnungseffekt darstellt, und damit bei der Prägung des Suchtgedächtnisses maßgeblich beteiligt ist. Anhand der Wirkungen und Nebenwirkungen kann auf die Entzugssymptome geschlossen werden, die in der Entgiftung als Ausgangspunkt einer

Abstinenztherapie bewältigt werden müssen.

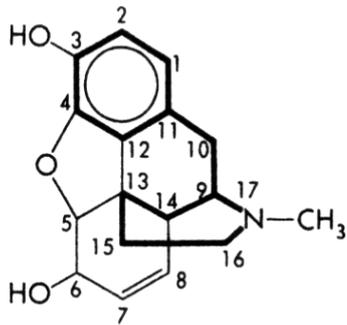


Abbildung 3: Struktur der Morphine (aus Goodman and Gilman`s, 1996)

1.8 Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Glukokortikoide

1.8.1 Allgemeine Wirkungen und Nebenwirkungen

Das endogene Glukokortikoid Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Die Biosynthese geht von Cholesterin aus, das den NNR-Zellen vorwiegend über „low-density-lipoproteins“ (LDL) durch rezeptorvermittelte Endozytose zugeführt wird. Die Cortisol-Inkretion wird durch Corticotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen angeregt. Die physiologische Inkretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, wobei ca. 80% morgens zwischen 4-8 Uhr sezerniert wird. Unter normalen Bedingungen ist ein Anteil von etwa 95% im Plasma an Transcortin und andere Plasmaeiweiße gebunden, nur der jeweils freie Teil ist biologisch wirksam. Der Abbau von Cortisol erfolgt in der Leber und anderen Geweben, wobei das Molekül hydrophil gemacht wird und so über die Niere ausgeschieden werden kann.

Allgemeine Wirkungen der Glucocorticoide: Cortisol regt in der Leber die Gluconeogenese an. In der Peripherie fördert Cortisol die Bereitstellung von Aminosäuren für die Gluconeogenese und hält so den Glukosespiegel im Blut aufrecht. In höheren Dosen als für die glucocorticoide Wirkung notwendig entfalten Glucocorticoide entzündungshemmende Wirkungen, indem sie sowohl die exsudative als auch die proliferative Phase der Entzündungsreaktion beeinflussen.

Folgende Nebenwirkungen der Glucocorticoide treten nur nach längerer Einnahme auf und entsprechen den Symptomen der endogenen Cortisolüberproduktion und somit einem iatrogenen Cushing. Als Nebenwirkung infolge der Entzündungshemmung können Infekte und Wundheilungsstörungen angeführt werden. Die verstärkte glukokortikoide Stoffwechselwirkung führt zu einer Eiweißkatabolite: Abnahme der Skelettmuskulatur mit Muskelschwäche, Osteoporose mit Frakturneigung, Wachstumshemmung bei Kindern, Hautatrophie und Striae. Durch das Überangebot an Glucose kommt es zu einer diabetischen Stoffwechsellage und durch Einschleusung in die Triglyceridsynthese zu Hypertriglyceridämie, Vollmondgesicht, Büffelnacken und Stammfettsucht. Als mineralocorticoide Nebenwirkung werden Natrium- und Wasserretention mit der Folge von Ödemen und Blutdruckanstieg, sowie Hypokaliämie genannt. Außerdem kommt es durch Hemmung von ACTH zur Nebennierenrindenatrophie. Als letztes sind die zentralnervösen Nebenwirkungen anzuführen. Die Stimmungslage ist meist erhöht und es kann zu Schlafstörungen, Unruhe und auch Euphorie kommen. Auch Psychosen und Krampfanfälle sind beschrieben worden.

Prednisolon, eine Wirkform der Glucocorticoide, hat eine mittlere Wirkdauer von 12-36 Stunden, eine relative antiphlogistische Potenz von 4 und eine relative mineralocorticoide Potenz von 0,8 (Lüllmann et al., 1999).

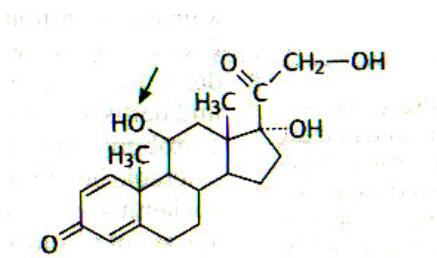


Abbildung 4: Struktur von Prednisolon

(aus Lüllmann und Mohr, 1999)

1.8.2 Die Wirkung der Glucocorticoide auf das Gedächtnis

Glucocorticoide haben einen großen Einfluss auf die Gedächtnisbildung. Sie können entweder die Gedächtnisleistung verbessern, und damit eine Festigung der erlernten Inhalte bewirken (Roosendaal, 2000), oder die Gedächtnisleistung beeinträchtigen (De Kloet et al., 1999).

Vom Körper in einer Stresssituation ausgeschüttete oder eingenommene Glucocorticoide scheinen einen dosisabhängigen Verstärkungseffekt bei der Ausbildung von Gedächtnis zu haben (Roosendaal, 2000). Diese Effekte erfolgen über eine Aktivierung von Glucocorticoidrezeptoren in verschiedenen Gehirnbereichen, wie zum Beispiel in den Corpora amygdaloidea, dem ventralem Striatum und dem frontalem Cortex (Roosendaal et al., 2001). Diese Gehirnbereiche werden auch mit der Entwicklung des Suchtgedächtnisses in Zusammenhang gebracht (Wolffgramm 2003).

Somit wären Glucocorticoide, die einen direkten Einfluss auf die Gedächtnisbildung zu haben scheinen, als Medikament zur erneuten Sensibilisierung des Gehirns und somit zur „Rückprägung“ in Erwägung zu ziehen. Der Grundgedanke ist, von außen eine neue sensible Phase in dem Teil des Gehirns, der für das Suchtgedächtnis zuständig ist, zu erzeugen. Im Anschluss daran würde mittels einer forcierten und damit der im Suchtgedächtnis abgespeicherten Reihenfolge von Craving – Drogenbeschaffung – Drogeneinnahme und Belohnungseffekt, widersprechenden Opiatgabe, eine Entkopplung dieser abgespeicherten Verknüpfung und damit Neuordnung erfolgen.

Es wäre somit eine „Löschung“ des Suchtgedächtnisses erreicht, und der Süchtige wäre „geheilt“. Therapeutisch ist eine Abstinenz weiterhin das primäre Therapieziel, da bei einmal Erkrankten eine erhöhte Gefahr des Wiederauftretens einer Abhängigkeit anzunehmen wäre, auch wenn zuvor durch die „kausale“ Therapie das Suchtgedächtnis „gelöscht“ worden ist. Ein Kontrollverlust könnte bei weiterem Konsum erneut auftreten. Diese „Löschung“ des Suchtgedächtnisses gelang Wolffgramm (2003) im Tierversuch. Es wurde nun versucht die „kausale“ Therapie, mittels der hier beschriebenen ersten

klinischen Studie, auf den Menschen zu übertragen und auf mögliche Verträglichkeit und Wirksamkeit beim Menschen zu überprüfen.

1.9 Zielsetzung der klinischen Studie

Nachdem im Tierversuch die Wirksamkeit des neuen Therapieansatzes nachgewiesen werden konnte, wurde mittels dieser Studie versucht, die Behandlung auf eine klinische Anwendung zu übertragen, in der Hoffnung einen neuen „kausalen“ Ansatz zur Behandlung der Opiatsucht entwickelt zu haben. Zu diesem Zweck wurde an der Tübinger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie 25 voruntersuchten, opiatabhängigen Patienten die dreiphasige Studienmedikation, unter stationärer Beobachtung und Dokumentation der erwünschten Wirkungen und Nebenwirkungen, verabreicht. Nach der stationären Phase folgten ambulante Nachbeobachtungstermine und eine Dreimonats-Katamnese zur Verlaufskontrolle. Es wurden Daten wie Rückfall, Art und Menge des Drogenkonsums, Craving, etc. erhoben und beurteilt.

Die Zielsetzung der klinischen Studie war eine erste Überprüfung der Durchführbarkeit der neuen Methode bezüglich der Verträglichkeit und Erfassung der Nebenwirkungen. Des Weiteren wurde nach Hinweisen auf eine mögliche Wirkung der neuen Therapie hin gesucht. Parameter für die Durchführbarkeit waren Art und Anzahl der Nebenwirkungen, sowie die Abbruchrate der Studienteilnehmer. Als Anzeichen für eine potentielle Wirkung der neuen Therapie wurden die Art der Behandlungsbeendigung, die Rückfälle bezogen auf die Dauer der Abstinenz, der Verlauf des Cravings und die Ergebnisse der 3-Monats-Katamnese untersucht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zum einen mit der Verträglichkeit und den Nebenwirkungen sowie den Hinweisen auf eine mögliche therapeutische Wirkung der Studienmedikation anhand der oben genannten Parameter. Zum anderen wird in der Arbeit der Einfluss der Therapie auf das Craving und Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen der Drogengier und der Rückfallwahrscheinlichkeit in Einzelfalldarstellungen untersucht.

2. Material und Methodik

2.1 Patienten

In die Einzelfall-Untersuchung wurden 25 Patienten einbezogen, die nach Prüfung der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgenommen wurden:

2.1.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Mentale und sprachliche Fähigkeit zur Durchführung der hier vorgesehenen Testverfahren
- Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme nach Aufklärung des Patienten
- Fester Wohnsitz
- Abgeschlossene körperliche Entgiftung
- Diagnose einer Opiatabhängigkeit nach ICD 10 und DSM IV

Die Kriterien, die zur Klärung der Abhängigkeit verwendet wurden, sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 1: Kriterien der Abhängigkeit nach ICD 10 (international classification of disease, Dilling et al., 1999)

	ICD 10: Abhängigkeitssyndrom	Trifft zu	Trifft NICHT zu
	Drei oder mehr der folgenden Kriterien müssen zusammen mindestens einen Monat lang bestanden haben. Falls sie nur eine kürzere Zeit gemeinsam aufgetreten sind, müssen sie innerhalb von zwölf Monaten wiederholt bestanden haben.		
1.	Ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren.	1	0
2.	Verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch, d.h. über Beginn, Beendigung oder die Menge des Konsums, deutlich daran, dass mehr von der Substanz konsumiert wird oder über einen längeren Zeitraum als	1	0

	geplant, und an den erfolglosen Versuchen oder dem anhaltenden Wunsch, den Substanzkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.		
3.	Ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird, mit den für die Substanz typischen Entzugssyndromen oder auch nachweisbar durch den Gebrauch derselben oder einer sehr ähnlichen Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.	1	0
4.	Toleranzentwicklung gegenüber den Substanzeffekten. Für eine Intoxikation oder um den gewünschten Effekt zu erreichen, müssen größere Mengen der Substanz konsumiert werden, oder es treten bei Konsum derselben Menge deutlich geringere Effekte auf.	1	0
5.	Einengung auf den Substanzgebrauch, deutlich an der Aufgabe oder Vernachlässigung anderer wichtiger Vergnügen oder Interessensbereiche wegen des Substanzgebrauchs; oder es wird viel Zeit darauf verwandt, die Substanz zu bekommen, zu konsumieren oder sich davon zu erholen.	1	0
6.	Anhaltender Substanzgebrauch trotz eindeutig schädlicher Folgen, deutlich an dem fortgesetzten Gebrauch, obwohl der Betreffende sich über die Art und das Ausmaß des Schadens bewusst war oder hätte bewusst sein können.	1	0

Eine andere Definition der American Psychiatric Association (1994) ist nachfolgend dargestellt. Bei DSM IV müssen sich von folgenden Kriterien in einem 12-Monatszeitraum mindestens drei manifestieren: Toleranzentwicklung, Entzugssymptome, Einnahme größerer Mengen und erfolglose Versuche den Substanzkonsum zu kontrollieren. Außerdem werden der hohe Zeitaufwand zur Beschaffung der Droge, die Aufgabe von beruflichen und Freizeitaktivitäten und die Fortführung des Substanzkonsums, trotz der Kenntnis der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Missbrauch, erfasst. Auch auf diese Kriterien hin wurden die Studienteilnehmer untersucht.

Tabelle 2: Kriterien der Abhängigkeit nach DSM IV (Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 4th edition,1994)

	DSM IV: Substanzabhängigkeit Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens drei der folgenden Kriterien manifestieren, die zu irgendeiner Zeit in dem selben 12- Monats- Zeitraum auftreten:	trifft zu	trifft NICHT Zu
1.	Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien: a) Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen, b) Deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.	1	0
2.	Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern: a) charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz b) dieselbe (oder eine sehr ähnliche) Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.	1	0
3.	Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.	1	0
4.	Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.	1	0
5.	Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen (z.B. Besuch verschiedener Ärzte oder Fahrt langer Strecken), sie zu sich zu nehmen (z.B. Kettenrauchen) oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.	1	0
6.	Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt.	1	0
7.	Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde (z.B. fortgesetzter Kokainmissbrauch trotz des Erkennens kokaininduzierter Depressionen oder trotz des Erkennens, dass sich ein Ulkus durch Alkoholkonsum verschlechtert).	1	0
	Bestimme, ob: Mit körperlicher Abhängigkeit: Vorliegen von Toleranzentwicklung oder Entzugserscheinungen (Kriterium 1 oder 2 ist erfüllt).		

Ohne körperliche Abhängigkeit: kein Vorliegen von Toleranzentwicklung oder Entzugerscheinungen (weder Kriterium 1 noch Kriterium 2 ist erfüllt).		
--	--	--

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Kontraindikationen für eine Behandlung mit Decortin H:
 - offene Tuberkulose, bereits mit Tuberkulostatika behandelte TBC
 - Manifester Diabetes mellitus
 - Aktuelle Ulkuserkrankung
 - Aktuelle Blutungsanamnese des Gastrointestinaltraktes
 - Klinisch manifeste infektiöse Erkrankungen (Virusinfektionen, bakterielle Infekte, systemische Mykosen)
- Schwere psychische Störungen (Schizophrenie, Psychosen, Depressionen, Enzephalopathie, geistige Retardierung, Schwachsinn)
- Schwere somatische Zusatzerkrankungen (Tumore, HIV- Infektion, Asthma bronchiale)
- Schwere Lebererkrankungen (dekompensierte Leberzirrhose, klinisch relevante chronische Hepatitis)
- Nierenerkrankungen (Kreatinin > 1,2 mg/dl)
- Künstliche Implantate (z.B. Herzklappen, Hüftprothesen)
- Gebrauch nicht zulässiger Begleitmedikamente
- Gesichertes Glaukom, therapierefraktäre Hypertonie
- Voraussichtlich nicht ausreichende Compliance und/oder mangelnde zeitliche und/oder örtliche Möglichkeit des Patienten, an der Studie über 16 Wochen teilzunehmen
- Gleichzeitige Teilnahme des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung oder Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen
- Schutzimpfung in den 8 Wochen vor Studienbeginn oder zu erwarten innerhalb von 14 Tagen nach Cortisontherapie
- Eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit des Patienten

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde in einem offenen klinischen Setting durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden über die verwendete Medikation und deren Nebenwirkungen informiert, bezüglich des zeitlichen Therapieschemas waren sie jedoch blind. Eine Randomisierung erfolgte nicht, da es sich um eine erste Prüfung eines möglichen neuen Heilverfahrens handelte (Einzelfalluntersuchung). Nach abgeschlossener körperlicher Entgiftung und einer Baseline-Untersuchung erhielten die Patienten folgende 3-stufige stationäre Behandlung:

Phase A: einmalige morgendliche Gabe von 1,2mg/kg Körpergewicht Prednisolon (Decortin H)

Phase B: 1,2mg/kg Prednisolon (Decortin H) + 20-30mg/kg Körpergewicht Dihydrocodeintartrat oral

Phase C: Täglich 20-30mg/kg Körpergewicht Dihydrocodeintartrat oral

Die Patienten erhielten jeden Tag die gleiche Anzahl an Kapseln, wobei zusätzlich Placebokapseln verabreicht wurden, um die schwankende Anzahl an Studienmedikation auszugleichen.

Die Behandlungsdauer der einzelnen Phasen betrug sieben Tage. Nach Abschluss der Behandlung erfolgte eine einwöchige stationäre Nachbeobachtung. Das Opiat wurde über drei Tage ausgeschlichen. Frühestens vier Tage nach der letzten Codeingabe erfolgte die Entlassung aus der stationären Behandlung.

Nachfolgend ist exemplarisch die Studienmedikation des ersten Patienten dargestellt:

Tabelle 3: Exemplarische Studienmedikation bei Patient 1

Datum/ Studienwoche	Placebo	Prednisolon 100mg	Codein 300mg
23.1. –29.1. / 1	1-2-2-2	1-0-0-0	0-0-0-0
30.1. –5.2. / 2	0-1-1-1	1-0-0-0	1-1-1-1
6.2. –12.2. / 3	1-1-1-1	0-0-0-0	1-1-1-1
13.2. / 4	1-2-1-1	0-0-0-0	1-0-1-1
14.2. / 4	1-2-2-1	0-0-0-0	1-0-0-1
15.2. / 4	1-2-2-2	0-0-0-0	1-0-0-0

An diese stationäre Behandlung schloss sich eine ambulante 3-monatige Nachbeobachtungsphase mit der abschließenden 3-Monats-Katamnese an, die der Feststellung von Rückfällen, sowie der Erfassung der eingenommenen Substanzen mit Hilfe von Tagebüchern, der aktuellen Situation und der Ermittlung des Cravings diene.

Um die Patienten vergleichen zu können wurden Rückfallparameter definiert. Diese wurden jede Woche geprüft und so ermittelt ob und wann ein Rückfall stattgefunden hatte. Ein Rückfall wurde definiert als kontinuierlicher Opiatkonsum über drei Tage. Die Zielparameter des Rückfalls sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Schwerer Rückfall (Zielparameter)

a)	Opiatkonsum an drei Tagen. Basis ist das Patiententagebuch. Zur genauen Bestimmung der evtl. eingenommenen Opiatmenge pro Tag aus dem Patiententagebuch geht der Prüfarzt gemeinsam mit dem Patienten die einzelnen Eintragungen im Tagebuch durch und klärt ungenaue Patientenangaben hinsichtlich Art und Menge der pro Tag konsumierten Drogen.	trifft zu trifft nicht zu nicht geprüft
b)	2-maliges positives Drogenscreening auf Opiate im	trifft zu

	Abstand von 4-7 Tage.	trifft nicht zu
c)	Der Patient hat die Behandlung abgebrochen und es liegen keinerlei Informationen über ihn und seinen Drogenkonsum vor. In diesem Fall gilt als Tag des Rückfalls das Datum des letzten ambulanten Kontakts.	trifft zu trifft nicht zu
d)	Lag nach Einschätzung des Prüfarztes ein schwerer Rückfall vor? Klinischer Gesamteindruck des Patienten. Glaubhafte, spontane oder telefonische bzw. schriftlich nachgefragte Angaben von Angehörigen/ Freunden sowie anderen Stellen (Hausarzt, Klinik).	trifft zu trifft nicht zu
	Ein schwerer Rückfall fand statt, wenn mindestens eines der Kriterien (a) bis (d) zutrifft.	trifft zu trifft nicht zu

2.3 Erhebung der Daten im Untersuchungsablauf

Zur Erhebung der Patientenmerkmale und der soziodemographischen Daten wurden die Protokolle des Aufnahmegesprächs, sowie Fragebögen, die bei der Aufnahmeuntersuchung mit dem Patienten ausgefüllt worden waren, ausgewertet.

Zur Feststellung der Art, Häufigkeit und Menge der konsumierten Substanzen wurden sowohl Fragebögen, als auch von den Patienten selbst ausgefüllte Tagebücher herangezogen.

Darüber hinaus wurden katamnestisch Telefonate mit den Patienten selbst, sowie deren Angehörigen und Daten aus der Patientenakte ausgewertet.

2.3.1 Aufnahmeuntersuchung/ Screening

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurden folgende Fragebögen ausgefüllt und in der vorliegenden Arbeit ausgewertet:

- Klärung der Abhängigkeit nach ICD 10 (siehe Tabelle 1)
- Klärung der Abhängigkeit nach DSM IV (siehe Tabelle 2)
- European Addiction Severity Index - EuropASI (Gsellhofer et al., 1999), der sich zusammensetzt aus:
 - Allgemeinen Angaben, Angaben zu Familienstand und Wohnsituation
 - Informationen zur Arbeits- und Unterhaltssituation
 - Daten zu Drogen- und Alkoholgebrauch und bisherigen Behandlungen und Abstinenzphasen
 - Aussagen über bisherige rechtliche Probleme
 - Erfassung des familiären Hintergrunds
 - Ermittlung des psychischen Status
 - Fremdbeurteilung durch den Interviewer des Schweregradprofils
- Therapiebewertung des Patienten
- Symptomcheckliste: SCL-90-R (Franke, 1995)
- Craving- Skala (Mundle und Dengler; unveröffentlichte Befunde)

Tabelle 5: Craving- Skala

1.	Wie stark war während der letzten 7 Tage Ihr Verlangen nach Drogen (der Wunsch nach Drogen während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz im Durchschnitt ?
2.	Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb der letzten 7 Tage zurück, als das Verlangen nach Drogen am stärksten war. Wie stark war dieses Verlangen?
3.	Wie häufig hatten Sie während der letzten 7 Tage Verlangen nach Drogen (den Wunsch nach Drogen während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz)?

Außerdem wurde eine allgemeinspsychiatrische Anamnese erhoben, Vor- und Begleiterkrankungen dokumentiert und die aktuelle Medikation, sowie die Suchtanamnese erfasst.

2.3.2 Baseline – Untersuchung

Zur Baseline-Untersuchung wurden die Daten zur Erfassung des Drogenkonsums in den letzten 30 Tagen mit Hilfe eines retrospektiven Tagebuchs ermittelt. Des Weiteren wurde das 7 Tage umfassende Patiententagebuch ausgewertet und auf Rückfall geprüft.

Außerdem wurden von den Patienten folgende Fragebögen ausgefüllt:

- Fragebogen zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse
- Beck-Depressions-Inventar – BDI
- Symptomcheckliste – SCL-90-R
- Fagerstrom Test for Nicotine Dependence - FTND
- Craving-Scala

2.3.3 Visiten während der Therapiephase

Während der dreiwöchigen Therapiephase wurden in wöchentlichen Visiten die Nebenwirkungen ermittelt.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden erfasst:

- Pruritus
- Hautausschläge
- Unruhe
- Transpiration
- Schlafstörung
- Gastrointestinale Beschwerden wie z.B. Übelkeit
- Obstipation
- Rückenschmerzen
- Craving

Außerdem wurden Daten mit Hilfe oben genannter Fragebögen erhoben. Des Weiteren wurden die Patiententagebücher ausgewertet und auf Rückfall geprüft.

2.3.4 Abschlussvisite nach der 3-wöchigen stationären Therapiephase

Die Abschlussvisite gestaltete sich ähnlich wie die Visiten während der stationären Therapiephase. Zusätzlich zu der Erfassung der oben genannten Fragebögen, fand eine Abschlussuntersuchung statt. Es wurde das Tagebuch für die ambulante Zeit ausgehändigt und mit den Studienteilnehmern ambulante Wiedervorstellungstermine vereinbart.

2.3.5 Ambulante Nachbeobachtungsphase

In der ambulanten Phase wurden die Tagebücher und Fragebögen ausgewertet. Falls die Patienten nicht persönlich vorstellig werden konnten, wurden Telefonate mit den Patienten, und/oder Gespräche mit deren Angehörigen oder Suchtherapeuten erfasst. Des Weiteren konnten Daten aus den Akten erneut aufgenommener Patienten beurteilt werden.

2.4 Patiententagebücher

Die Patienten erhielten bei der Aufnahme ein retrospektives Tagebuch, welches die 30 Tage vor der letzten Entgiftung beinhaltete. Im retrospektiven Tagebuch wurden besondere Ereignisse, Art und Menge der konsumierten Opiate, außer Methadon, geteilt in vormittags / nachmittags und abends / nachts, Art und Menge der konsumierten sonstigen Drogen inklusive Methadon, Art und Menge des konsumierten Alkohols sowie die Zigarettenanzahl erfasst.

Des Weiteren erhielten die Patienten Tagebücher bei jeder Visite für 7 Tage, um besondere Ereignisse, Zigarettenanzahl und Fragen zum Befinden der Patienten zu erfassen.

Bei der Entlassung, wie auch bei den ambulanten Kontakten, wurde den Patienten ein ambulantes Tagebuch für 12 Tage, das den gleichen Aufbau hatte wie das retrospektive, ausgehändigt. Die Tagebücher sind im Anhang dargestellt.

2.4.1 Erfassung des Alkoholkonsums

Um den Alkoholkonsum qualitativ und quantitativ vergleichbar und damit einer Auswertung zugänglich zu machen, wurde folgende Drinkdefinition verwendet.

Ein Drink entspricht:

- Ein Glas/ Dose Bier
- Ein Glas Wein/ Sekt
- Ein Schnapsglas Korn, Rum, Schnaps, Weinbrand, Whisky oder ähnliches.

Entnommen aus dem Test AUDIT (alcohol use disorders identification test; Babor et al., 1989).

2.5 Statistische Methoden

Die Eingabe der Daten erfolgte im Programm SPSS®. Auch die Auswertung der Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS® für Windows durchgeführt.

Verwendet wurden Histogramme, über die eine Normalverteilungskurve gelegt werden konnte, sowie Balkendiagramme und Kreisdiagramme, in denen sowohl absolute Zahlen als Prozente dargestellt werden konnten. Die Diagramme sind im Einzelnen näher erklärt.

2.6 Ethikkommission

Vor Studienbeginn wurde das Studienprotokoll der Ethikkommission zur Stellungnahme vorgelegt. Nach Prüfung bestanden von Seiten der Ethikkommission keine Einwände zur Durchführung dieser ersten klinischen Prüfung der „kausalen“ Therapie einer Opiatsucht mittels Einzelfalldarstellungen. Die Studie wurde nach Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission begonnen. Die Studienteilnahme war freiwillig. Jeder Proband gab zu Beginn der Untersuchung sein schriftliches Einverständnis. Die Patienten konnten jederzeit ihr Einverständnis zurückziehen und zu jedem Zeitpunkt die Studienteilnahme abbrechen.

3. Ergebnisse

Die Studie untersuchte die Verträglichkeit des neuen Behandlungsansatzes, und versuchte erste Hinweise auf einen möglichen Effekt der steroidgestützten Therapie einer Opiatsucht zu finden. Dabei wurden vor allem die Nebenwirkungen, die Dauer der Abstinenz, das Craving und ein Zusammenhang zwischen Craving und Rückfall näher beleuchtet.

Nachfolgend wird in einem ersten Teil die gesamte Studiengruppe dargestellt. Erhoben werden konnten allgemeine, sozialanamnestische Daten, wie z.B. Wohnort und Erwerbstätigkeit, sowie die Suchtanamnese der Probanden. Des Weiteren wurde der Studienverlauf anhand der Art der Behandlungsbeendigung, der Woche des Rückfalls und des Cravings ermittelt. In der 3-Monatskatamnese konnten Daten von 20 (80%) Patienten erhoben werden. Da mehrere Patienten nach Beendigung des stationären Aufenthaltes nach kurzer Zeit rückfällig wurden und so die Einhaltung der ambulanten Termine nicht immer möglich war, wurden auch fremdanamnestische Daten und Aktdaten bei Neuaufnahme herangezogen. Da aus diesem Grund nicht zu allen Qualitäten Daten erhoben werden konnten, werden in einem zweiten Teil vier repräsentative Patienten ausgewählt und deren Studienverläufe, gerade auch in Bezug auf das Craving, in Einzelfalldarstellungen genauer untersucht.

Im ersten Fall wurde ein Patient ohne Rückfall vorgestellt, der auch in der Drei-Monatskatanamnese als abstinent eingestuft werden konnte. Der zweite Fall beschreibt einen Patienten, der nicht mit Opiaten, jedoch mit der Ersatzdroge Alkohol rückfällig wurde. Der dritte Fall zeigt den Verlauf einer sofort rückfälligen Patientin mit folgendem weiter bestehendem unkontrolliertem Opiatkonsum. Als letztes wird der Verlauf eines Patienten mit kontrolliertem sporadischem Substanzgebrauch dargestellt und näher untersucht.

3.1 Patienten

Geschlecht und Alter

Von den in die Studie aufgenommenen 25 Patienten waren 21 Männer (84%) und vier Frauen (16%). Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von ca. 5:1.

Das durchschnittliche Alter aller in die Studie aufgenommenen Patienten betrug $32 \pm 6,7$ Jahre (siehe Diagramm 1).

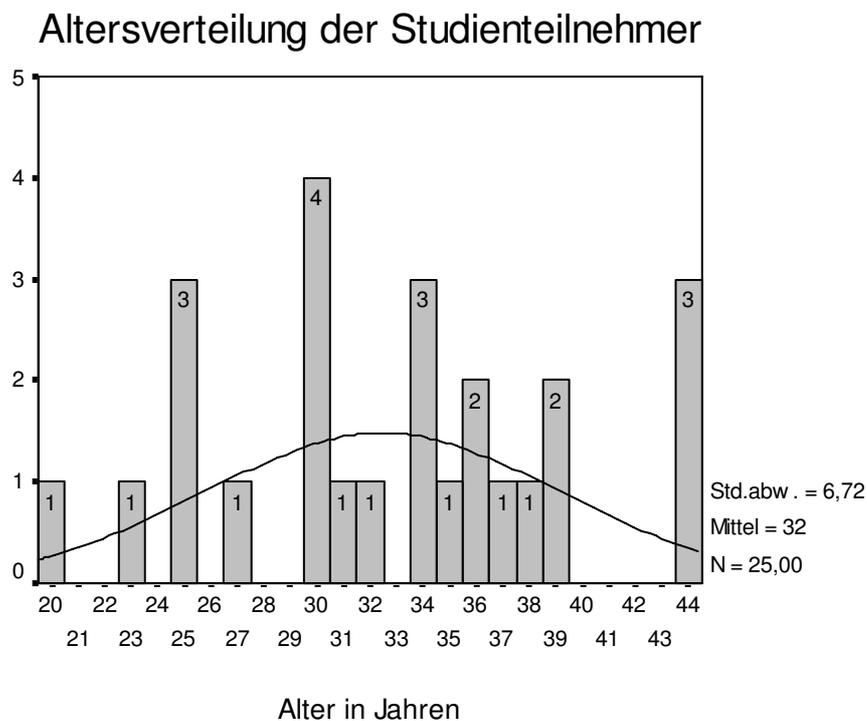


Diagramm 1: Altersverteilung

Dargestellt ist die Altersverteilung der Studienteilnehmer, wobei die y-Achse der Patientenzahl und die x-Achse das Alter in Jahren wiedergibt.

Wohnort

Von den 25 Patienten kamen zwölf (48%) aus einer mittelgroßen Stadt, die einer Einwohnerzahl von 10000-100000 entspricht, neun der Probanden (36%)

aus einer Großstadt, die mit mehr als 100000 Einwohnern definiert ist, und vier (16%) stammten aus einer Kleinstadt, deren Einwohnerzahl geringer als 10000 ist (siehe Diagramm 2). Die Definitionen sind dem European Addiction Severity Index - EuropASI entnommen.

Grösse des Wohnortes der Patienten

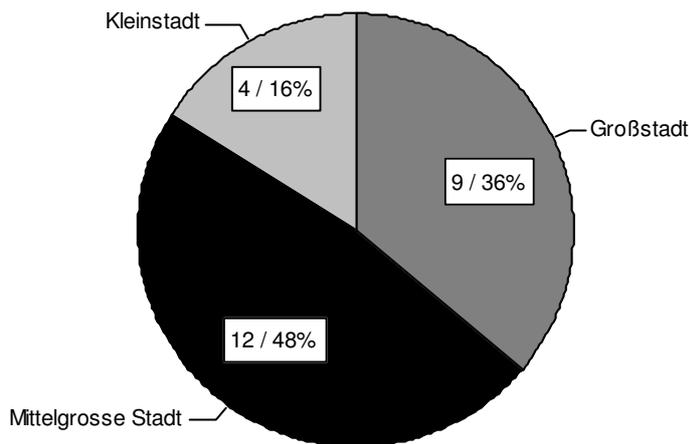


Diagramm 2: Größe des aktuellen Wohnorts

Dargestellt ist die Größe des aktuellen Wohnortes der Patienten, wobei eine kleine Stadt mit weniger als 10000 Einwohnern, eine mittelgroße Stadt zwischen 10000 und 100000 Einwohnern und eine Großstadt mit mehr als 100000 Einwohnern definiert ist.

Familienstand und Wohnsituation der Studienteilnehmer

Von den 25 Probanden waren 21 (84%) ledig, zwei (8%) verheiratet, und jeweils einer (4%) der Patienten war getrennt lebend oder geschieden (siehe Diagramm 3).

Acht Patienten (32%) lebten alleine, sieben (28%) mit den Eltern und weitere vier (16%) mit Freunden. Außerdem wohnten zwei (8%) mit Lebensgefährte/in alleine und weitere zwei (8%) mit Lebensgefährte/in und Kind/ern. Jeweils ein Proband (4%) lebte mit Familienangehörigen zusammen oder in einer Einrichtung (siehe Diagramm 4).

Familienstand der Patienten

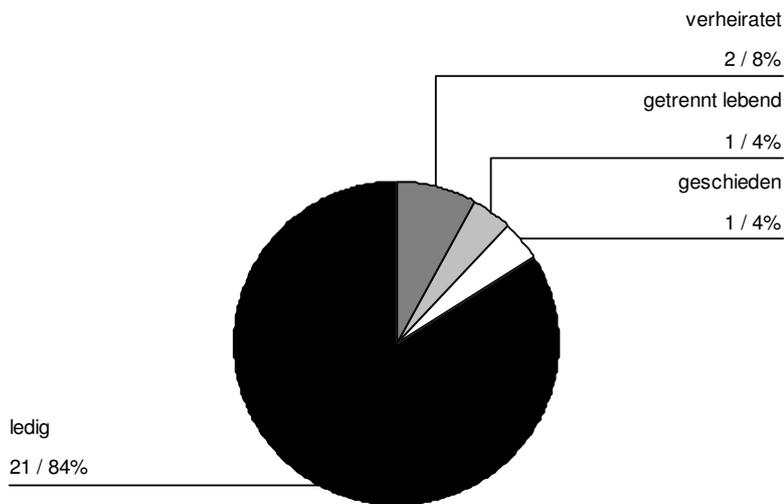


Diagramm 3: Familienstand der Patienten

Dargestellt ist der Familienstand der einzelnen Studienteilnehmer absolut und in Prozent.

Wohnsituation aktuell der Patienten

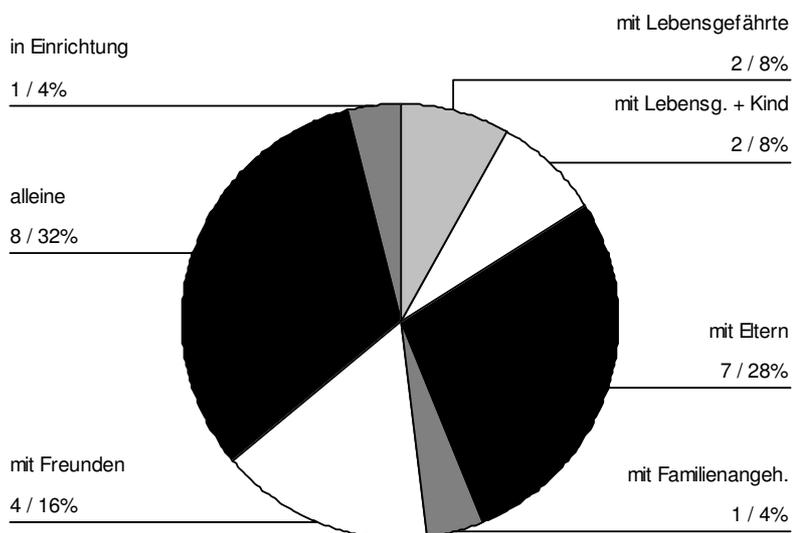


Diagramm 4: aktuelle Wohnsituation der Studienteilnehmer

Dargestellt ist die aktuelle Wohnsituation der Patienten in Prozent und als absolute Zahl.

Beruflicher Werdegang und Arbeitssituation

Die 25 Patienten wurden zu Beginn der Studie zu ihrem beruflichen Werdegang befragt. Neun (36%) hatten die Hauptschule erfolgreich abgeschlossen und weitere neun Probanden (36%) die mittlere Reife erlangt. Andere vier Patienten (16%) hatten einen Abschluss der Berufsfachschule und zwei (8%) das Abitur gemacht. Lediglich ein Patient (4%) besaß keinen Abschluss.

Nach dem Schulbesuch war es 16 der Patienten (64%) möglich eine Ausbildung erfolgreich zu beenden. Die restlichen neun (36%) konnten keine abgeschlossene Berufsausbildung vorweisen.

Zu ihrer derzeitigen Arbeitssituation befragt gaben 15 (60%) an derzeit arbeitslos zu sein. Ganztags arbeiteten drei (12%), in unregelmäßiger Teilzeit zwei (8%) und in regelmäßige Teilzeit einer (4%) der Studienteilnehmer. Außerdem befanden sich drei (12%) in Ausbildung (Schüler, Student, Auszubildender) und ein Patient (4%) war bei der Bundeswehr oder im Zivildienst (siehe Diagramm 5 und 6).

Schulabschluss der Patienten

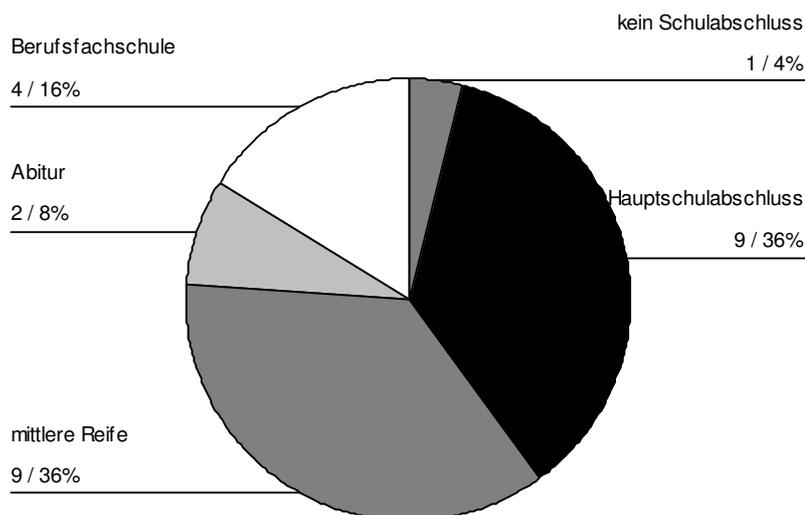


Diagramm 5: Schulabschluss der Patienten

Dargestellt ist der von den Probanden erreichte Schulabschluss absolut und in Prozent.

Aktuelle Arbeitssituation der Patienten

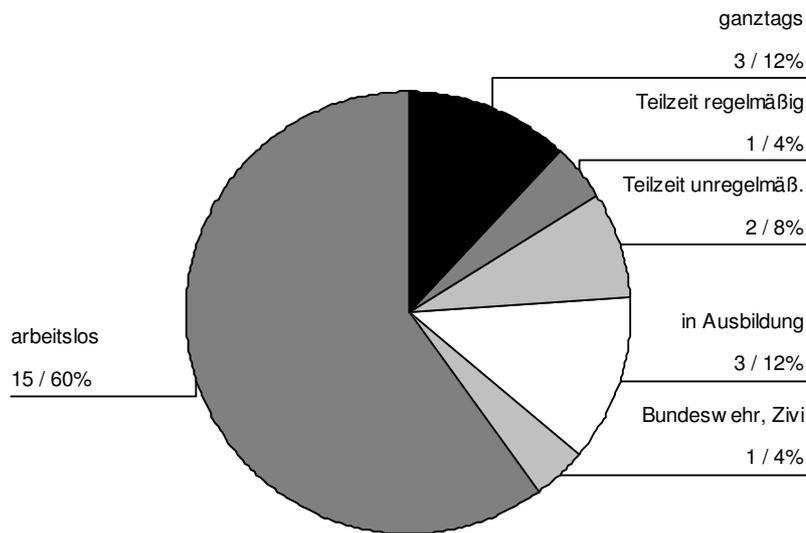


Diagramm 6: Aktuelle Arbeitssituation der Studienteilnehmer

Dargestellt ist die aktuelle Arbeitssituation der Probanden sowohl in absoluten Zahlen als auch in Prozent.

3.1.1 Erstkontakt zu Opiaten

Nach Angaben der Patienten fand der erste Kontakt mit Opiaten mit $20,5 \pm 4$ Jahren statt, wobei der früheste mit 16 Jahren und der späteste mit 32 Jahren angegeben wurde. Besonders häufig war der Erstkonsum zwischen 18 und 20 Jahren, wo elf (44%) der Studienteilnehmer ihren ersten Opiatkontakt hatten. Seltener ($n=6$) war der erstmalige Gebrauch von Opiaten nach dem 24. Lebensjahr und lediglich ein Proband (4%) gab an seinen Opiaterstkonsum nach dem 28. Lebensjahr gehabt zu haben (siehe Diagramm 7).

Erstkontakt zu Opiaten

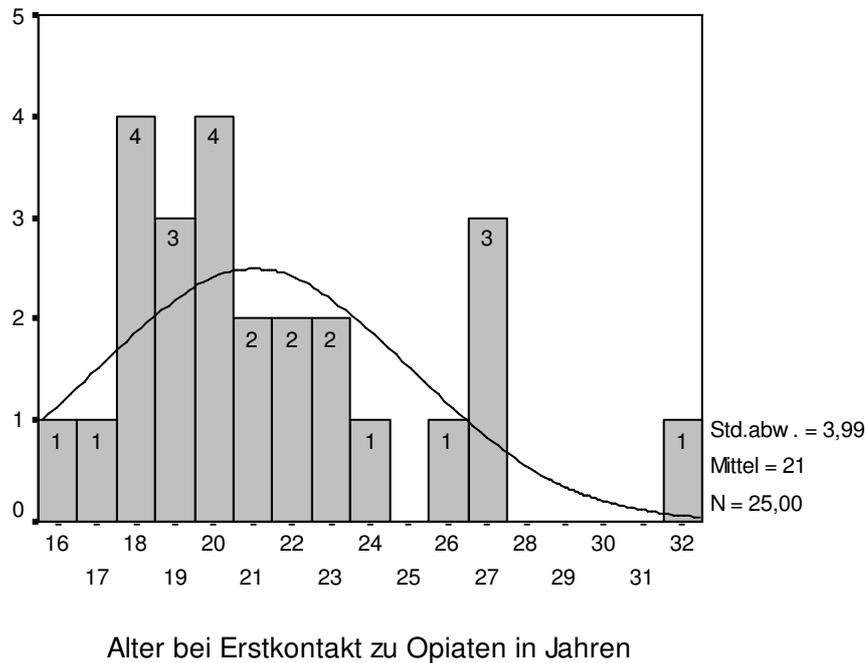


Diagramm 7: Erstkontakt der Patienten mit Opiaten

Dargestellt ist das Alter des ersten Opiatkonsums der Studienteilnehmer. Wobei die y-Achse die absolute Anzahl der Probanden und die x-Achse das Alter bei Opiaterstkonsum darstellt.

3.1.2 Erstkontakt zu weiteren Suchtstoffen

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurden die Patienten nach ihrem Alter bei Erstkontakt mit verschiedenen weiteren Suchtstoffen befragt. Der erste Tabakkonsum fand im Durchschnitt mit $14,8 \pm 2,4$ Jahren ($n=25$), der erste Alkoholkonsum mit $15,2 \pm 1,9$ Jahren ($n=20$) und der erste Konsum von Cannabinoiden mit $15,6 \pm 1,6$ Jahren ($n=22$) statt. Mit $23 \pm 6,3$ ($n=25$) Jahren hatten die Studienteilnehmer erstmals Kontakt mit Kokain. Zusätzlich gab ein Teil der Patienten ($n=15$) an erstmals mit $26,5 \pm 6,6$ Jahren Benzodiazepine und ein weiterer Teil ($n=19$) mit $28,5 \pm 7,4$ Jahren Methadon konsumiert zu haben (siehe Diagramm 8).

Erstkonsum Heroin und weiterer Substanzen

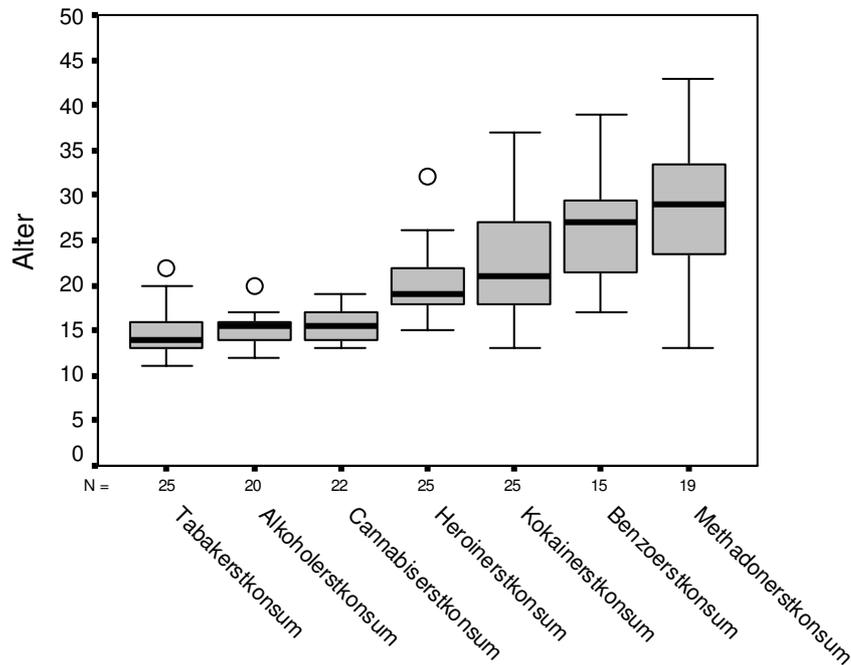


Diagramm 8: Erstkonsum weiterer Substanzen

Dargestellt sind die Altersintervalle in denen die Probanden ihre ersten Kontakte zu Heroin und anderen Substanzen hatten. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert und der Kasten die Hauptgruppe dar. Ausreißer sind als Kreise angezeigt. Auf der y-Achse ist das Alter dargestellt und auf der x-Achse die Patientenzahl, wobei die den Teilstrichen zugeordnete Zahl Auskunft über die Größe der Patientengruppe gibt, welche die jeweilige Substanz konsumiert haben.

3.1.3 Dauer des Opiatkonsums

Bei der Erstbefragung wurde außer dem ersten Kontakt mit Opiaten und weiteren Substanzen auch die Dauer der Opiateinnahme bzw. -injektion erfasst. Die Studienteilnehmer hatten im Durchschnitt $8,6 \pm 3,6$ Jahre Opiate konsumiert (siehe Diagramm 9).

Dauer des Opiatkonsums

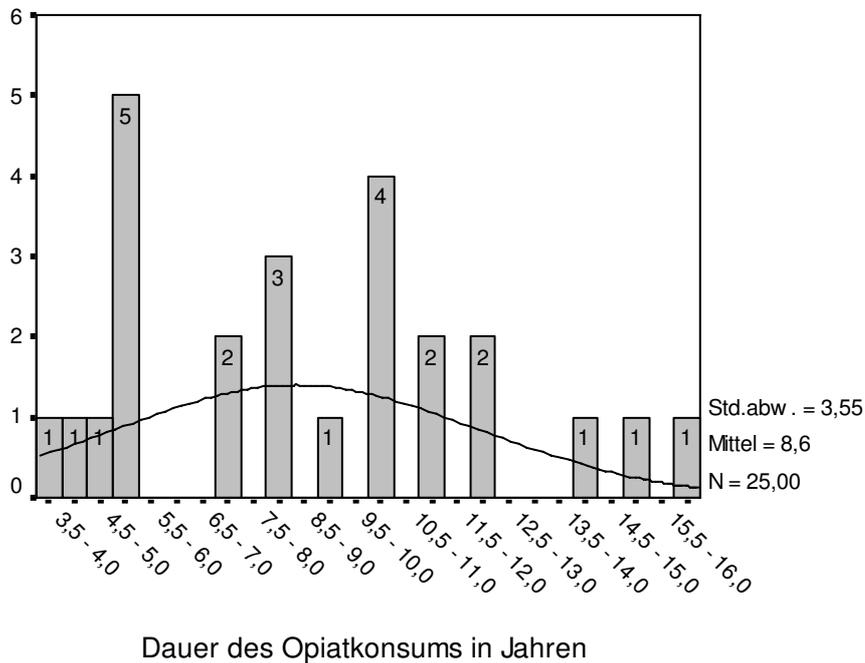


Diagramm 9: Dauer des Opiatkonsums

Dargestellt ist die Länge des Opiatkonsums in Jahren, wobei auf der y-Achse die Anzahl der Patienten und auf der x-Achse Dauer des Konsums in halbjährlichen Abständen aufgetragen ist.

3.1.4 Stationäre Entgiftungen und Therapien

Die Studienteilnehmer hatten im Durchschnitt vorher $4,4 \pm 2,9$ stationäre Entgiftungen abgeschlossen, wobei das Minimum bei null und das Maximum bei zehn Entgiftungen lagen (siehe Diagramm 10).

Zu stationären Therapien befragt, gab jeweils ein Proband (4%) an sieben, sechs, fünf, bzw. vier Therapien absolviert zu haben. Jeweils sechs (24%) hatten zwei oder eine und zwei (8%) drei stationäre Therapien beendet. Die restlichen sieben Patienten (28%) hatten noch keine Therapie gemacht (siehe Diagramm 11).

Anzahl der stationären Entgiftungen

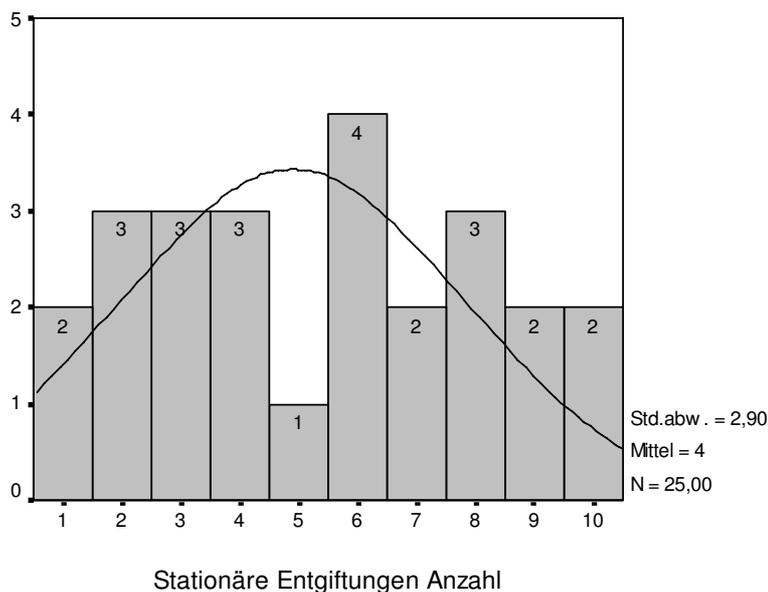


Diagramm 10: Anzahl der stationären Entgiftungen

Dargestellt ist die absolute Zahl der stationären Entgiftungen eines Patienten. Auf der x-Achse sind die Anzahlen der Entgiftungen und auf der y-Achse die Patientenzahlen aufgetragen.

Anzahl der stationären Therapien

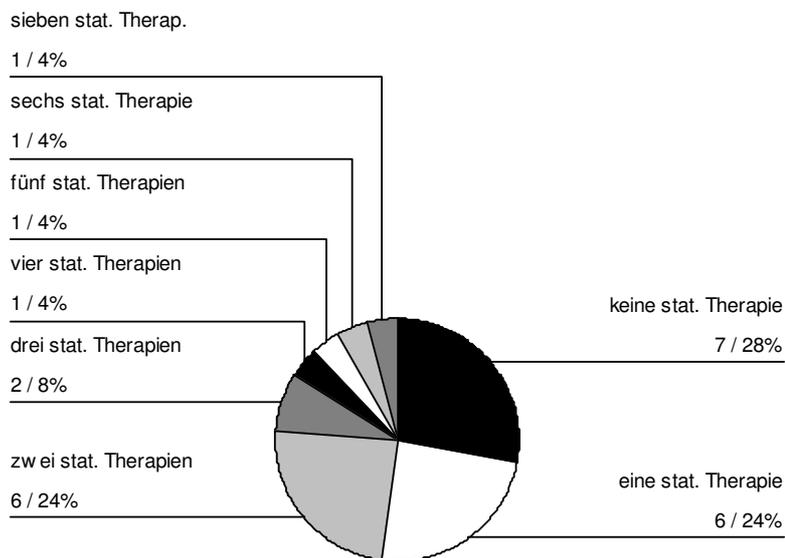


Diagramm 11: Anzahl der stationären Therapien

Dargestellt ist die Anzahl der stationären Therapien bezogen auf die absolute Zahl der Probanden und in Prozent.

3.1.5 Substitutionsbehandlungen und Abstinenzzeiten

Die Auswertung der Daten zu vorangegangenen Substitutionsbehandlungen ergab, dass vier der Studienteilnehmer (16%) noch nie, neun (36%) zwei und weitere acht (32%) ein Mal substituiert worden waren. Weitere drei (12%) hatten drei und ein Patient (4%) schon fünf Substitutionsbehandlungen erhalten (siehe Diagramm 12).

Die durchschnittlich längste zusammenhängende abstinent Phase der Studienteilnehmer in den letzten fünf Jahren lag bei $9,6 \pm 11,9$ Monaten, wobei das längste substanzfreie Intervall mit 48 Monaten und das kürzeste mit null Monaten ermittelt werden konnte (siehe Diagramm 13).

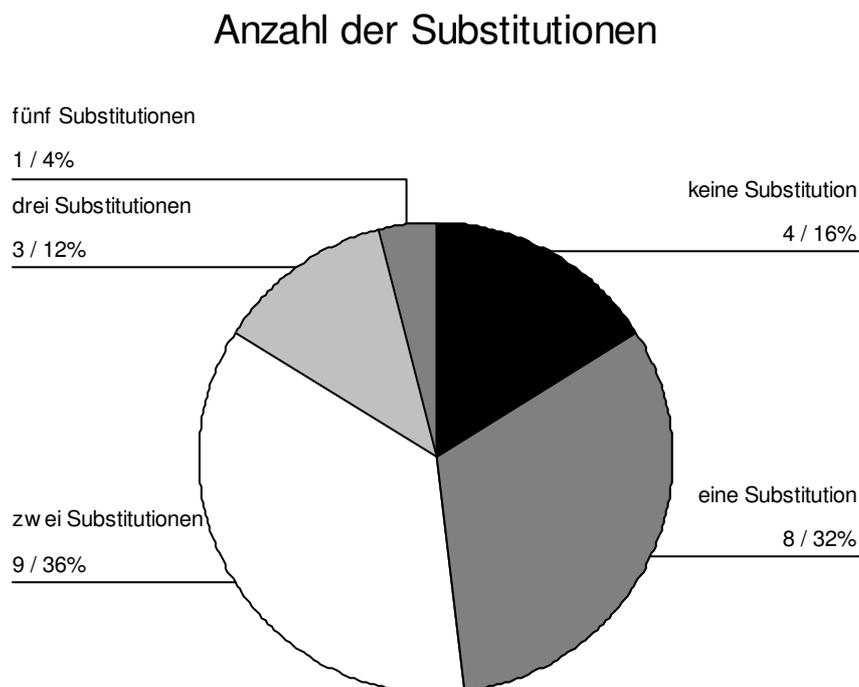
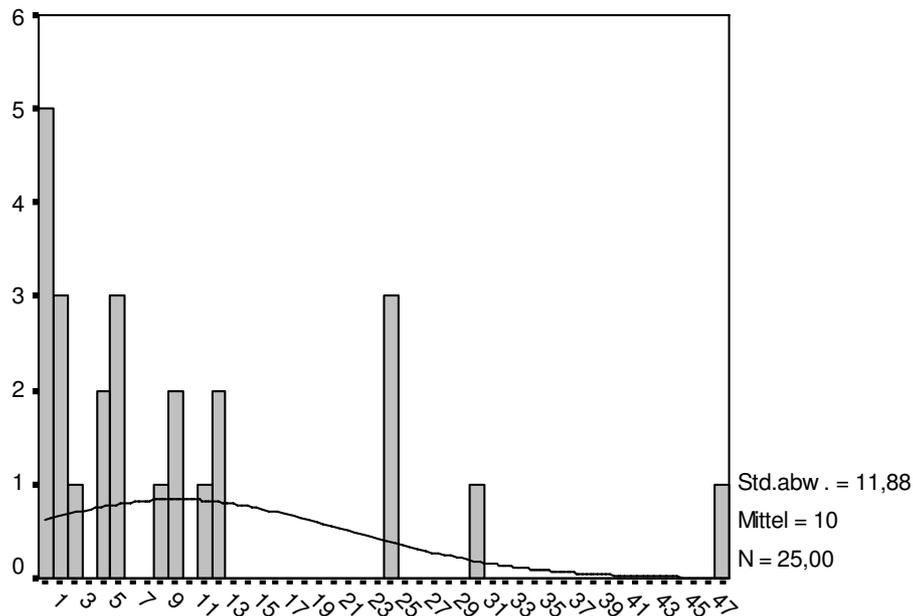


Diagramm 12: Anzahl der Substitutionen

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten absolut und in Prozent, die Substitutionen vor Studienbeginn erhalten hatten.

Längste Abstinenzzeit in letzten fünf Jahren



Längstes Abstinenzintervall in den letzten 5a in Monaten

Diagramm 13: Längste Abstinenzzeit in letzten fünf Jahren

Dargestellt ist die absolute Zahl der Patienten, die auf die jeweilige Dauer des längsten Abstinenzintervalls in Monaten aufgetragen wurde.

3.2 Ergebnisse des Studienverlaufs

3.2.1 Nebenwirkungen während der stationären Therapie

3.2.1.1 Nebenwirkungen in der ersten Studienwoche

In der ersten Studienwoche, in der die Patienten lediglich das Corticosteroid erhielten gaben fünf der Patienten (20%) gastrointestinale Beschwerden an, weitere vier Studienteilnehmer (16%) Schlafstörungen und Unruhe. Zwei Probanden (8%) klagten über Hautausschlag, Schwitzen und Rückenschmerzen und lediglich ein Patient (4%) gab Pruritus an. Craving oder Obstipation wurde von keinem angegeben.

3.2.1.2 Nebenwirkungen in der zweiten Studienwoche

In der zweiten stationären Therapiewoche, in der Corticosteroide und Codein verabreicht wurden, gaben 12 Probanden (48%) Pruritus und 9 Patienten (36%) Obstipation als unerwünschte Wirkungen an. Weitere sieben Studienteilnehmer (28%) klagten über Hautausschlag, sechs (24%) über Schlafstörungen und fünf (20%) über gastrointestinale Beschwerden. Des Weiteren wurde von drei Patienten (12%) Unruhe, von zwei (8%) Rückenschmerzen und von jeweils einem (4%) Craving und Schwitzen als Nebenwirkung angegeben. Auch hier wurden die Nebenwirkungen überwiegend als milde beschrieben.

3.2.1.3 Nebenwirkungen in der dritten Studienwoche

Zu unerwünschten Wirkungen befragt gaben in der dritten Studienwoche, in der die Medikation aus Codein bestand, sieben Studienteilnehmer (28%) Hautausschlag und fünf Pruritus (20%) an. Drei Patienten (12%) klagten über Schlafstörungen je zwei (8%) über Schwitzen und Craving. Lediglich ein Proband (4%) gab Schlafstörungen an.

Insgesamt handelte es sich auch hier um geringe Ausprägungen der Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen in den einzelnen Wochen sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 6: Nebenwirkungen der Studienteilnehmer

	1. Woche Corticosteroid	2. Woche Corticosteroid + Opiat	3. Woche Opiat
Juckreiz	1 Patient (4%)	12 Pat. (48)	5 Pat. (20%)
Hautausschlag	2 Patienten (8%)	7 Pat. (28%)	7 Pat. (28%)
Unruhe	4 Pat. (16%)	3 Pat. (12%)	-
Schwitzen	2 Patienten (8%)	1 Patient (4%)	2 Patienten (8%)

Schlafstörungen	4 Pat. (16%)	6 Pat. (24%)	1 Patient (4%)
Gastrointestinale Beschwerden	5 Pat. (20%)	5 Pat. (20%)	-
Obstipation	-	9 Pat. (36%)	3 Pat. (12%)
Rückenschmerzen	2 Patienten (8%)	2 Patienten (8%)	
Craving	-	1 Patient (4%)	2 Patienten (8%)

3.2.2 Art der Behandlungsbeendigung

Von den 25 Studienteilnehmern konnten 24 (96%) den stationären Teil der Studie regulär beenden. Lediglich ein Patient (4%) brach die stationäre Behandlung vorzeitig ab. Dies ist ein Hinweis auf die gute Verträglichkeit der neuen Behandlung, die auch an den niedrigen Nebenwirkungsraten deutlich wird.

Art der stationären Behandlungsbeendigung

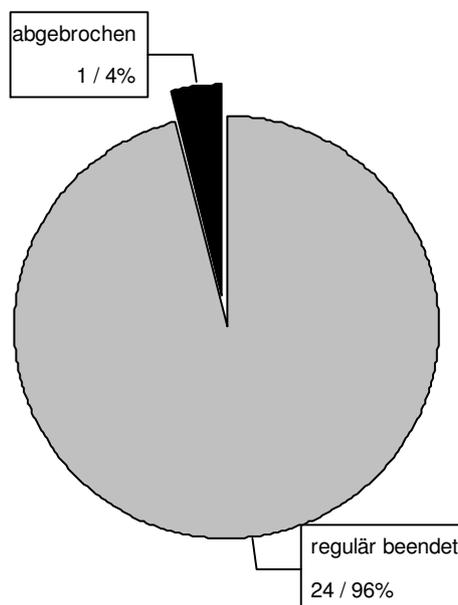


Diagramm 14: Behandlungsbeendigung des stationären Studienteils

Dargestellt sind die absolute Anzahl und die Prozente der Patienten, die abbrechen bzw. den stationären Behandlungsteil regulär beendeten.

Ergebnisse des ambulanten Studienverlaufs

Bei den 25 Studienteilnehmern ergab sich nach Prüfung der Rückfallparameter, dass sie im Durchschnitt nach $2,2 \pm 2,8$ Wochen rückfällig wurden. Mehr als die Hälfte (15 Probanden; 60%) wurden bereits nach einer Woche, jeweils zwei (8%) nach drei bzw. sechs Wochen und jeweils einer (4%) wurde nach zwei, neun oder elf Wochen rückfällig. Drei der Probanden (12%) hatten keine Opiate konsumiert oder konnten nach Prüfung der Rückfallparameter als abstinent eingestuft werden. Sie hatten ihre Termine so regelmäßig wahrgenommen, dass von keinem Rückfall ausgegangen wurde.

Nicht berücksichtigt werden konnten Art und Menge der konsumierten Opiate, da diese bei telefonischen und/oder fremdanamnestischen Angaben schwer zu verifizieren waren. Auch eine Aussage über den Alkoholkonsum stellte sich bei vielen Patienten aufgrund fehlender Angaben als schwierig dar.

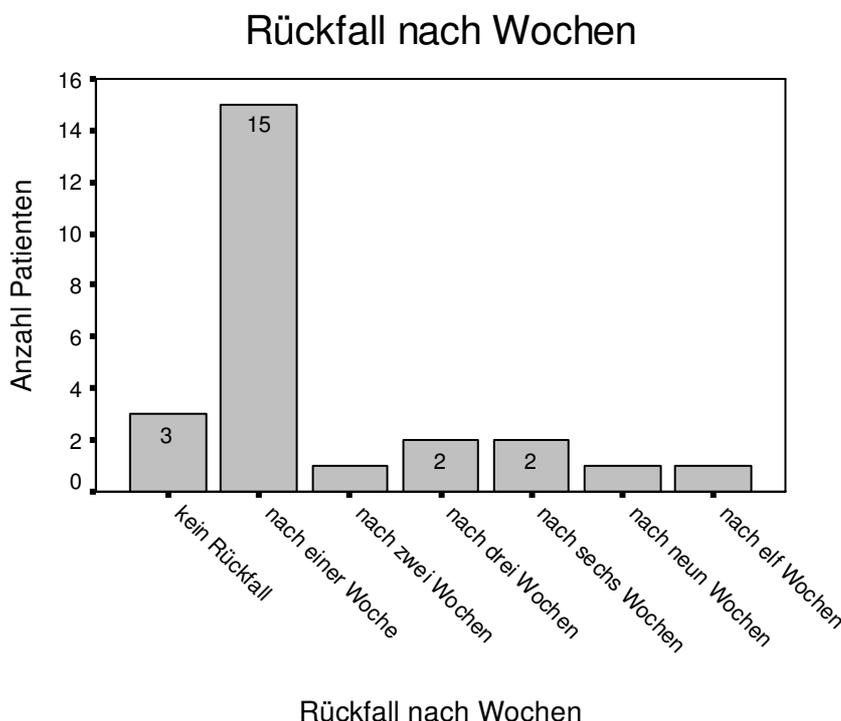


Diagramm 15: Rückfall nach Wochen

Dargestellt sind die Patientenzahlen, die nach jeweiliger Wochenzahl rückfällig wurden, bzw. keinen Rückfall hatten.

3.2.3 Verlauf des Cravings

Nachfolgend sind die durchschnittlichen Verläufe des Cravings bei den Studienpatienten dargestellt. Die Anzahl der Patienten zu denen Daten ermittelt werden konnten sind in den Diagrammen erfasst.

Verlauf Craving 1, dem durchschnittlichen Verlangen nach Drogen in den letzten 7 Tagen

Zu Craving 1, dem Drogenverlangen im Durchschnitt in der letzten Woche, ist zu sagen, dass bei Visite 5 und 17 die niedrigsten Cravingwerte erreicht wurden. Die höchsten Werte finden sich bei Visite 1 vor Beginn der Behandlung und bei der 3-Monats-Katamnese. Somit kann Ausgangs- und Abschlusswert als annähernd gleich angesehen werden.

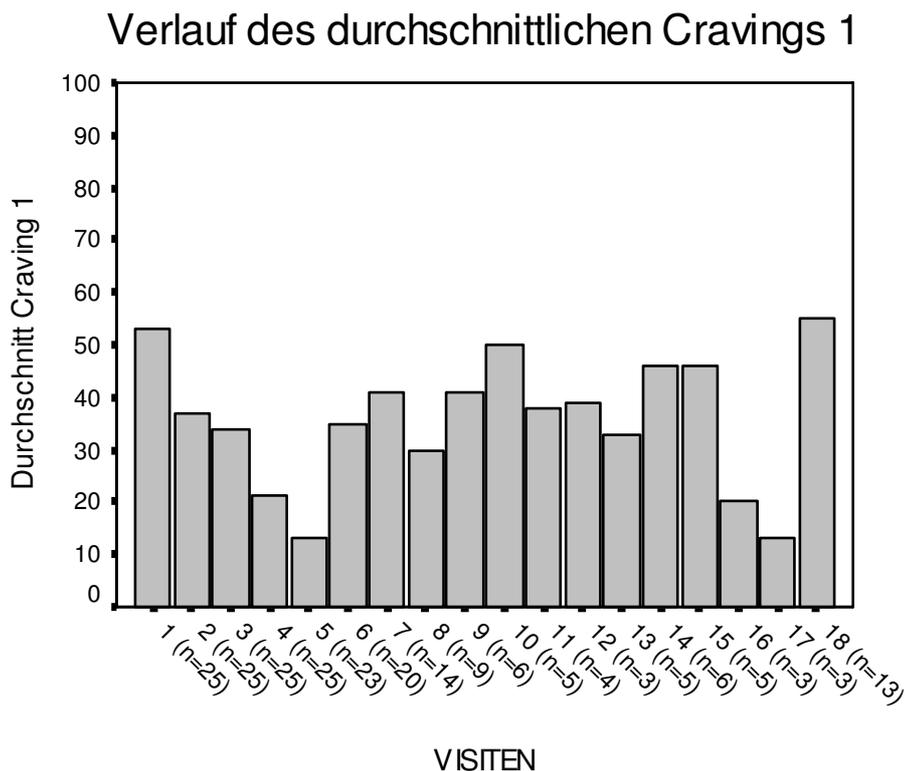


Diagramm 16: Verlauf des Cravings 1

Dargestellt sind die Durchschnittswerte des mittleren Verlangens nach Drogen in der jeweilig letzten Woche bei den Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Studienteilnehmer an bei denen Daten erhoben werden konnten.

Verlauf Craving 2, dem mittleren Wert des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen

Bei dem mittleren Wert des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen befinden sich das stärkste Craving 2 bei Visite eins, zehn und achtzehn. Den niedrigsten Wert findet man bei Visite siebzehn und danach bei Visite sechzehn und bei Visite vier. Die Ausgangs- und Endwerte sind somit annähernd gleich.

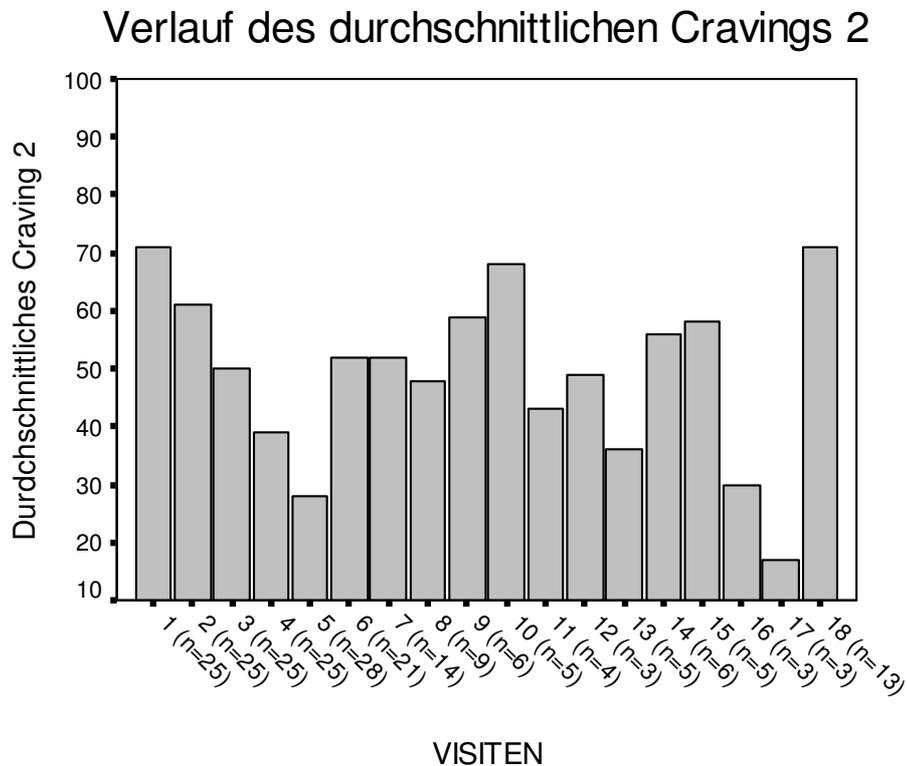


Diagramm 17: Verlauf Craving 2

Dargestellt sind die Durchschnittswerte des stärksten Verlangens nach Drogen in der jeweilig letzten Woche bei den Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Studienteilnehmer an bei denen Daten erhoben werden konnten.

Verlauf Craving 3, der durchschnittlichen Häufigkeit nach Drogen in den letzten 7 Tagen

Am häufigsten war das Verlangen nach Drogen bei Visite achtzehn und etwas weniger bei den Visiten zehn und eins. Am seltensten war das Craving bei Visite siebzehn, gefolgt von der mittleren Häufigkeit bei Visite siebzehn und fünf.

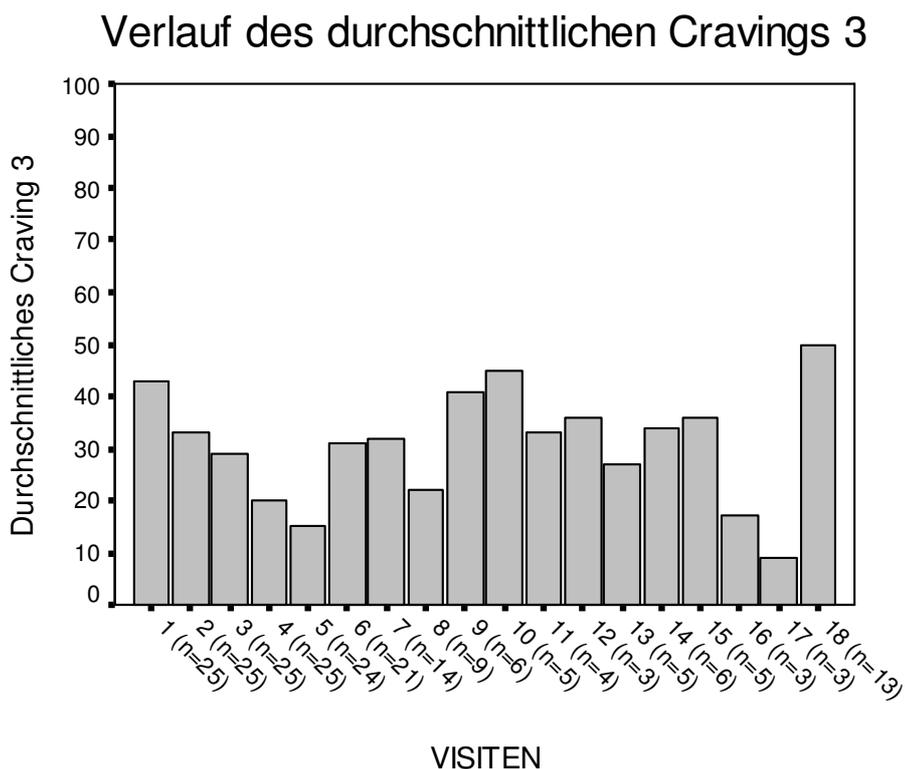


Diagramm 18: Verlauf Craving 3

Dargestellt ist die mittlere Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in der jeweilig letzten Woche bei den Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Studienteilnehmer an bei denen Daten erhoben werden konnten.

3.2.4 Katamnese nach 12 Wochen

Nach 12 Wochen wurde eine Katamnese durchgeführt, bei der Daten aller Patienten erfasst wurden. Je nach Verbleib des Studienteilnehmers wurde

diese persönlich, telefonisch, eigen- oder fremdanamnestisch erhoben. Zum Vergleich der einzelnen Verläufe wurden folgende Variablen definiert:

- „Abstinent“: abstinent über die gesamte Zeit
- „Gebessert“: gelegentlicher Opiatkonsum, aber abstinent nach drei Monaten
- „Nicht gebessert“: unkontrollierter Opiatkonsum

Von den 25 Studienteilnehmern konnten 12% (n=3) als „abstinent“ und weitere 12% (n=3) als „gebessert“ eingestuft werden. Die restlichen 76% (n=19) fielen unter die Kategorie „nicht gebessert“.

Ergebnis nach zwölf Wochen

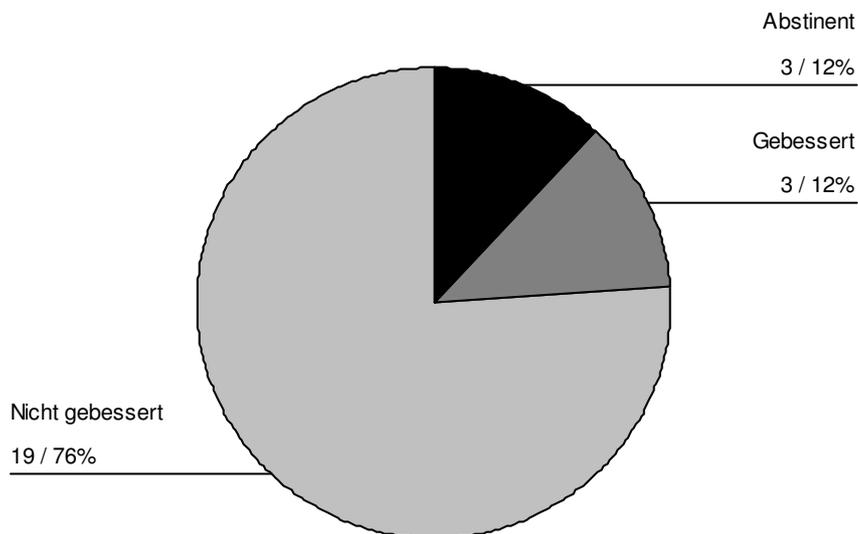


Diagramm 19: Ergebnis der Katamnese nach zwölf Wochen

Dargestellt sind die absoluten Zahlen der Patienten und die Prozentzahlen, die abstinent, gebessert oder nicht gebessert waren nach zwölf Wochen.

3.3 Einzelfalldarstellungen

Im Folgenden sind vier Einzelfälle dargestellt, die repräsentativ die verschiedenen Behandlungsentwicklungen, Cravingverläufe und die Rückfälle dokumentieren.

Im ersten Fall wird ein Patient ohne Rückfall vorgestellt, der auch in der Drei-Monatskatanamnese als abstinent eingestuft werden konnte. Der zweite Fall beschreibt einen Patienten, der nicht mit Opiaten, jedoch mit der Ersatzdroge Alkohol massiv rückfällig wurde. Der dritte Fall zeigt den Verlauf einer Patientin, die gleich nach Studienbeendigung einen unkontrollierten Opiatkonsum zeigte. Als letztes wird der Verlauf eines Patienten mit kontrolliertem sporadischem Substanzgebrauch näher untersucht.

3.3.1 Falldarstellung 1: Herr D.

Herr D., ein 35jähriger Patient, kam im Januar 2000 zur Entgiftung auf die Drogenentgiftungsstation der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Er entgiftete „kalt“, das heißt er erhielt keine Medikamente im Entzug und wurde nach abgeschlossener Entgiftung regulär entlassen. Zur Durchführung der Studie wurde Herr D. einige Tage später erneut auf die Station aufgenommen. Er hatte am Tag zuvor nochmals Opiate konsumiert, so dass vor Beginn der Studie eine erneute kurze „kalte“ Entgiftung erfolgte.

Soziale Anamnese: Herr D. wurde in einer kleineren Stadt geboren, wo er auch aufwuchs und die Realschule erfolgreich abschloss. Herr D. hat eine abgeschlossene Berufsausbildung als Krankenpfleger und arbeitet in diesem Beruf seit Juli 1999 in Vollzeit. Herr D. ist ledig, hat eine eigene Wohnung und eine feste Partnerin, die auch suchterkrank ist.

Suchtanamnese: Herr D. gab an, seit seinem 16. Lebensjahr gelegentlich Cannabis zu konsumieren. Seinen Erstkontakt mit Heroin und Kokain hatte er in seinem 18. Lebensjahr, worauf ein gelegentlicher Konsum der beiden Substanzen folgte. Seit seinem 28. Lebensjahr konsumierte er regelmäßig Heroin intravenös bis im September 1998 die erste Entgiftung erfolgte. Im Anschluss an die Entgiftung absolvierte Herr D. von Oktober 1998 bis Juni 1999

eine Langzeittherapie, an die sich eine viermonatige Abstinenzphase anschloss. Seit Oktober 1999 konsumierte Herr D. 3 x 0,5g Heroin pro Tag, gab an kaum Alkohol zu trinken und 19 Zigaretten pro Tag zu rauchen.

Studienverlauf: Herr D. konsumierte in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studie täglich ca. 0,5 g Opiate, was durch Auswertung des retrospektiven Tagebuchs ermittelt wurde.

Der Patient erhielt täglich acht gleich aussehende Kapseln (je zwei morgens, mittags, abends und zur Nacht). In der ersten Woche erhielt er Placebo und Prednisolon 100mg/d, in der zweiten Placebo, Prednisolon und Codein 300mg/d und in der dritten Woche Placebo und Codein. In der vierten Woche wurde das Codein über drei Tage schrittweise reduziert und abgesetzt.

In der ambulanten Nachbeobachtungsphase, in der er sowohl regelmäßig Tagebuch führte, als auch jede Woche seine ambulanten Termine wahrnahm, gab er an keine Opiate mehr zu nehmen, was durch regelmäßige Urinkontrollen bestätigt werden konnte.

Auffällig jedoch war eine Zunahme des Alkoholkonsums.

So kann gesagt werden, dass Herr D. nach Beendigung der Studie nicht rückfällig in Bezug auf Opiate oder sonstige illegale Drogen wurde und somit als abstinent anzusehen ist, jedoch sich vermehrt dem Alkohol zuwandte.

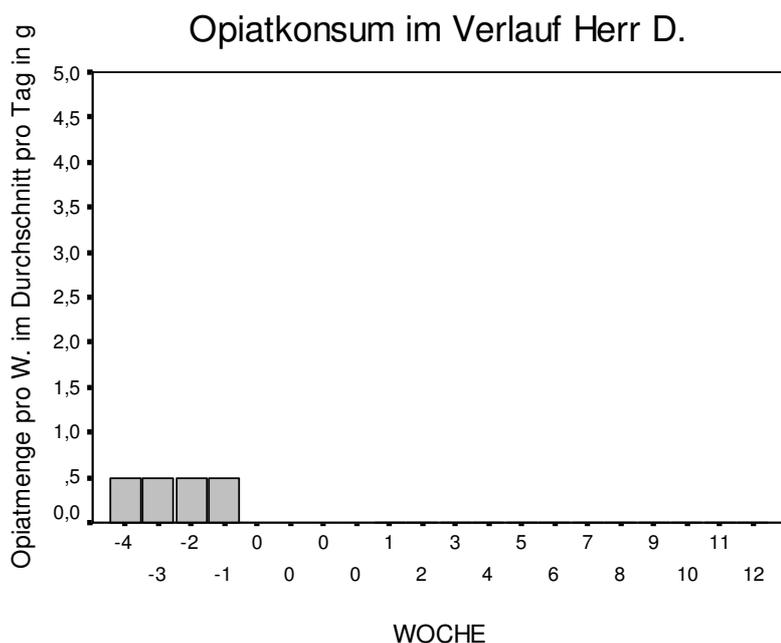


Diagramm 20: Opiatkonsum Herr D.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Menge an Opiat in Gramm bezogen auf die Woche, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen.

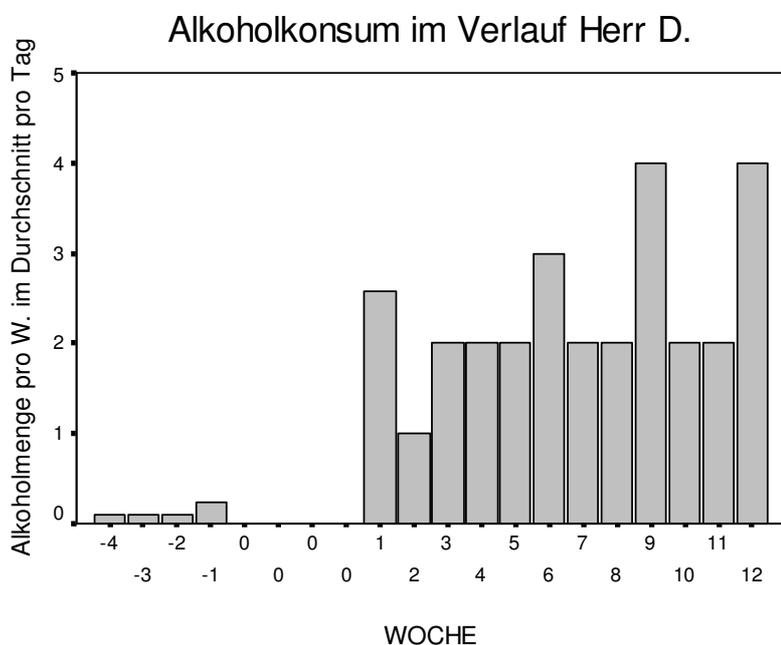


Diagramm 21: Alkoholkonsum Herr D.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Menge an Alkohol in Drinks bezogen auf die Woche, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre Studienphase und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen.

Verlauf des Cravings

In den folgenden Grafiken sind die Verläufe der Drogengier (Craving) bei Herrn D. dargestellt. Die erste Grafik zeigt das Verlangen nach Drogen in den letzten sieben Tagen im Durchschnitt. Die zweite gibt Auskunft über das stärkste Verlangen und die dritte über die Häufigkeit des Cravings, jeweils bezogen auf die letzte Woche. Bei Herrn D. zeigt sich eine deutliche Reduktion des Cravings in der ambulanten Phase.

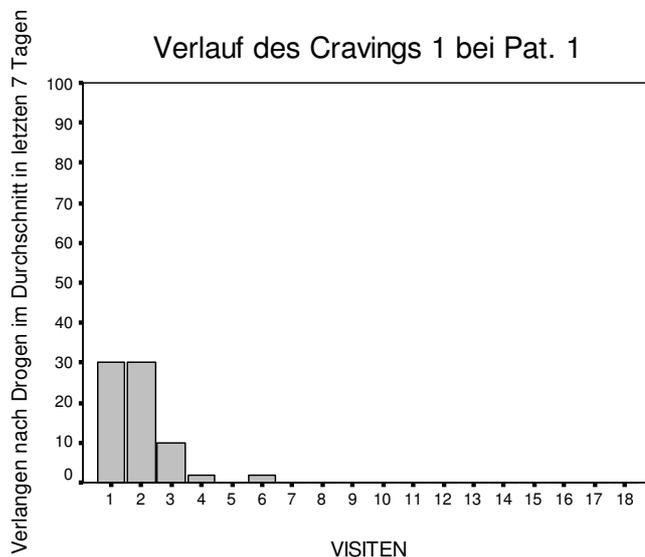


Diagramm 22: Craving 1 bei Pat. 1

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des Verlangens nach Drogen im Durchschnitt in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine.

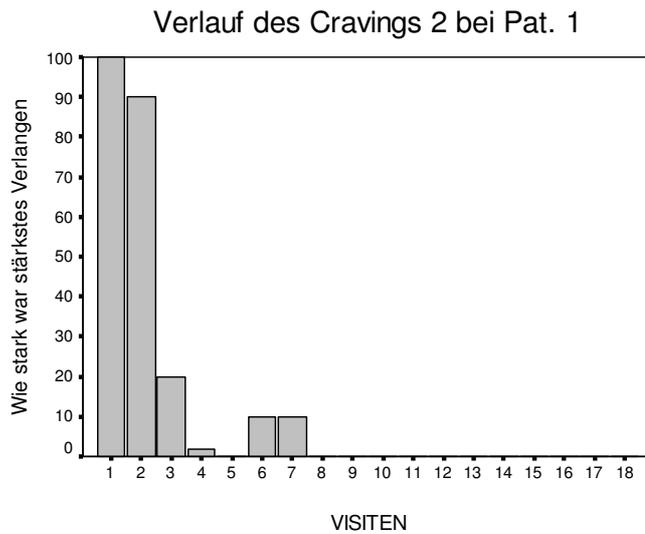


Diagramm 23: Craving 2 bei Pat. 1

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine.

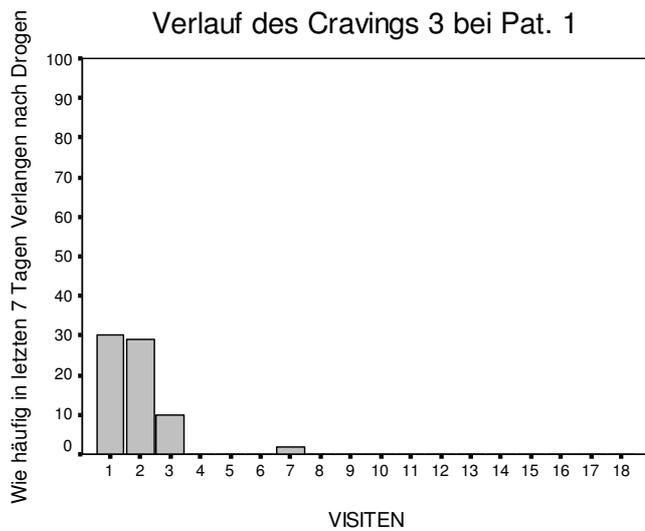


Diagramm 24: Craving 3 bei Pat. 1

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 der Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine.

3.3.2 Falldarstellung 2: Herr A.

Herr A. erschien im Mai 2000 auf der Drogenentgiftungsstation der Uniklinik zur Durchführung der Studie. Er war zu diesem Zeitpunkt 44 Jahre alt und hatte zuvor in einer anderen Klinik entgiftet, so dass er nach abgeschlossenen Voruntersuchungen in die Studie aufgenommen werden konnte.

Soziale Anamnese: Herr A. wuchs in einer mittelgroßen Stadt auf, schloss die Realschule mit der mittleren Reife ab und beendete eine Berufsausbildung erfolgreich. Er lebte zum Zeitpunkt der Studie alleine, hatte keine Kinder und war arbeitslos.

Suchtanamnese: Herr A. konsumierte seit seinem 14. Lebensjahr erhebliche Mengen Alkohol und gelegentlich Cannabis. In seinem 29. Lebensjahr schloss sich ein gelegentlicher Benzodiazepinmissbrauch an. Seinen ersten Kontakt mit Heroin und Kokain hatte er mit 32, an den sich ein regelmäßiger Konsum von Heroin und gelegentlicher Konsum von Kokain anschloss. Er führte bis jetzt zehn stationäre Entgiftungen durch, eine Langzeittherapie hatte er jedoch noch nicht absolviert. Letztmalig schloss er im September 1999 eine Teilentgiftung vom Alkohol regulär ab. Seit einem Jahr wird Herr A. mit L-Polamidon substituiert, wobei er im Durchschnitt 15ml pro Tag einnahm. Daneben kam es zu einem starken Beigebrauch von Alkohol, Kokain und Benzodiazepinen.

Studienverlauf: Herr A. konsumierte in Woche -4 bis -2 vor Beginn der Studie im Durchschnitt 15ml L-Polamidon pro Tag und in der letzten Woche 24ml L-Polamidon pro Tag. Ein Heroinkonsum bestand nicht. Alkohol konsumierte er kaum. Nach den der Studie vorangestellten Untersuchungen, konnte bei Herrn A. am 26.5.00 mit der Studienmedikation begonnen werden. Wie bei den vorherigen Patienten erhielt er in Woche 1 Placebo und Prednisolon 100mg/d, in Woche 2 Placebo, Prednisolon und Codein und in der dritten Woche Placebo und Codein. In Woche vier wurde das Codein über drei Tage schrittweise reduziert und abgesetzt.

In der ambulanten Nachbeobachtungsphase kam ein regelmäßiger Kontakt mit Herrn A. zustande. Lediglich in den Wochen 2, 5, 11 und 12 konnten keine Daten ermittelt werden.

Herr A. konsumierte in der ambulanten Phase der Studie keine Opiate und auch kein L-Polamidon mehr, jedoch war ein sehr starker Anstieg des Alkoholkonsums zu verzeichnen.

So kann gesagt werden, dass Herr A. auf jeden Fall bis Woche 10 keinen Opiatrückfall erlitten hat und im Verlauf als abstinent gilt, aber einen massiven Alkoholrückfall hatte.

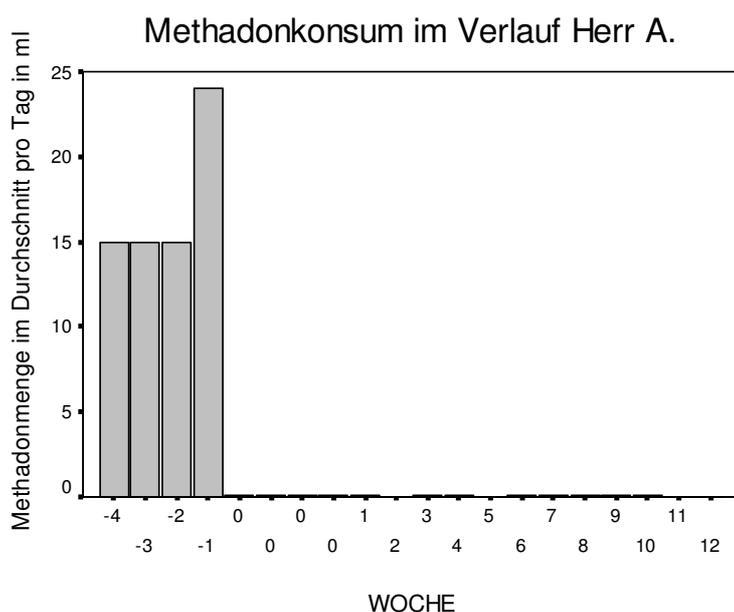


Diagramm 25: Methadonkonsum Herr A.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Menge an Methadon in ml bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Methadonmengen, die tatsächlich null darstellen der Balken verdickt erscheint.

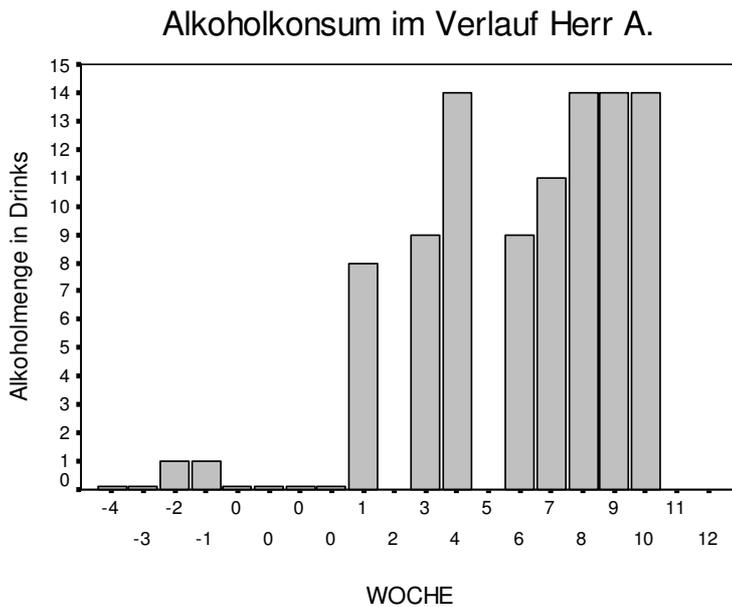


Diagramm 26: Alkoholkonsum Herr A.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Alkoholmenge in Drinks bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Alkoholmengen, die tatsächlich null darstellen der Balken verdickt erscheint.

Verlauf des Cravings:

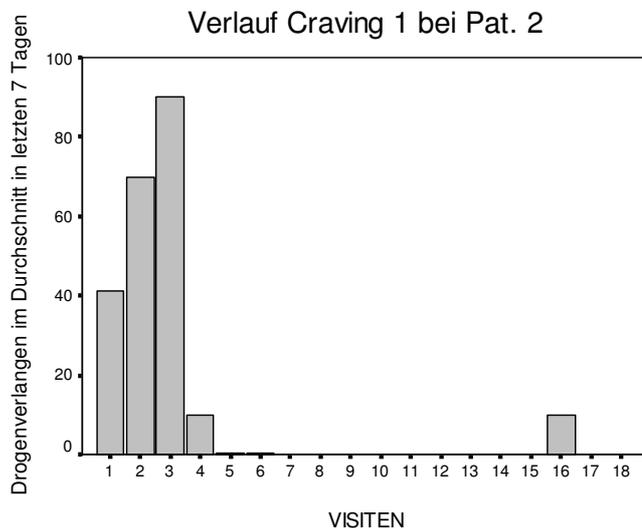


Diagramm 27: Craving 1 bei Pat. 2

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des Verlangens nach Drogen im Durchschnitt in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten an denen das Craving null war verdickt erscheinen.

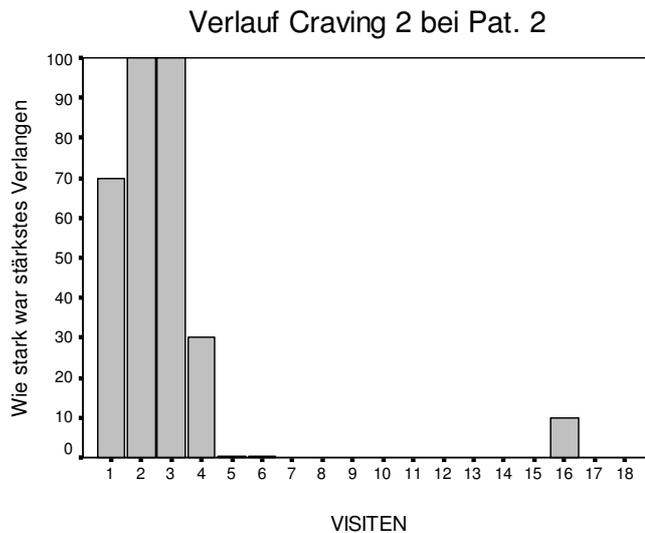


Diagramm 28: Craving 2 bei Pat. 2

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten an denen das Craving null war verdickt erscheinen.

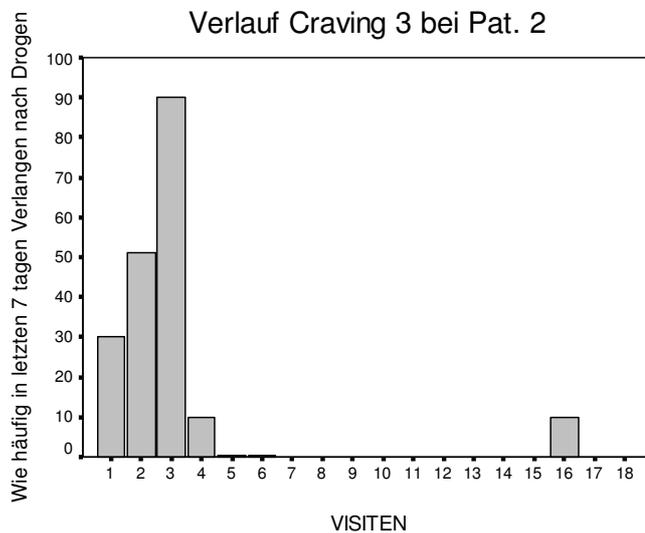


Diagramm 29: Craving 3 bei Pat. 2

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 der Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten an denen das Craving null war verdickt erscheinen.

Im Verlauf ist das Craving bei Herrn A. deutlich zurückgegangen, wenn man die Anfangswerte gegen die 10-Wochen-Katamnesewerte stellt. Leider fehlen die Wochen 1 bis 9 und 11 bis 12, da mit Herrn A. durch Wegzug lediglich telefonische Eigen- und Fremdanamnesen möglich waren.

3.3.3 Falldarstellung 3: Frau K.

Frau K., eine 33 jährige Patientin, wurde im Juli 2000 auf die Drogenentgiftungsstation aufgenommen. Sie entgiftete „warm“, d.h. sie erhielt D/L-Methadon in abnehmender Dosierung. Nach abgeschlossener Entgiftung konnte Frau K. mit der Studie beginnen.

Soziale Anamnese: Frau K. wuchs in einer Großstadt in Deutschland auf, absolvierte eine Berufsfachschule und schloss eine Lehre ab. Derzeit gab sie an, ganztags in kaufmännischen Bereich in der Firma ihres Vaters zu arbeiten. Frau K. ist ledig, hat keine Kinder und lebte in letzter Zeit mit Freunden zusammen.

Suchtanamnese: Frau K. gab an, seit ihrem 14. Lebensjahr gelegentlich Kokain und Cannabis zu konsumieren. Ihren ersten Kontakt mit Heroin hatte sie mit 15, worauf ein relativ regelmäßiger Konsum der Substanz folgte. Frau K. absolvierte 7 stationäre Entgiftungen und 6 stationäre Therapien. Ihre letzte Entgiftung war im Frühjahr 2000, die Frau K. jedoch nicht beendete. Die letzte Therapie absolvierte sie vor ca. 10 Jahren. Als längste Abstinenzphase kann bei Frau K. 8 Monate angenommen werden. Zu ihrer aktuellen Suchtanamnese gab sie an derzeit 3g Heroin pro Tag intravenös und gelegentlich 1g bis 2g Kokain pro Tag zu konsumieren.

Studienverlauf: Frau K. konsumierte in den 4 Wochen vor der Studie ca. 3g Opiat pro Tag, hatte einen Kokainkonsum von ca. 1,4g pro Tag und trank sehr wenig Alkohol.

Nach erfolgter Entgiftung und Abschluss der Voruntersuchungen konnte bei Frau K. mit der Studienmedikation begonnen werden. In der Nachbetreuungsphase hatte sie schon in der ersten Woche einen Rückfall mit Opiaten an den sich ein regelmäßiger Konsum der Substanz von im Durchschnitt ca. 0,4g pro Tag anschloss. Somit muss man sie in der Verlaufsbeurteilung als „nicht gebessert“ einstufen. Zu ihrem Kokainkonsum kann leider keine Aussage gemacht werden, da die Angaben der Patientin (Kokainkonsum wurde nicht erfasst) und die Ergebnisse ihres Drogenurins, die deutlich positiv in Bezug auf Kokain waren, eine große Diskrepanz aufwiesen.

Der Alkoholkonsum von Frau K. hat in der ambulanten Phase leicht zugenommen. Frau K. nahm die meisten ambulanten Termine bis auf Woche neun und elf wahr.

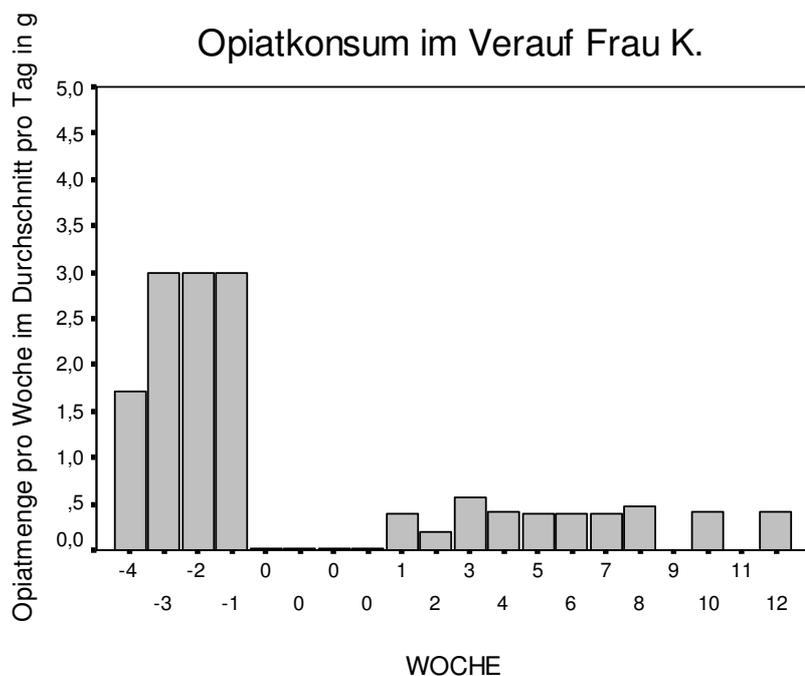


Diagramm 30: Opiatkonsum Frau K.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Menge an Opiaten in Gramm bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Opiatmengen, die tatsächlich null darstellen, der Balken verdickt erscheint.

Alkoholkonsum im Verlauf Frau K.

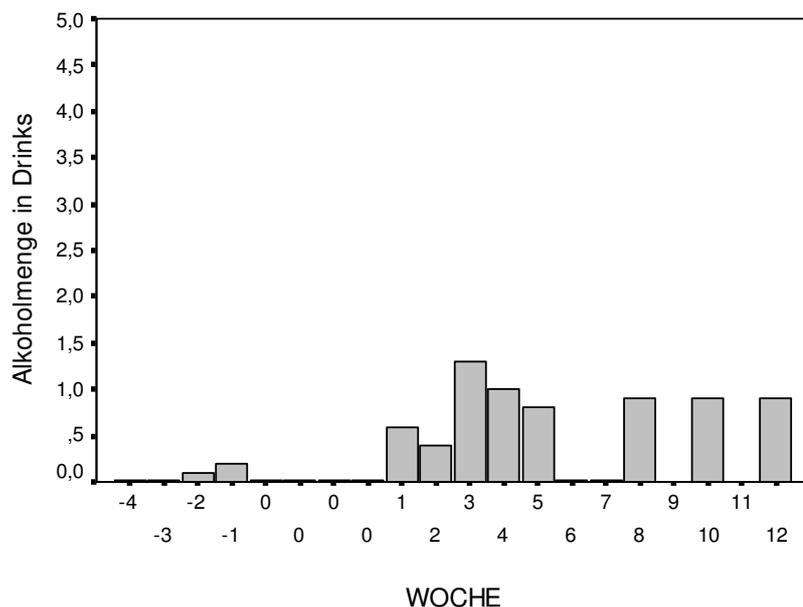


Diagramm 31: Alkoholkonsum Frau K.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Alkoholmenge in Drinks bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Alkoholmengen, die tatsächlich null darstellen, der Balken verdickt erscheint.

Verlauf des Cravings bei Frau K.

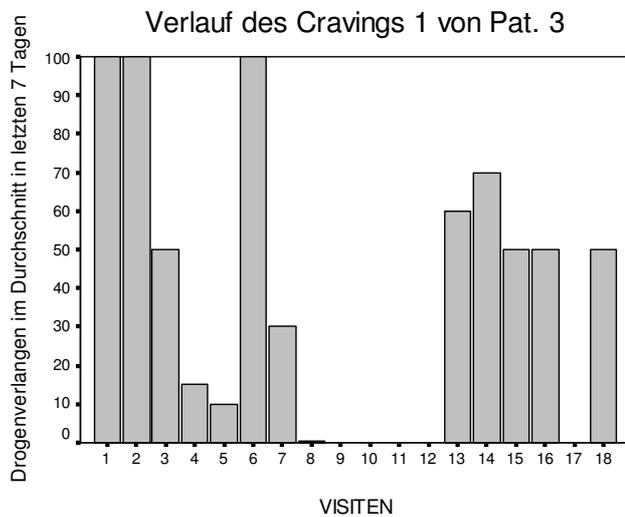


Diagramm 32: Craving 1 bei Pat. 3

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des Verlangens nach Drogen im Durchschnitt in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten, an denen das Craving null war, verdickt erscheinen.

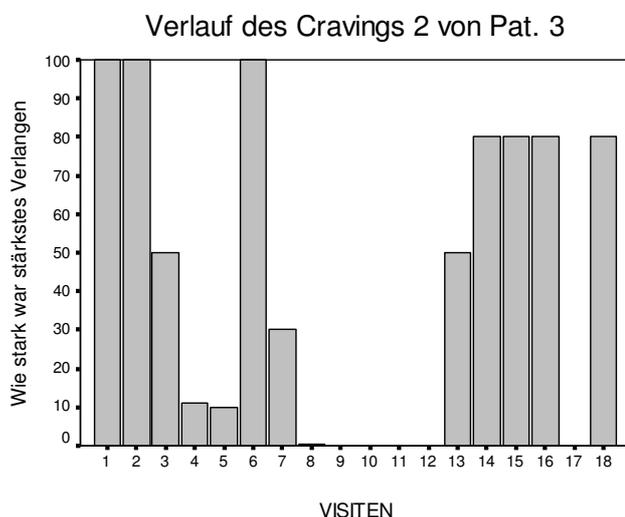


Diagramm 33: Craving 2 bei Pat. 3

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten, an denen das Craving null war, verdickt erscheinen.

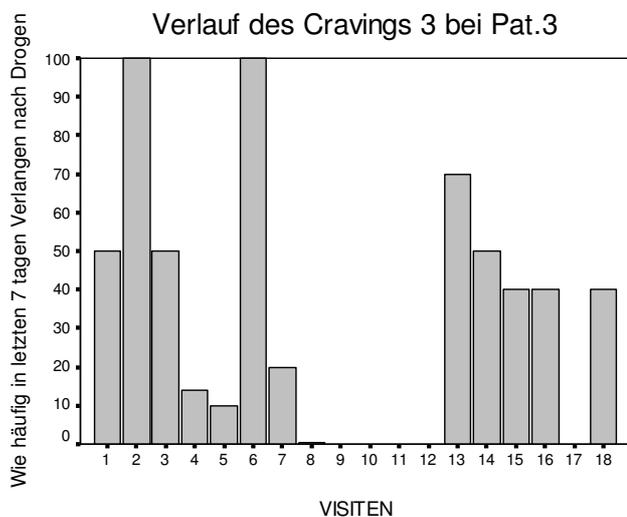


Diagramm 34: Craving 3 bei Pat. 3

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 der Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten, an denen das Craving null war, verdickt erscheinen.

Zum Verlauf des Cravings bei Frau K. ist zu sagen, dass bei Visite acht kein Craving angegeben wurde. Das größte Drogenverlangen konnte bei den stationären Visiten eins, zwei und sechs ermittelt werden. Die Eingangs- und Abschlusswerte sind durchschnittlich etwas zurückgegangen.

3.3.4 Falldarstellung 4: Herr W.

Herr W., ein 36jähriger Patient, erschien im August 2000 auf der Drogenentgiftungsstation der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, wo eine Entgiftungsbehandlung bei mäßigen Entzugssymptomen erfolgte. Nach abgeschlossener Entgiftung konnte er in die Studie miteinbezogen werden.

Soziale Anamnese: Herr W. wuchs seit seinem 5. Lebensjahr bei seiner Mutter und seinem Stiefvater in einer mittelgroßen Stadt auf, absolvierte erfolgreich die Hauptschule und schloss eine Berufsausbildung als Bäcker ab. Zur Zeit der Studie lebte Herr W. mit einer festen Partnerin und deren Tochter zusammen, die beide nicht suchterkrankt sind, hat selbst jedoch keine Kinder. Begleitend zur Studie absolvierte er eine Umschulung zum Arbeitserzieher.

Suchtanamnese: Herr W. gab an von seinem 16. Lebensjahr bis zu seinem 21. Lebensjahr regelmäßigen Kontakt mit Alkohol und Cannabis gehabt zu haben. Heroin und Kokain konsumierte er erstmalig in seinem 21. Lebensjahr, worauf ein regelmäßiger Gebrauch der beiden Substanzen folgte. Seitdem ist er i.v. opiatabhängig mit wechselnden Substitutionszeiten bzw. Abstinenzphasen. Seine letzte stationäre Entwöhnungstherapie absolvierte er 3 Jahre zuvor in Tübingen, woraufhin er zwei Jahre substanzfrei blieb. Darauf folgte ein Rückfall und im Oktober `99 eine „kalte“ Entgiftung in Zwiefalten, an die sich seit November `99 die jetzt bestehende Substitution mit D/L-Methadon \cong 6ml anschloss.

Studienverlauf: Herr W. konsumierte in den 4 Wochen vor Beginn der Studie im Durchschnitt ca. 7,5 ml D/L-Methadon pro Tag. Ein gelegentlicher Opiatkonsum, sowie Alkoholkonsum konnte ermittelt werden.

Bei Herrn W. wurde das Vergabeschema etwas variiert, so erhielt er insgesamt 18 Kapseln, die über den Tag verteilt abgegeben wurden. Das waren in der ersten Woche Placebo und Prednisolon 100mg/d, in der zweiten Woche Placebo, Prednisolon und Codein und in Woche 3 Placebo und Codein, das nun aber schon in Woche vier in absteigender Dosierung gegeben wurde.

In der ambulanten Nachbeobachtungsphase konnte bei Herrn W. kein Methadonkonsum nachgewiesen werden, zu seinem Opiatkonsum ist zu sagen, dass er nach Prüfung der Rückfallparameter als abstinent anzusehen ist. Es zeigte sich lediglich ein kontrollierter sporadischer Substanzgebrauch. Der Alkoholkonsum kann als annähernd gleich betrachtet werden.

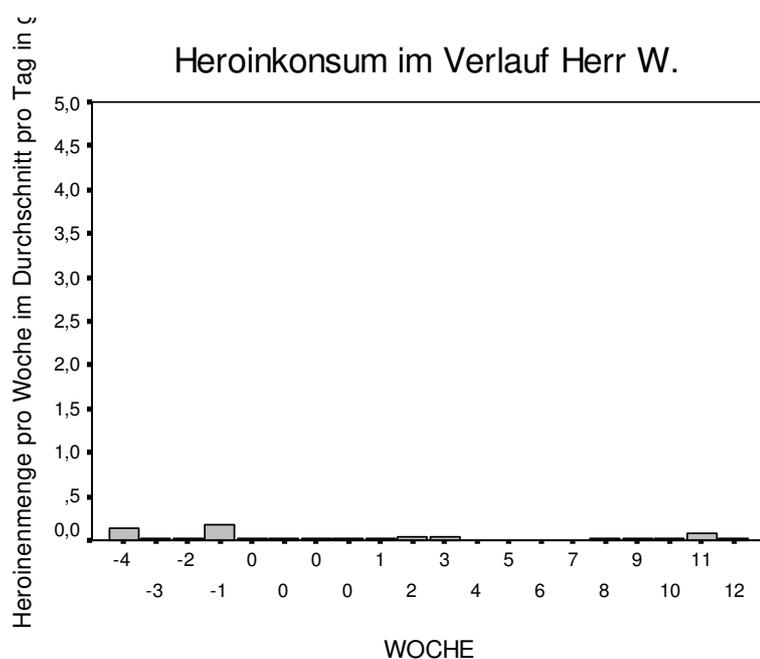


Diagramm 35: Heroinkonsum Herr W.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Menge an Heroin in Gramm bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, die Wochen 0 die stationäre und die Wochen 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Heroinmengen, die tatsächlich null darstellen der Balken verdickt erscheint.

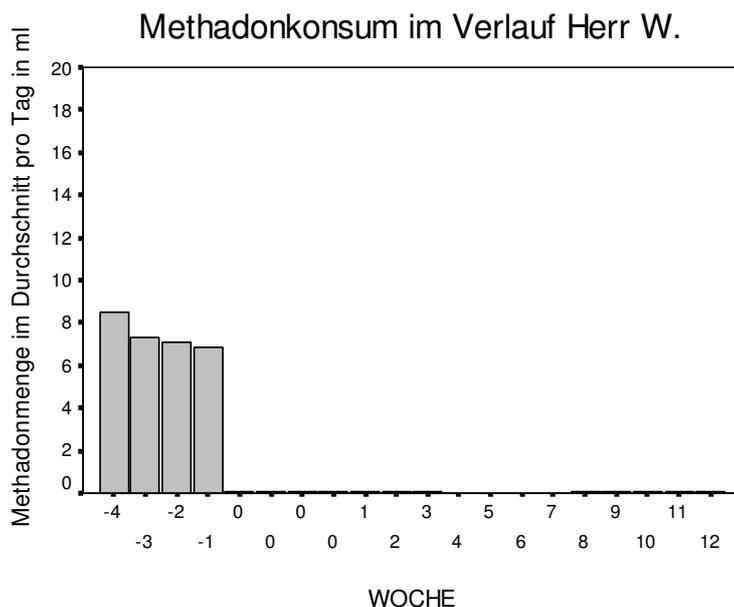


Diagramm 36: Methadonkonsum Herr W.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Menge an Methadon in ml bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, 0 die stationäre und 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Methadonmengen, die tatsächlich null darstellen, der Balken verdickt erscheint.

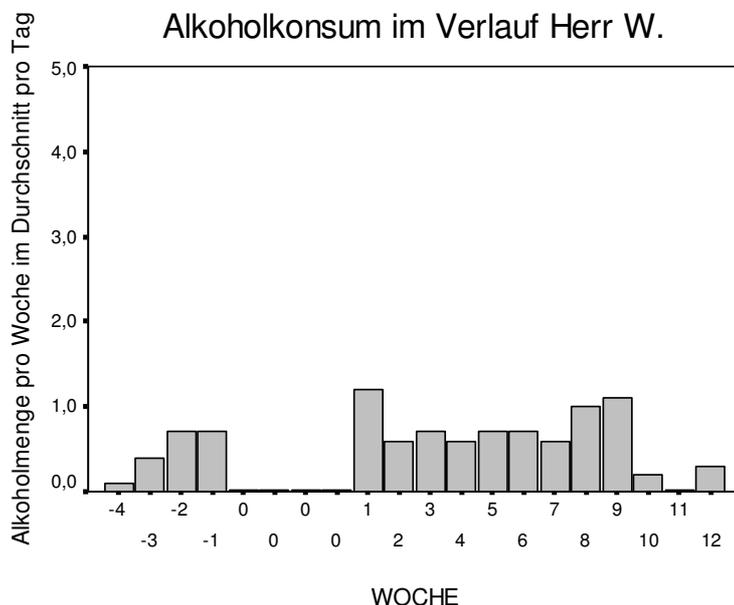


Diagramm 37: Alkoholkonsum Herr W.

Dargestellt ist die durchschnittlich pro Tag konsumierte Alkoholmenge in Drinks bezogen auf die Wochen, wobei die Wochen -4 bis -1 die prästationäre, 0 die stationäre und 1 bis 12 die poststationäre Phase darstellen. Die fehlenden Werte haben keine Mengenzuordnung, wohingegen bei den Alkoholmengen, die tatsächlich null darstellen, der Balken verdickt erscheint.

Verlauf des Cravings:

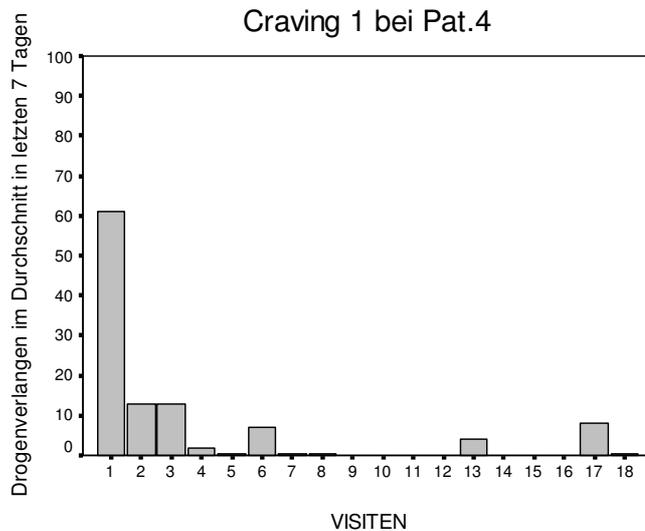


Diagramm 38: Craving 1 bei Patient 1

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des Verlangens nach Drogen im Durchschnitt in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten an denen das Craving null war verdickt erscheinen.

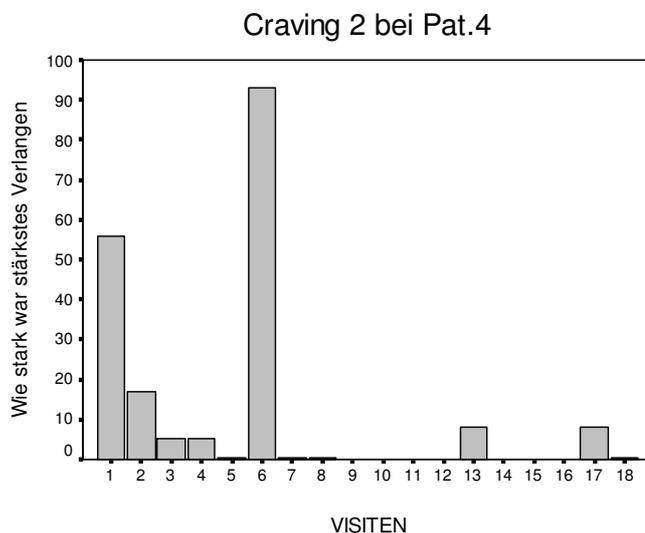


Diagramm 39: Craving 2 bei Patient 2

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten an denen das Craving null war verdickt erscheinen.

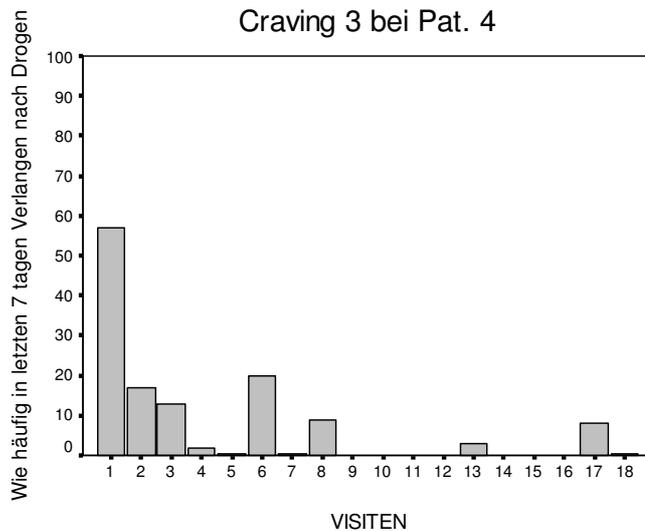


Diagramm 40: Craving 3 bei Patient 4

Dargestellt ist der Wert zwischen null und 100 der Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen bei den einzelnen Visiten, wobei Visite 1 eine Woche vor der Studie, Visite 2 bei Beginn der Studie und Visite 3,4,5 und 6 die Visiten während der stationären Phase darstellen. Bei Visite 7 bis 18 handelt es sich um die ambulanten Nachbeobachtungstermine. Den fehlenden Visiten ist kein Wert des Verlangens nach Drogen zugeordnet, wohingegen die Visiten an denen das Craving null war verdickt erscheinen.

Bei Herrn W. kommt man nach Auswertung der Studiendaten zu dem Ergebnis, dass seine Drogengier im Verlauf abgenommen hat. Vergleicht man die retrospektive Phase vor der Studie mit der ambulanten Nachbeobachtungsphase kann von einer Reduktion des Verlangens ausgegangen werden.

4. Diskussion

4.1 Zielsetzung der Untersuchung

Hauptziel der klinischen Studie war die erste Überprüfung auf unerwünschte Wirkungen der „kausalen Therapie der Opiatsucht“ an opiatabhängigen Probanden. Als weiteres Ziel wurden die Ergebnisse auf Anzeichen für Wirksamkeit der Behandlung und im Besonderen auf Veränderungen im Craving bei der gesamten Studiengruppe und in vier Einzelfalldarstellungen hin geprüft. Es wurde untersucht inwiefern das Craving reduziert werden konnte und ob ein hohes Craving mit einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit einhergeht. Nachdem der „kausale Therapieansatz“ im Tiermodell große Erfolge gezeigt hatte, wurde die Studie auf der Entgiftungsstation der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen als erste klinische Pilotstudie durchgeführt. Es nahmen 25 voruntersuchte Patienten an der neuartigen pharmakologischen Therapie teil. Der Verlauf wurde mittels wöchentlicher ambulanter Nachuntersuchungen und einer Dreimonatskatanamnese überprüft.

4.2 Stichprobenmerkmale

4.2.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Studiengruppe lag mit 32 Jahren höher als das anderer Untersuchungen mit opiatabhängigen Probanden (Hoffmann et al., 1997; Zinkler et al., 1998; Kochs et al., 1999; Broers et al., 2000; Dedner, 2002). So waren zum Beispiel die Patienten bei den katamnestischen Untersuchungen von Kochs durchschnittlich 30,6 Jahre, von Zinkler 26,7 Jahre, bei Broers 27 Jahre und bei der Studie über die Prädiktoren für den Behandlungsverlauf opiatabhängiger Patienten im Durchschnitt 30 Jahre alt.

Das mittlere Alter unserer Studiengruppe lag somit über dem durchschnittlichen Alter anderer Untersuchungen.

Die Notwendigkeit neuer Therapieansätze zeigt sich vor allem bei älteren, langjährigen Opiatabhängigen, da diese oft schon erfolglos meist mehrere Entgiftungen und Therapien hinter sich gebracht haben und es gerade für diese Patientengruppe wichtig ist nach neuen Therapiemöglichkeiten zu suchen. Deutlich wird dies auch dadurch, dass jüngere Patienten mit kürzeren Konsumzeiten bessere Heilungsaussichten haben als das ältere Patienten Klientel (Bardeleben et al., 1993).

4.2.2 Geschlechtsunterschiede

Bei den von uns untersuchten Patienten überwogen mit 84% deutlich die männlichen Patienten. Diese Zahl erscheint recht hoch, jedoch liegt in der Suchthilfe fast immer ein Geschlechtsverhältnis von 3:1 vor. In vielen Studien mit opiatabhängigen Probanden zeigte sich eine deutlich höhere Anzahl männlicher Probanden (Hoffmann et al., 1997; Mann et al., 1997; Broers et al., 2000; Dedner, 2002). Somit ergibt sich eine repräsentative Geschlechterverteilung.

4.2.3 Familienstand und Wohnsituation

Die meisten Studienteilnehmer waren ledig (84%) und viele der Patienten (32%) lebten alleine oder bei den Eltern (28%), relativ wenige wohnten (16%) mit Lebensgefährten und/ oder Kindern zusammen. Bei der von der Suchtkrankenhilfe erfassten Klientel waren 81% der männlichen und 71% der weiblichen Opiatabhängigen ledig. Viele lebten alleine und 26% lebten bei den Eltern (Welsch et al. 2002). Diese Lebensumstände können so bei vielen Suchtpatienten, gerade Heroinabhängigen, beobachtet werden, da die Krankheit Sucht eine starke Belastung für zwischenmenschliche Beziehungen darstellt.

4.2.4 Schulabschluss und Erwerbstätigkeit

Mehr als die Hälfte (52%) der Patienten hatte einen Haupt- bzw. Berufsfachschulabschluss erreicht, Mittlere Reife 36% und Abitur 8%. Eine ähnliche Verteilung konnte auch bei Zinkler festgestellt werden. 58% konnten dort einen Hauptschulabschluss vorweisen, 28% einen Realschulabschluss und 4% Abitur (Zinkler et al., 1998).

Bei den von Welsch (2002) in der Suchtstatistik erfassten 663 Opioidabhängigen waren 64,4% nicht erwerbstätig, in unserer Studie gaben 60% an arbeitslos zu sein. Bei anderen katamnestischen Studien, wie die des BKH Taufkirchen konnte mit 62% eine ähnlich hohe Zahl an Erwerbslosen ermittelt werden (Kochs et al., 1999). In Ausbildung, bei der Bundeswehr oder dem Zivildienst befanden sich 16% der Klienten, bei Welsch 6,4% und erwerbstätig waren bei beiden nur ca. 25%. Auch bei der katamnestischen Studie niedrighwelliger Opiatabhängiger von Zinkler des BKH Kaufbeuren waren lediglich 20% erwerbstätig (Zinkler et al., 1998). Dies zeigt zum einen die hohe Repräsentativität unserer Studiengruppe und zum anderen verweisen die hohen Arbeitslosenzahlen auf eine weitere Problematik, die häufig mit der Heroinabhängigkeit vergesellschaftet ist.

4.2.5 Alter bei Erstabhängigkeit

In der Jahresstatistik 2000 der stationären Suchtkrankenhilfe in Deutschland (Welsch, 2001) lag das Alter der Erstabhängigkeit bei über 53% der erfassten Opiatabhängigen zwischen 20 und 29 Jahren. Bei den von uns untersuchten Patienten gaben jeweils 44% an ihren ersten Opiatkontakt zwischen 17-19 Jahren und zwischen 20-30 Jahren gehabt zu haben. Somit hatte die von uns untersuchte Patientengruppe im Durchschnitt früher Kontakt mit Opioiden.

4.2.6 Drogenkarriere und Behandlungserfahrung

Die in unserer klinischen Studie untersuchte Patientenklientel wies eine ausgesprochen heterogene Drogenkarriere und Therapieerfahrung auf. So erstreckte sich die Dauer des Opiatkonsums vor Behandlungsbeginn von 3,5 bis zu 16 Jahren, was im Durchschnitt 8,6 Jahren entsprach. Bei Kochs katamnestischer Untersuchung Drogenabhängiger am BKH Taufkirchen konnten mit einer durchschnittlich 9-jährigen Opiatabhängigkeit ähnliche Daten erhoben werden (Kochs et al., 1999). Die Zahlen der katamnestischen Untersuchung von Broers in Genf lag mit einer durchschnittlich 6-jährigen Opiatsucht niedriger (Broers et al., 2000).

Bei der Anzahl bisheriger Entgiftungen schwankte die Anzahl von null bis zehn. Einer stationären Therapie hatten sich sieben Patienten noch nie unterzogen, ein weiterer Teil konnte bis zu siebenmalige Therapieerfahrung vorweisen. Auch bei der Anzahl an vorangegangenen Substitutionen, die zwischen keiner und fünf lag, wie auch der Dauer der längsten Abstinenz in den letzten fünf Jahren, die zwischen null und 47 Monaten betrug, zeigte sich die hohe Variationsbreite in der Drogenkarriere und der vorangehenden Therapieerfahrung der Studiengruppe. Dies zeigt die unterschiedlichen Erfahrungen im Konsumverhalten und Entwöhnungstherapien, denen die Behandlung der Heroinsucht gerecht werden muss.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich zwar um eine hohe Selektion aufgrund des Studiencharakters handelt. Vergleiche mit anderen Studien mit Opiatabhängigen haben gezeigt, dass die Patientengruppe dennoch der Klientel einer Motivationsstation entspricht und somit im Rahmen einer ersten Machbarkeitsstudie als repräsentativ angesehen werden kann.

4.3 Bewertung der unerwünschten Nebenwirkungen

Betrachtet man die Nebenwirkungen so stellt man fest, dass jeweils nur weniger als die Hälfte überhaupt über unerwünschte Wirkungen klagten.

In der ersten Studienwoche zeigten sich als Hauptnebenwirkungen gastrointestinale Beschwerden, Unruhe und Schlafstörungen. Diese Nebenwirkungen sind mit den unerwünschten Wirkungen einer Corticoidtherapie vereinbar. Auch die anderen Begleitwirkungen, wie Hautausschlag, Schwitzen, Rückenschmerzen und Pruritus traten in geringer Ausprägung auf.

In der zweiten Studienwoche fanden sich vor allem Juckreiz, Obstipation, Hautausschlag, Schlafstörungen und gastrointestinale Beschwerden. Seltener wurde über Unruhe, Rückenschmerzen, Schwitzen und Craving geklagt. Es zeigten sich insgesamt mehr Nebenwirkungen als in der ersten Woche, die sich aber alle im Rahmen der normalen Wirkung- und Nebenwirkungsprofile der beiden Substanzen erklären lassen. Insgesamt waren auch in dieser Woche die Begleitsymptome eher als milde anzusehen.

In der letzten stationären Studienwoche klagten die Patienten hauptsächlich über Hautausschlag, Juckreiz und Obstipation. Selten über Schwitzen, Craving und Schlafstörungen. Insgesamt wurden in der letzten Woche am wenigsten unerwünschte Wirkungen erfasst.

Zusammenfassend gaben insgesamt weniger als die Hälfte der Patienten überhaupt Nebenwirkungen an. Diese sind im Rahmen der jeweils verabreichten Substanz erklärbar. Schwere Begleiterkrankungen traten nicht auf. Somit ist die Studie als gut durchführbar anzusehen.

4.4 Verlaufsbeurteilung

Um eine Aussage über den Erfolg der Behandlung treffen zu können, wird im Folgenden zum einen die Art der Behandlungsbeendigung, zum anderen die Verlaufsbeurteilung diskutiert. Anhand von vier Fallbeispielen wird der Einfluss der Therapie auf das Konsumverhalten sowie das Craving diskutiert. Da bislang keine adäquate „kausale“ Therapie der Opiatsucht existiert, kann die Pharmakotherapie lediglich mit anderen, nicht kausalen Ansätzen, verglichen werden.

4.4.1 Bewertung der Art der Behandlungsbeendigung

Die Art einer Behandlungsbeendigung ist eine wichtige Voraussetzung für eine folgende Abstinenz, manche Autoren sehen sie gar als den wichtigsten Prädiktor für einen langfristigen Therapieerfolg an (Roch et al., 1992). Es kann auf jeden Fall davon ausgegangen werden, dass bei Therapieabbruch die Erfolgsaussichten als sehr viel kleiner anzusehen sind als bei regelrechtem Abschluss. Bei den Abstinenzaussichten kommt es auf die Art der untersuchten Behandlung an. So ist anzunehmen, dass bei Abbruch einer Entgiftungsbehandlung ein schlechterer Therapieerfolg erzielt wird, als bei Abbruch einer nahezu beendeten Langzeittherapie. In Studien hat sich herausgestellt, dass Patienten, welche eine Entgiftung abbrechen zu fast 100% direkt im Anschluss an die Behandlung rückfällig wurden (Zinkler et al., 1998). Die bei unserer Studie erreichten 96% regulärer Beendigungen ist im Vergleich zu anderen Studien hoch. So beendeten von den in der Jahresstatistik 2000 der stationären Suchtkrankenhilfe in Deutschland erfassten 765 Opioidabhängigen in Rehabilitationseinrichtungen lediglich 35% ihre Behandlung planmäßig, 8% wurden weitervermittelt und die übrigen 57% konnten die Behandlung aufgrund Abbruchs entweder von Seiten des Patienten oder der Einrichtung nicht regelrecht abschließen. Bei den katamnestischen Untersuchungen Opiatabhängiger beendeten in Genf 73% die Behandlung regulär (Broers et al., 2000), bei der Studie in Kaufbeuren 69% (Zinkler et al., 1998) und bei der katamnestischen Studie des BKH Taufkirchen konnten lediglich 27% die Entgiftung regulär abschließen (Kochs et al., 1999). Zwar kann aufgrund der Behandlungsbeendigung keine eindeutige Aussage über die Dauer der Abstinenz gemacht werden, jedoch stellt sie eine wichtige Voraussetzung für einen längerfristigen Erfolg der Therapie dar. Um eine signifikante Aussage treffen zu können wäre eine größere Studiengruppe nötig, die in einer zweiten breiteren klinischen Studie zu untersuchen wäre.

4.4.2 Bewertung des ambulanten Studienverlaufs

Zur Bewertung der Abstinenzdauer nach Studienende wurden die Rückfälle über die 12-Wochen nach Beendigung der Studie bis zum Katamnesezeitpunkt ermittelt. Von den 25 Studienteilnehmern wurden 88% innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten opiatrückfällig. Mehr als die Hälfte (60%) erlitten ihren Rückfall schon in der ersten Woche der ambulanten Therapiephase.

Vergleicht man zur besseren Beurteilung des Verlaufs die Anzahl der Patienten, die vier Wochen poststationär keinen Rückfall erlitten hatten mit denen der 1-Monatskatamnese des psychiatrischen Universitätsklinikums in Genf, so stellt man fest, dass in der hier beschriebenen Behandlung nach einem Monat noch 16% (n=4) abstinent waren und in Genf 19,3% (Broers et al., 2000).

Die Rückfallquote der 6-Monatskatamnese des BKH Kaufbeuren betrug über den gesamten Zeitraum 84% und die der katamnestischen Untersuchung des BKH Taufkirchen wurde für einen erfassten Zeitraum von durchschnittlich 600 Tage auch mit 84% angegeben (Zinkler et al., 1998; Kochs et al., 1999).

Die Zahl der Rückfälle in unserer Patientenkiel liegt mit insgesamt 88% in einem kürzeren Beobachtungszeitraum ähnlich hoch als das der anderen Studien mit opiatabhängigen Probanden. Somit kann gesagt werden, dass unsere Patienten keine Verbesserung bezüglich des Rückfallverhaltens zeigten. Nach Literaturangaben werden 70 bis 80% aller Patienten, die sich in einer abstinenzorientierten stationären Einrichtung befanden, nach zwei bis vier Jahren rückfällig (Roch et al., 1992). Diese Zahlen konnten von uns bestätigt werden, was sich jedoch aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen mit unterschiedlichen Therapieintervallen (stationäre Entwöhnung ~ Dauer ½ Jahr) schwer vergleichen lässt.

4.4.3 Bewertung des Cravings

Nachfolgend werden die Gesamtcravingverläufe der Studienpatienten besprochen. Besonderes Augenmerk liegt auf den Ausgangs- und Endwerten.

Verlaufsbeurteilung Craving 1, dem durchschnittlichen Verlangen nach Drogen in den letzten 7 Tagen

Zum Craving 1, welches die durchschnittliche Drogengier in der letzten Woche widerspiegelt, kann man sagen, dass das Verlangen im Verlauf der stationären Therapie deutlich abnahm. Jedoch stieg das Craving in der letzten Woche der Behandlung wieder an, was durch den Codeinentzug zu erklären ist. Betrachtet man nun vor allem die Ausgangswerte vor Beginn der Studie und die Werte der 3-Monatskatamnese können diese als nahezu gleich angesehen werden. Somit ist zu sagen, dass das Craving 1 zwar im Verlauf der Therapie deutlich abnahm, was sich auch in den hohen regulären Beendigungen zeigte, im weiteren Verlauf jedoch keine wesentliche Veränderung erzielt werden konnte.

Beurteilung des Verlaufs von Craving 2, dem mittleren Wert des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen

Betrachtet man den Verlauf des Craving 2, welches den mittleren Wert des stärksten Verlangens nach Drogen in den letzten 7 Tagen aufzeigt, kann auch hier eine fallende Tendenz im stationären Behandlungsteil mit deutlichem Anstieg in der letzten Therapiewoche aufgezeigt werden. Vergleicht man die Werte vor Studienbeginn und zum Zeitpunkt der Katamneseuntersuchung sieht man auch hier ähnlich hohe Werte.

Verlaufsbeurteilung Craving 3, der mittleren Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in der letzten Woche

Die mittlere Häufigkeit des Verlangens nach Drogen in der jeweilig letzten Woche wird im Verlauf der Behandlung weniger, nimmt jedoch auch in der letzten stationären Studienwoche wieder zu. Auch hier zeigt sich, dass die Werte vor der Studie und die nach 3 Monaten annähernd gleich sind.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die unterschiedlichen Cravings im Verlauf der stationären Behandlung abnahmen, jedoch in der

letzten Woche wieder anstiegen. Der Vergleich der Ausgangswerte und der Katamnesewerte kann bei den drei Cravingverläufen als nahezu unverändert angesehen werden. Somit ist anzunehmen, dass unsere Behandlung im stationären Teil der Studie zu einer Reduktion des Verlangens nach Drogen führte. Dies zeigt sich auch durch die hohe Zahl von 96% regulärer Behandlungsbeendigung. Im Langzeitverlauf wurde jedoch keine wesentliche Veränderung des Drogenverlangens beobachtet. Geht man nun davon aus, dass ein hohes Craving ein Risikofaktor für einen Rückfall darstellt (Podsusch et al. 1995) erklärt dies die hohen Rückfallquoten im Verlauf der ambulanten Nachbeobachtungsphase. Jedoch muss beachtet werden, dass zum Katamnesezeitpunkt lediglich von 52% der Patienten Daten zum Craving erfasst werden konnten und somit die Beurteilung schwierig ist. Auf den Verlauf des Drogenverlangens im Bezug zum Rückfall wird an den Einzelfalldarstellungen exemplarisch genauer eingegangen.

4.4.4 Bewertung der 12-Wochen-Katamnese

Zur Bewertung der 3-Monats-Katamnese werden zwei Studien mit entsprechenden Ergebnissen sechs Monate nach einer Entgiftungsbehandlung herangezogen.

Bei der Auswertung der Befragung nach 12 Wochen konnten die folgenden Daten erhoben werden. 12% (n=3) der Patienten waren abstinent über die gesamte Zeit, weitere 12% (n=3) konnten als „gebessert“ eingestuft werden, was einem gelegentlichen Opiatkonsum oder einer Abstinenz nach 3 Monaten entsprach, und 76% (n=19) fielen unter die Kategorie „nicht gebessert“.

Bei den 50 von Zinkler et al. (1998) untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Katamneseerhebung 16% (n=8) durchgehend drogenfrei, 12% (n=6) konnten entsprechend unserer Definition als „gebessert“ angesehen werden und 72% (n=36) waren „nicht gebessert“. Vergleicht man die beiden Studienergebnisse so stellt man fest, dass die Anzahl an gebesserten Patienten gleich ist, die abstinenten jedoch bei Zinkler et al. (1998) etwas höher liegen. Somit kann man sagen, dass die neue kausale Therapie einer Opiatsucht

verglichen mit einer Entgiftungsbehandlung keine höheren Abstinenzraten erbringt. Zu beachten sind jedoch die unterschiedlichen Erhebungszeiträume (3-Monate/6-Monate), die unterschiedliche Therapie und die verschiedenen Patientenzahlen.

Broers et al. (2000) konnte bei 73 katamnestisch untersuchten Klienten folgende Daten ermitteln: 30% (n=22) lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung abstinent, 11% (n=8) wiesen einen gelegentlichen Opiatkonsum auf und 59% (n=43) waren abhängig. Da in der vorliegenden Studie keine Angaben über die Dauer der Abstinenz gemacht wurde, fassen wir zum besseren Vergleich die Abstinenten bei Broers und die mit gelegentlichem Opiatkonsum zusammen, was zu 41% (n=30) „gebesserte/abstinente“ führt. Fasst man auch bei unserer Studie diese zusammen so erhält man: 24% (n=6) „gebesserte/abstinente“ und 76% (n=19) „nicht gebesserte“. Der Vergleich der beiden Studien zeigt, dass auch hier keine höhere Quote erreicht werden konnte.

Zusammenfassend muss man sagen, dass bei der „kausalen“ Therapie einer Opiatsucht in der vorliegenden Form eine deutlich höhere Patientenzahl, die Behandlung regulär beendeten. Es zeigte sich jedoch keine Verbesserung der Rückfallquoten, keine Reduktion des Cravings und auch keine Erhöhung der „Abstinenten“ bzw. „Gebesserten“ zum Nachbeobachtungszeitpunkt. Somit wäre zum einen eine Modifikation des Therapieschemas zu überdenken, zum anderen eine Erhöhung der Patientenzahl in einer weiteren, breiteren klinischen Studie notwendig um signifikantere Aussagen treffen zu können. Des Weiteren sind begleitende Therapiemaßnahmen in Erwägung zu ziehen, wie eine unterstützende Verhaltenstherapie und sozial integrative Maßnahmen. Es ist zu prüfen ob nicht die neue „kausale“ Therapie kombiniert mit älteren Ansätzen und sozial integrativer Arbeit zu einer Verbesserung der Erfolgsaussichten einer Suchtbehandlung führen könnte.

4.5 Diskussion der Einzelfalldarstellungen

4.5.1 Bewertung Fall 1: Herr D.

Es kann gesagt werden, dass bei Herrn D. das Therapieziel mit Reduktion des Cravings und Abstinenz bis zum Katamnesezeitpunkt erreicht werden konnte. Lediglich eine geringe Erhöhung des Alkoholkonsums wurde verzeichnet.

Bei Betrachten des Lebenslaufes des Patienten stellt man fest, dass er durch seine abgeschlossene Berufsausbildung mit fester Anstellung, durch seinen festen Wohnsitz und seine Lebenspartnerin günstige Voraussetzungen für eine längerdauernde Abstinenz hatte. Man kann davon ausgehen, dass Abhängige, die ein sozial gesichertes Umfeld aufweisen, sich leichter auf ein Leben ohne Drogen einlassen können als solche, die nach der Therapie in eine sozial und familiär unsichere Zukunft entlassen werden. Es war nach der Therapie bei Patient 1 zu einer deutlichen Reduktion der Drogengier gekommen und es ereignete sich auch kein Rückfall. Dies lässt sich zum einen auf die Therapie, zum anderen auch auf die gesicherten Lebensumstände zurückführen.

4.4.2 Bewertung Fall 2 : Herr A.

Herr A. wurde nach der Therapie nicht opiatrückfällig und auch sein Drogenverlangen erscheint zurückgegangen zu sein. Er wandte sich jedoch verstärkt dem Alkohol zu. Somit muss von einer Verlagerung der Suchtproblematik ausgegangen werden. Zu untersuchen wäre, ob nun durch die Therapie eine erhöhte Rückfallschwelle in Bezug auf Opiate induziert wurde und der Patient sich deshalb dem Alkohol zuwandte. Des Weiteren könnte man annehmen, dass ein aufkommendes Craving durch Alkoholkonsum beantwortet wurde. Auch könnte eine begleitende Psychotherapie, wie z.B. eine Verhaltenstherapie und auch eine soziale Festigung dem Patienten helfen, und ihn in seinem Abstinenzwillen, der sich in dem fehlenden Opiatrückfall zeigt, unterstützen.

4.4.3 Bewertung Fall 3 : Frau K.

Frau K. wurde direkt im Anschluss an die stationäre Therapie rückfällig. Als eine Ursache können die hohen Cravingwerte bei Entlassung angesehen werden. Auch zum Katamnesezeitpunkt konnte sie nicht als gebessert eingestuft werden. Jedoch zeigt sich bei Auswertung des Opiatkonsums ein deutlicher Rückgang, der auch bei den ambulanten Cravingverläufen zu beobachten ist. Man könnte annehmen, dass das Craving nach der Therapie in der ambulanten Phase zurückgegangen ist, und damit auch der Opiatkonsum abnahm. Nach der Studie blieb Frau K. in der Studienstadt und ging keiner regelmäßigen Arbeit mehr nach. Man stellt also auch hier fest, dass ein geregeltes soziales Umfeld ein wichtiger Faktor zum Erhalt der Abstinenz ist. Somit wäre auch hier zu prüfen, ob zum einen im Studiendesign eine Umstellung notwendig wäre, damit die Patienten nicht mit solch hohen Cravingwerten entlassen werden, zum anderen eine soziale Betreuung und begleitende Psychotherapie die Abstinenzrate erhöhen wurde.

4.4.4 Bewertung Fall 4 : Herr W.

Betrachtet man den Studienverlauf von Herrn W., so stellt man fest, dass er eine deutliche Abnahme der Drogengier im ambulanten Studienteil zeigte. Er wurde auch nicht rückfällig und konnte katamnestisch als „abstinent“ eingestuft werden. Somit könnte man annehmen, dass die kausale Therapie der Opiatsucht bei ihm Erfolg hatte. Auch hier stellt man fest, dass die Lebensumstände wichtig für den Abstinenzertahl sind.

Vergleicht man die Fallvorstellungen, so stellt man fest, dass diejenigen, die rückfällig wurden, oftmals ein hohes Craving zeigten. Es konnte gezeigt werden, dass einem Rückfall eine Zunahme bzw. ein hohes Drogenverlangen vorausging. Diese Tatsache konnte schon in anderen Studien mit Suchtkranken dargestellt werden (Wetterling et al., 1996; Podschus et al., 1995). Weiterhin beobachteten wir, dass soziale Stabilität eine wichtige Voraussetzung für eine

dauerhafte Abstinenz darstellt. Somit kann man sagen, dass eine kausale Therapie der Opiatsucht ein wichtiger Therapieansatz darstellt, jedoch auch die Lebensumstände der Opiatabhängigen gebessert werden müssen, um die Voraussetzungen für ein drogenfreies Leben zu schaffen. Weiterhin wäre sicher eine psychotherapeutische Betreuung zur Unterstützung des abstinenzorientierten Suchtpatienten von Bedeutung. Medikamente alleine können, wie unsere Studie zeigt, keine Reduktion der Rückfallquoten erreichen.

4.5 Beurteilung der Ergebnisse des Tierversuchs vs. klinischer Studie

Beurteilt man die Ergebnisse der „kausalen Therapie einer Opiatsucht“ im Tierversuch im Vergleich zu den Ergebnissen der ersten klinischen Studie, so zeigt sich ein deutlich schlechteres Ansprechen beim Patienten. Während im Tierversuch alle Ratten geheilt werden konnten, zeigten die Ergebnisse unserer Studie eine „Heilung“ zumindest während des Katamnesezeitraums lediglich bei drei Patienten (12%). Diese konnten nach Abschluss der Katamnese als abstinent eingestuft werden und hatten keinen Opiatrückfall erlitten. Es können verschiedene Gründe in Betracht gezogen werden:

Zum einen ist die direkte Übertragung des Tiermodells auf den Menschen nicht möglich, da sich Ratten die Droge zum Beispiel nicht intravenös verabreichten. Dies gehört bei Drogenabhängigen allein schon als Ritual zur Sucht dazu. Außerdem wurde bei allen Ratten die Sucht in einem bestimmten Zeitrahmen erzeugt, was die natürliche Entstehung einer Opiatsucht nicht nachahmen kann. Zum anderen scheint das soziale Umfeld eine große Rolle zu spielen, da sich bei Betrachtung der Einzelfälle aufzeigte, dass Patienten, die sich in einem gefestigten Familienverband befanden und einer regelmäßigen Beschäftigung nachgingen, bessere Heilungsaussichten hatten. Patienten in sozial schwierigen Situationen, wie z.B. Arbeitslosigkeit, allein stehend oder getrennt lebend, wurden früher rückfällig.

Somit stellt sich die direkte Umsetzung des Tiermodells auf den Menschen als schwierig dar.

4.6 Abschlussbetrachtung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Therapie mit wenigen und nur geringen Nebenwirkungen verbunden war. Sie kann als sehr verträglich angesehen werden. Dies spiegelt sich darin wider, dass lediglich ein Patient (4%) die stationäre Therapie nicht regulär beendete. In anderen Studien lag die Abbruchrate deutlich höher. Ein weiterer Grund, außer den geringen Nebenwirkungen, wird sicher auch die Hoffnung gewesen sein, die die Patienten in die neue Therapie setzten. Die meisten Patienten hatten schon viele schlechte Erfahrungen mit der Sucht, Begleiterkrankungen, Entgiftungen, Therapien und Rückfällen gemacht.

Die Nachuntersuchungswerte zeigten, dass 88% innerhalb der ersten drei Monate rückfällig wurden. Vergleicht man diese Werte mit denen nach einer alleinigen Entgiftung, findet man in der Literatur Rückfallraten von 95% und mehr (Brewer et al., 1998). Somit sind die Ergebnisse etwas besser als die nach einer alleinigen Entgiftungsbehandlung.

Im Vergleich der Ergebnisse nach Langzeittherapien zeigen sich Rückfallraten von bis über 80% (Roch et al., 1992). Dies kann als vergleichbar angesehen werden. Man könnte daher annehmen, dass die Therapie eine mögliche Wirkung bei den Patienten zeigte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir den pharmakologischen tierexperimentellen Ansatz im untersuchten Setting nicht bestätigen konnten. Es scheint jedoch Anzeichen zu geben, dass der neue Therapieansatz funktionieren könnte. Notwendig wären Veränderungen in der Pharmakologie mittels anderer Substanzen, anderen Dosierungen und auch bezüglich der Darreichungsform. Auch eine andere Studienpopulation ist zu erwägen, da es sich im Tierversuch lediglich um opiatabhängige Tiere handelte und bei unserer Studie Polytoxikomane teilnahmen. Des Weiteren könnten genetische Determinationen der Patienten Ursachen für das Therapieversagen sein. Auch die fehlende soziale Wiedereingliederung, zum einen in die familiären Strukturen und zum anderen in das Arbeitsleben, stellen Begleitprobleme dar.

Hilfreich könnte eine begleitende Psychotherapie sein, bei der der Patient lernt, mit seinem neuen drogenfreien Leben umzugehen. Denn auch wenn das

erneute Craving ausbleibt, bzw. nicht so stark empfunden wird, hinterlässt die Droge eine Lücke im Lebensablauf des Süchtigen, die es zu schließen gilt und mit der der Patient umzugehen lernen muss.

Es gibt viele Ansatzpunkte zur Verbesserung der „kausalen Therapie einer Opiatsucht“. Es gilt nun den Einfluss der steroidgestützten Therapie der Opiatsucht auf das Craving mittels Studienmodifikation zu verbessern, denn es hat sich gezeigt, dass ein Rückfall oft mit einem hohen Craving zusammenhängt. Sinnvoll könnte zum Beispiel eine Änderung der Medikationsverabreichung oder auch die Dosierung sein. Auch eine Studie mit rein Opiatabhängigen wäre eine mögliche Option. Hierzu müssten noch einige Studien durchgeführt werden, um den Therapieansatz zu verbessern und den Süchtigen die Chance auf eine drogenfreie Zukunft zu geben.

5. Zusammenfassung

Die Opiatsucht, als eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, zeichnet sich auch heute noch durch eine hohe Rückfallquote, multiple Begleiterkrankungen und eine soziale Verelendung aus. Neuere Studien gehen davon aus, dass sich während einer sensitiven Periode ein Suchtgedächtnis ausbildet, in welchem die Abfolge Drogenverlangen – Drogenbeschaffung – Drogeneinnahme – belohnender Effekt gespeichert wird. Dieses Suchtgedächtnis bleibt auch nach einer Abstinenzphase erhalten und kann so immer wieder zu einem Kontrollverlust führen.

Bisherige Ansätze einer Suchttherapie bestanden in keiner kurativen Behandlung, sondern der Patient erlernte lediglich mit seiner Sucht und seinem Craving umzugehen.

Der Ansatz der neuen „kausalen“ Therapie einer Opiatsucht bestand in einer Umprägung während einer von außen erzeugten sensitiven Phase. Dies wurde, nach erfolgreichem Tierversuch, im Rahmen dieser ersten klinischen Studie auf den Menschen übertragen, um so die Verträglichkeit der neuen Therapie und mögliche Nebenwirkungen zu untersuchen sowie erste Anzeichen auf eine Wirksamkeit der Therapie zu erhalten.

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurden 25 opiatabhängigen Patienten, die nach Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien an der Studie auf der Entgiftungsstation der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie teilgenommen hatten, untersucht. Die Patienten erhielten nach abgeschlossener körperlicher Entgiftung und einer Baseline-Untersuchung eine dreistufige Behandlung, wobei jede Phase eine Woche dauerte. In Phase A erhielten die Patienten täglich 1,2mg/kg Körpergewicht Prednisolon, in Phase B 1,2mg/kg Prednisolon + 20-30mg/kg Dihydrocodeintartrat und in Phase C 20-30mg/kg Dihydrocodeintartrat. Nach Abschluss der Behandlung erfolgte eine stationäre Nachbeobachtung bevor die Patienten entlassen werden konnten.

In der ambulanten Nachbeobachtungsphase fand eine, wenn möglich wöchentliche, Datenerfassung mittels Tagebüchern, Nachuntersuchungen

sowie Telefonaten mit den Studienteilnehmern selbst oder deren Angehörigen statt.

Insgesamt zeigte die neue Behandlungsmethode eine gute Verträglichkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund derer die Studie abgebrochen hätte werden müssen traten nicht auf. Neuartige Nebenwirkungen aufgrund der Kombination von Codein und Corticosteroiden wurden ebenfalls nicht beobachtet. Nur die von den Einzelsubstanzen bekannten NW wurden in der typischen Häufigkeit beobachtet. Auch die Abbruchquote, die auf einer qualifizierten Entzugsstation im Regelfall hoch ist, war sehr niedrig. Nur ein Patient beendete die neue Therapieform frühzeitig.

Jedoch wurden 15 Patienten (60%) schon in der ersten Woche nach der stationären Therapie rückfällig. Insgesamt ergab sich eine Rückfallrate von 88%. Drei der Patienten erlitten keinen Rückfall. Die Cravingverläufe zeigten kaum eine Reduktion. An der Abschlussuntersuchung nach drei Monaten konnten drei Patienten als abstinent, drei als gebessert und 19 als nicht gebessert eingestuft werden. Anhand von Einzelfalldarstellungen zeigte sich, dass Probanden, die in einem stabilen sozialen Umfeld lebten und nach der Therapie ein niedriges Craving aufwiesen, nicht, später oder mit der Ausweichdroge Alkohol rückfällig wurden.

Im Vergleich der Studienpopulation in Bezug auf Altersverteilung, Wohnort und Wohnsituation, Familienstand, beruflichen Werdegang und Arbeitssituation, Erstkontakt zu Opiaten und weiteren Suchtstoffen, Dauer des Opiatkonsums, Anzahl an Entgiftungen, Langzeittherapien und Substitutionen und der längsten zurückliegenden Abstinenzzeit erwiesen sich unsere Daten als repräsentativ.

Die Anzahl der regulär abgeschlossenen Behandlungen kann als sehr hoch im Vergleich zu anderen Therapien angesehen werden, was sich durch die gute Verträglichkeit der neuen Therapie erklären lässt. Die Rückfallquoten waren im Literaturvergleich auf alleinige Entgiftungen bezogen etwas besser und entsprachen in etwa denen nach einer Langzeittherapie. Dies zeigte einen möglichen Effekt dieser neuen Behandlung.

Ziel weiterer Studien wäre nun, die Faktoren für ein Nichtansprechen der Therapie zu suchen und das Studiendesign dahingehend zu modifizieren.

Möglichkeiten bestünden in Änderung in Dosierung und Verabreichung der Studienmedikation, Eingrenzung der Studienpopulation auf rein Opiatabhängige Patienten, begleitende Psychotherapie und soziale Reintegration sowie Untersuchung von möglichen genetischen Ursachen.

In modifizierten Studien mit, wenn möglich größeren Fallzahlen, sollte der positive Effekt der neuen Therapie einer Opiatsucht weiter herausgearbeitet und verbessert werden.

6. Abbildungen

Abbildung 5: Tagebuch zur Erfassung des Substanzkonsums

Tag	Datum	Besondere Ereignisse	Art und Menge der konsumierten Opiate außer Methadon			Art und Menge der konsumierten sonstigen Drogen inklusive Methadon	Art und Menge des konsumierten Alkohols	Anzahl Zigaretten
			vormittags / nachmittags	abends/nachts	Opiatmenge in Gramm			
1								
2								
3								

Abbildung 6 Craving-Scala

➔ Craving-Scala (Mundie & Dengler, 1999)

1.	<p>Wie stark war während der letzten 30 Tage vor der Entgiftung Ihr Verlangen nach Drogen (der Wunsch nach Drogen während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz) im Durchschnitt?</p> <p>0 ----- 100 nicht vorhanden sehr stark</p>
2.	<p>Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb der letzten 30 Tage vor der Entgiftung zurück, als das Verlangen nach Drogen am stärksten war. Wie stark war dieses Verlangen?</p> <p>0 ----- 100 nicht vorhanden sehr stark</p>
3.	<p>Wie häufig hatten Sie während der letzten 30 Tage vor der Entgiftung Verlangen nach Drogen (den Wunsch nach Drogen während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz)?</p> <p>0 ----- 100 niemals immer</p>

7. Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 4th edition. DSM-IV. American Psychiatric Press, Washington DC

Augustin, R., Kraus, L. (2004) Changes in prevalence of problem opiate use in Germany between 1990 and 2000. Eur Addict Res. 10 (2) : 61-67

Babor, T., Grant, M. (1989) From clinical research to secondary prevention: international collaboration in the development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT). Alcohol Health Res. World 13 : 371-374

Bardeleben, U., Ladewig, D., Simon, A. (1993) Dependenzstudie Basel. Ther.Umsch. 50 : 147-159

Brewer, D., Catalano, R., Haggerty K., Gainey, R, Fleming, C. (1998) A meta-analysis of predictors of continued drug use during and after treatment for opiate addiction. Addiction 93 : 73-92

Broers, B., Giner, F., Dumont, P., Mino, A. (2000) Inpatient opiate detoxifikation in Geneva: follow-up at 1 and 6 months. Drug-Alcohol-Depend. 58 (1-2) : 85-92

Dedner, C. (2002) Prädiktoren für den Behandlungsverlauf opiatabhängiger Patienten in der niedrighwelligen stationären Entgiftungsbehandlung. Shaker Verlag

De Kloet, E., Oitzl, M., Joels, M. (1999) Stress and cognition : are corticosteroids good or bad guys? Trends Neurosci 22 : 422-426

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. (1999) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien (3.Auflage) Verlag Hans Huber Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.

Finkbeiner, T., Rösinger, C., Gastpar, M. (1996) Grundlagen und praktische Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung der Opiatabhängigkeit In. K. Mann und G. Buchkremer (Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York : 303-315

Franke, G. (1995) SCL-90-R. Die Symptomcheckliste von Derogatis. Deutsche Version. Göttingen: Beltz-Test.

Goelz, J., Partecke, G. (2000) Katamnestiche Entwicklung Opiatabhängiger nach Naltrexon-induziertem Entzug unter Narkose, naltrexongestützter Rückfallprophylaxe und ambulanter psychosozialer Nachsorge. Suchttherapie 2000. 1 : 166-172

Goodman and Gilman (1996) The pharmacological basis of therapeutics, ninth edition. New York: McGraw-Hill

Gsellhofer, B., Küfner, H., Vogt, M., Weiler, D. (1999) European Addiction Severity Index - EuropASI. Manual für Training und Durchführung. Stuttgart: Schneider Verlag.

Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1995) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bern: Verlag Hans Huber.

Heatherton, T., Kozlowski, L., Frecker, R., Fagerstrom, K. (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br-J-Addict. 86 (9) : 1119-1127

Herz, A. (1995) Neurobiologische Grundlagen des Suchtgeschehens. Dargestellt am Beispiel der Opiode und der Psychostimulantien. Nervenarzt 66 (1) : 3-14

Heyne, A. (1996) The development of opiate addiction in the rat. Pharmacol-Biochem-Behav. 53 (1) : 11-25

Heyne, A., Wolffgramm, J. (1998) The development of addiction to d-amphetamine in animal model: same principles as for alcohol and opiate. Psychopharmacology 140 : 510-518

Heyne, A., May, T., Goll, P., Wolffgramm, J. (2000) Persisting consequences of drug intake: towards a memory of addiction. J-Neural-Transm. 107 : 613-638

Hoffmann, M., Weithmann, G., Grupp, D., Rothenbacher, H., Kapp, B., Mann, K. (1997) Erreichen niedrighschwellige Entzugsstationen neue Gruppen von Drogenabhängigen? Psychiatrische.Praxis 24 (6) : 296-299

John, U., Veltrup, C., Schnofl, A., Bunge, S., Wetterling, T., Dilling, H. (1992) Entwicklung eines Verfahrens zur Erfassung von Ausprägungen der Alkoholabhängigkeit aufgrund von Selbstaussagen: die Lübecker Alkoholabhängigkeitsskala. Sucht (39) : 291-303

Johnson, B., Roache, J., Bordnick, P., Ait- Daoud, N. (1999) Isradipine, a dihydropyridine-class calcium channel antagonist, attenuates some of d-methamphetamine's positive subjective effects: a preliminary study. Psychopharmacology-(Berl). 144 (3) : 295-300

Kochs, C., Wolf, B., Dose, M. (1999) Katamnestische Untersuchung Drogenabhängiger nach unterschiedlichen Formen der Entzugsbehandlung am BKH Taufkirchen (unveröffentlichte Befunde)

Kozlowski, L., Wilkinson, D. (1987) Use and misuse of the concept of craving by alcohol, tobacco, and drug researchers. Br.J.Addiction 82 : 31-36

Kraus, L., Bauernfeind, R. (1998) Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 1997 Sucht-Sonderh. 44 : 15-38

Kraus, L., Augustin, R., Orth, B. (2005) Illegale Drogen, Einstiegsalter und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurvey 2003. Sucht-Sonderh. 51 (1) : 19-28

Loimer, N. (1992) 4 Jahre Methadon-Substitutionstherapie in Österreich. Wien-Klin Wochenschr. 104 (19) : 583-58

Lüllmann, H., Mohr, K. (1999) Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Mann, K., Stetter, F., Günther, A., Buchkremer, G. (1995) Qualitätsverbesserung in der Entzugsbehandlung von Alkoholabhängigen. Deutsches Ärzteblatt, 92 (45) : 2217-2221

Mann, K., Kapp, B. (1997) Drogenentzug: Baden-Württemberg-Studie, Evaluation des niedrighschwelligen und qualifizierten Angebots. Stuttgart, Sozialministerium Baden-Württemberg. 119-121

Marley, R., Shimosato, K., Gewiss, M., Thorndike, E., Goldberg, S. (1995) Long-term sensitization to the behavioral effects of naltrexone is associated with regionally specific changes in the number of m and d opioid receptors in rat brain. Life Sci 56 (10) : 767-774

McCusker, C., Brown, K. (1991) The cue-responsivity phenomenon in dependent drinkers: „personality“ vulnerability and anxiety as intervening variables. Br-J-Addiction 86 : 905-912

Mundle, G., Dengler. (unveröffentlichte Befunde) Craving-Scala

Nickels, C. (1999) Drogen- und Suchtbericht 1998 der Drogenbeauftragten der Bundesregierung. Bundesministerium für Gesundheit

Olds, J., Milner, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the brain. J-Comp-Physiol-Psychol 47 : 419-427

Ortner, R., Peterzell, A., Kraigher, D., Schindler, S., Topitz, A., Fischer, G. (2001) Kokainmissbrauch unter der Erhaltungstherapie mit Methadon bei Opioidabhängigen PatientInnen. Wien-Klin-Wochenschr. 113 (23-24) : 934-938

Pelc, I., Lebon, O., Verbanck, P., Lehert, P., Opsomer, L. (1992) Calcium-acetylhomotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients: a placebo-controlled double-blind multicenter study. Novel pharmacological interventions for alcoholism. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York : 348-352

Podschus, J., Krüger, F., Neumann, P., Rommelspacher, H., Schmidt, L. (1995) Erfassung von „Craving“ im Verlauf einer ambulanten Entwöhnungsbehandlung von Alkoholabhängigen. Sucht, Sonderheft : 163-165

Poser, W., Koc, J., Ehrenreich, H. (1995) Methadone treatment can reduce mortality. Br-Med-J 310- 463

Poser, W., Ehrenreich, H. (1996) Naltrexon – Rückfallprophylaxe bei Opioidabhängigkeit und beim Alkoholismus. Internist 37 : 1061-1067

Putzke, J., Spanagel, R., Tolle, T. Zieglansberger, W. (1996) The anti-craving drug acamprosate reduces c-fos expression in rats undergoing ethanol withdrawal. Eur-J-Pharmacol. 317 (1) : 39-48

Roch, I., Kuefner, H., Arzt, J., Boehmer, M., Denis, A. (1992) Empirische Ergebnisse zum Therapieabbruch bei Drogenabhängigen: Ein Literaturüberblick. Sucht, 38 (5) : 304-322

Rommelspacher, H. (1996) Welche neurobiologischen Mechanismen erklären Aspekte süchtigen Verhaltens? In: K. Mann und G. Buchkremer (Hrsg.) Sucht-Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York : 41-52

Rooszendaal, B. (2000) Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. Psychoneuroendocrinology 25 : 213- 238

Rooszendaal, B., deQuervain, D., Ferry, B., Setlow, B., McGaugh, J (2001) Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. J.Neurosci. 21 (7) : 2518-2525

Rychlik, R., Paschen, B., Kirchhoff, D., Daniel, D., Pfeil, T., Kilburg, A. (2001) Die adjuvante Arzneimitteltherapie der Alkoholkrankheit mit Acamprosat. Dtsch-Med-Wochenschr. 126 (33) : 899-904

Sass, H. (1993) Calciumacetyhomotaurinate: results of multicenter studies. Pharmacopsychiatry 26 : 194

Schmidt, L., Dufeu, P, Kuhn, S., Rommelspacher, H. (1995) Perspektiven einer Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit. Nervenarzt 66 : 323-330

Scholz, H. (1988) Verlaufsorientierte Therapie der Alkoholabhängigkeit. Wien-Zeitschr-Suchtforsch. (4) 47-56

Siegel, I. (1996) Möglichkeiten und Grenzen einer Substitutionsbehandlung in der ambulanten Praxis. Z-Ärztl-Fortbild-(Jena). 90 (4) : 307-313

Sobell, L., Sobell, M., Toneatto, T., Leo, G. (1993) What triggers the resolution of alcohol problems without treatment? Alcohol Clin. Exp. Res. 17: 217-224

Soyka, M., Zieglgansberger, W. (1999) Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit mit Acamprosat. Neurobiologische Grundlagen und klinische Ergebnisse. Internist- (Berl). 40 (3): 330-336

Spanagel, R., Zieglgansberger, W. (1997) Anti- craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. Trends-Pharmacol-Sci. 18 (2) : 54-59

Spanagel, R., Holter, S. (2000) Pharmacological validation of a new animal model of alcoholism. J-Neural-Transm. 107 (6) : 669-668

Waldvogel, D., Uehlinger, C. (1999) Zur Häufigkeit der Injektion von Methadon-Trinklösungen an einem Behandlungszentrum für Opiatabhängige. Fortschr-Neurol-Psychiatr. 67 (6) : 281-283

Welsch, K. (2001) Jahresstatistik 2000 der stationären Suchtkrankenhilfe in Deutschland. Sucht 47 (Sonderheft 3) : 52-82

Welsch, K. (2002) Jahresstatistik 2001 der ambulanten Suchtkrankenhilfe in Deutschland. Sucht 48 (Sonderheft 1) : 7-56

Wetterling, T., Veltrupp, C., Junghans, K. (1996) Craving- ein ausreichend fundiertes Konzept? Fortschr-Neurol-Psychiatr., 64 (4) : 142-152

Wetterling, T., Veltrupp, C. (1997) Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Springer Verlag Berlin 45-97

Wolffgramm, J., Heyne, A. (1991) Social behavior, dominance and social deprivation of rats determine drug choice. Pharmacol-Biochem-Behav. 38 : 389-399

Wolffgramm, J., Heyne, A. (1995) From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav-Brain-Res.* 70 (1) : 77-94

Wolffgramm, J., Galli, G., Thimm, F., Heyne, A. (2000) Animal models of addiction: models for therapeutic strategies? *J-Neural-Transm.* 107 (6) : 649-668

Wolffgramm, J. (2003) Formation and therapeutic deletion of a memory of opiate addiction in rats; persönliche Mitteilung

Zinkler, M., Valdes, J., von Cranach, M., Soyka, M. (1998) Katanamnestiche Untersuchung niedrigschwellig entgifteter Opiatabhängiger. *Sucht*, 44 (1) : 25-33

Danksagung

Herrn PD Dr. G. Mundle bedanke ich mich für die Überlassung der Doktorarbeit und für die freundliche, wie auch geduldige Betreuung.

Herrn Prof. Dr. G. Buchkremer danke ich für die Unterstützung und Ermöglichung der Arbeit an seiner Klinik.

Für die freundliche Hilfe im Rahmen der Studiendurchführung und der Datenerhebung danke ich den Kollegen und dem Pflorgeteam der Drogenentgiftungsstation A6.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Mann Dr. J. Henes, meinem Sohn und meinen Eltern, die mir immer motivierend und mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ganz besonders möchte ich mich zu guter Letzt bei Dr. C. Dedner für die freundschaftliche und engagierte Betreuung während der letzten Jahre bedanken.

Lebenslauf

Persönliches

Name	Melanie Kerstin Henes
Geburtsname	Sauermann
Geburtsstag	6. August 1977
Geburtsort	Bühl
Eltern	Reiner Sauermann; Diplom-Ingenieur Carola Eckerter; Verwaltungsfachangestellte
Familienstand	verheiratet
Kind	Leon Henes * 17.12.2001

Schulbildung

1984 – 1988	Grundschule Lichtental
1988 – 1997	Gymnasium der Klosterschule vom heiligen Grab
Juni 1997	Abitur

Studium

April 1998	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
April 2000	Ärztliche Vorprüfung
April 2001	1. Staatsexamen
September 2003	2. Staatsexamen
30. November 2004	3. Staatsexamen
Seit Februar 2005	Tätigkeit als Assistenzärztin an der Universitätsfrauenklinik Tübingen