

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

**Einfluss der (*R*)- und (*S*)-Methadonkonzentrationen im
Steady State auf das Auftreten von Entzugssymptomen
und Craving bei Opiatabhängigen während der
stationären Detoxifikationsbehandlung**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Diessner
aus
Stuttgart Bad Cannstatt

2007

Dekan: **Professor Dr. I. B. Autenrieth**

1. Berichterstatter: **Professor Dr. H. Gaertner**

2. Berichterstatter: **Professor Dr. H. Oßwald**

Teile dieser Arbeit wurden vorgestellt:

- Trkulja S, Diessner J, Gaertner I, Kovar KA. Plasmaspiegel von (R)- und (S)-Methadon in einem Detoxifikationsprogramm. Posterpräsentation. 5. Workshop Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Psychopharmaka, 04.-05. Juli 2002, Magdeburg, D.
- Gaertner I, Trkulja S, Diessner J, Kovar KA. Plasma levels of the two methadone enantiomers in a detoxification program: influencing variables on enantio-selective metabolism. Vortrag. 8. Congress of the German Society for Biological Psychiatry. 10.-12. Oktober 2002, Düsseldorf, D. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002; 252: Suppl 1.

Meiner Mutter und „Doktormutter“
zum Gedenken

Inhalt

1 Einleitung.....	1
1.1 Veränderungen im Therapiekonzept drogenabhängiger Patienten.....	1
1.2 Substitutionsbehandlung mit Methadon.....	3
1.3 Methadon und seine Metabolisierung.....	4
1.3.1 Cytochrom P450-System.....	4
1.3.2 Metabolisierungsschema.....	6
1.4 Die Tübinger Entgiftungs- und Motivationsstation.....	7
1.4.1 Niedrigschwelligkeit.....	8
1.4.2 Stationäre Aufnahme.....	8
1.4.3 Arten der Opiatentgiftung und Medikation.....	9
1.5 Fragestellung.....	10
2 Material und Methodik.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.1.1 Einschlusskriterien.....	12
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	13
2.1.3 Rekrutierung.....	13
2.1.4 Methadondosierung.....	14
2.1.4.1 Dosierung im Steady State.....	15
2.1.5 Blutabnahmen.....	17
2.1.6 Flussdiagramm.....	17
2.2 Patientenpopulation.....	18
2.2.1 Geschlecht und Alter.....	18
2.3 Erhebung der Daten.....	18
2.3.1 Fragebögen.....	18
2.3.1.1 Entzugssymptome.....	18
2.3.1.2 Craving.....	19
2.3.1.3 Befinden.....	20

Inhalt	II
2.3.2 b2 Konzentrationstest.....	22
2.4 Statistische Methoden.....	23
2.5 Bestimmung der Methadonkonzentrationen.....	24
2.5.1 Gewinnung der Blutproben.....	24
2.5.2 Extraktion von Methadon aus Blutplasma.....	24
2.5.3 Chirale Trennung mittels HPLC.....	25
2.5.4 Quantifizierung von (R)- und (S)-Methadon.....	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Entzugssymptome während der Detoxifikationsbehandlung.....	29
3.1.1 Häufigkeiten der Entzugssymptome.....	29
3.1.2 Veränderung der Ausprägung zwischen den Messpunkten.....	31
3.1.3 Entzugssymptome in Abhängigkeit von (R)- und (S)-Methadon.....	36
3.2 Ergebnisse des Craving.....	42
3.2.1 Craving im zeitlichen Verlauf der Detoxifikationsbehandlung.....	42
3.2.2 Craving zwischen den Messpunkten im Steady State.....	46
3.2.3 Craving in Abhängigkeit von (R)- und (S)-Methadon.....	48
3.3 Ergebnisse der Befindlichkeit.....	48
3.3.1 Befindlichkeit (bipolare Skalen).....	48
3.3.2 Befindlichkeit (Frustrationstoleranz).....	52
3.3.3 Befindlichkeit in Abhängigkeit zu (R)-Methadon.....	53
3.3.4 Befindlichkeit (Schlafqualität und Anzahl der Stunden Schlaf).....	55
3.4 Ergebnisse des b2-Konzentrationstests.....	56
3.5 Ergebnisse der tatsächlichen Methadondosierung.....	57
3.6 Ergebnisse der Plasmakonzentrationen.....	58
3.7 Einflüsse der Begleitmedikation.....	60
3.7.1 Begleitmedikation mit Doxepin.....	61
4 Diskussion.....	63
4.1 Kritische Beurteilung des Studiendesign.....	63
4.2 Entzugssymptomatik während der Entgiftung.....	64

Inhalt	III
4.2.1 Entzugssymptomatik in Abhängigkeit zu den Plasmaspiegeln.....	64
4.2.2 Veränderung der Symptomatik zwischen den Messpunkten.....	67
4.2.3 Häufigkeiten der Entzugssymptomatik.....	68
4.3 Craving während der Entgiftungsbehandlung.....	70
4.3.1 Craving in Abhängigkeit zu den Plasmaspiegeln.....	70
4.3.2 Craving im zeitlichen Verlauf der Entgiftung	70
4.4 Befindlichkeit während der Entgiftungsbehandlung.....	72
4.4.1 Befindlichkeit an den Messpunkten im Steady State.....	72
4.4.2 Der Befindlichkeits-Fragebogen als Ratinginstrument.....	74
4.5 Konzentrationsfähigkeit während der Entgiftung.....	74
4.6 Methadonplasmaspiegel während der Entgiftung.....	75
4.6.1 Die Wirkung von Doxepin in der Begleitmedikation.....	77
4.7 Ausblick.....	78
5 Zusammenfassung.....	80
6 Abbildungen.....	82
7 Tabellen.....	89
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	92
9 Literaturverzeichnis.....	94
10 Abkürzungsverzeichnis.....	101
Danksagung.....	102
Lebenslauf.....	103

1 Einleitung

1.1 Veränderungen im Therapiekonzept drogenabhängiger Patienten

Die Therapieansätze zur Behandlung von drogenabhängigen Patienten haben sich in den letzten 20 Jahren durch zahlreiche Um- und Neuorientierungen immer wieder verändert. Noch bis Ende der achtziger Jahre galt das Abstinenzparadigma als das große Ziel in der Behandlung von Opiatabhängigen, d.h. alle Einrichtungen und Therapieangebote (Drogenberatungsstellen, stationäre Entgiftungsstationen, Therapieeinrichtungen, Nachsorgeeinrichtungen) hatten fast ausschließlich das Ziel, völlige Abstinenz zu erreichen.

Der Schwerpunkt lag zu dieser Zeit bei der so genannten Langzeittherapie, einer mehrmonatigen stationären Entwöhnungstherapie. Die stationäre Entgiftungsbehandlung hatte in diesem System nur eine untergeordnete Rolle im gesamten Therapieprozess, da sie lediglich die Funktion hatte, die für die Entwöhnungstherapie vorgeschriebene körperliche Suchtmittelfreiheit zu schaffen, d.h. die klinische Akutbehandlung zur Beseitigung der chronischen Intoxikation war "Mittel zum Zweck" für die folgende Entwöhnungstherapie [Bonorden-Kleie et al., 1993]. Die Entgiftungen, die in internistischen und psychiatrischen Kliniken durchgeführt wurden, waren nur für Patienten bestimmt, die sich zu einer völligen Abstinenz motiviert zeigten und einen Therapieplatz für die Anschlussbehandlung vorweisen konnten [Behrendt et al., 1993].

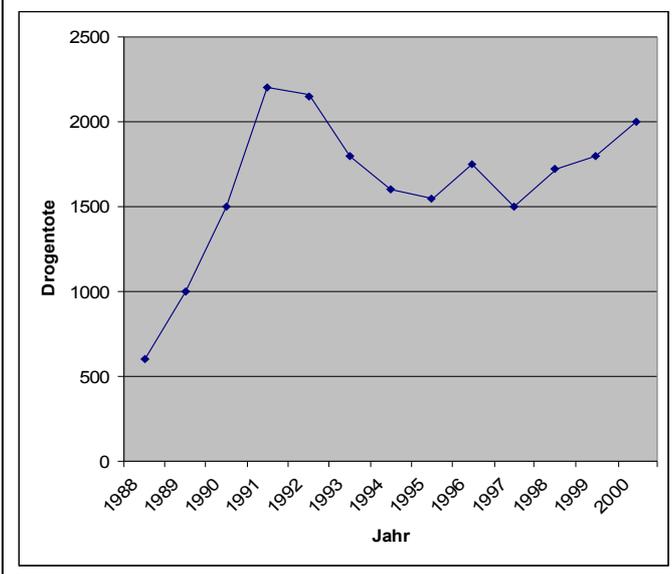
Ende der achtziger Jahre stieg die Zahl der Drogenabhängigen sowie die der Drogentoten in den alten Bundesländern rapide an (siehe Abbildung 1). Unter den Konsumenten illegaler Drogen kam es zu einer verstärkten Ausbreitung von Hepatitis- und HIV-Infektionen.

Unter dieser Zunahme der Drogenprobleme fand eine Neuorientierung im Drogenhilfesystem statt. Akzeptierende Ansätze, die bisher als kontraproduktiv abgelehnt wurden, gewannen zunehmend an Bedeutung [Schuller und Stoeber,

1990]. Ins Zentrum dieses "niedrigschwelligen" Ansatzes rückte neben der Motivation zur Abstinenz vor allem die Verbesserung des physischen und psychischen Gesundheitszustandes sowie der sozialen Bedingungen der Betroffenen unter Verzicht auf die Forderung einer sofortigen völligen Drogenabstinenz.

Abbildung 1: Anzahl der Drogentoten in den alten Bundesländern

(Entwicklung von 1988 bis 2000, Quelle: [Bischoff et al.; 2004], Rauschgiftjahresbericht, BKA)



Seit dieser Umorientierung kommt der stationären qualifizierten Entgiftungsbehandlung eine neue Rolle im Therapieprozess zu. Anfang und Mitte der neunziger Jahre entstanden an vielen Kliniken spezialisierte Entgiftungsstationen mit der Zielsetzung, durch niedrigschwellige Angebote die persönlichen und gesellschaftlichen Schäden, die durch Drogenkonsum verursacht werden, zu minimieren und neue Gruppen von Drogenabhängigen zu erreichen [Brandt et al., 1999; Hoffmann et al., 1997]. Mit dieser Neuerung sollten auch erstmals Abhängige erreicht werden, die im bisherigen Hilfesystem keine Angebote gefunden hatten. Seither werden im niedrigschwelligen Drogenentzug alle Patienten aufgenommen, die ihren Drogenkonsum reduzieren oder beenden wollen auch wenn dies nur vorübergehend geschieht. Unter stationären Bedingungen

können sie medizinisch versorgt und möglicherweise zu einer länger anhaltenden Abstinenz motiviert werden.

1.2 Substitutionsbehandlung mit Methadon

Zur Behandlung des Entzugs, mit dem Ziel der späteren Resozialisierung und Entkriminalisierung, wird seit mehreren Jahren die Substitution von Methadon in speziell hierfür vorgesehenen Einrichtungen durchgeführt. Die Substitutionsbehandlung ist bis heute die am häufigsten angewandte Therapieform in der Behandlung von Opiatabhängigen [Newman, 1995]. Weltweit werden täglich ungefähr 400.000 bis 500.000 Abhängige mit Methadon behandelt [Gellert und Schneider, 2002]. Die ersten Erfahrungen mit der Methadonsubstitution machten die Niederlande, die USA und die Schweiz.

Die kontrollierte Substitution mit Methadon (methadone maintenance treatment, MMT) wurde im Jahr 1964 erstmals von dem Pharmakologen Vincent P. Dole und der Psychiaterin Mary E. Nyswander eingeführt [Dole et al., 1966; Dole et al., 1965].

Methadon gehört chemisch zur Stoffgruppe der synthetischen Opioide und löst – wie auch Morphin – seine Wirkung durch die Aktivierung des μ -Opioid-Rezeptors aus. Ein großer Vorteil von Methadon ist die praktische Handhabung im Klinikalltag und bei der Substitutionsbehandlung durch niedergelassene Ärzte. So ist eine orale Applikationsform sowie die tägliche Einmalgabe durch die lange Halbwertszeit von ca. 22 Stunden möglich. Im Gegensatz zu Heroin vermittelt die Methadontherapie dem Abhängigen einen "Normalzustand", ohne dass es zu einer euphorisierenden Wirkung kommt.

Der Einsatz von Methadon im Rahmen einer Substitutionsbehandlung führt zu einer signifikanten Reduktion des Drogenmissgebrauchs, der HIV-Inzidenz, der Mortalität, der Beschaffungskriminalität und der Arbeitslosigkeit. Eine Resozialisierung wird deutlich erleichtert [Peles et al., 2006; Lott et al., 2006; Schwartz et al., 2006; Farrell et al., 1994].

Zum besseren Verständnis von Methadon wird im Folgenden die Unterschiedlichkeit der Enantiomere und die Metabolisierung dargestellt. Das wirksame Enantiomer des Methadon-Racemats ist das (*R*)-Methadon. Dies zeigt sich an der 50 mal stärkeren analgetischen Wirkung im Vergleich zu (*S*)-Methadon. Auch für die Wirkung von Atemdepression, Sedierung, Miosis, Toleranz und Abhängigkeitsentwicklung ist das (*R*)-Methadon verantwortlich. Bis 1994 war in Deutschland nur L-Polamidon® (besteht aus dem Enantiomer (*R*)-Methadon) verschreibungsfähig. Im Jahr 1994 wurde auch das Methadon-Racemat zur Substitutionsbehandlung zugelassen. Die analgetische Wirkung von L-Polamidon® ist doppelt so stark wie die des Racemats, was bei der Umstellung (von L-Polamidon® auf Methadon bzw. umgekehrt) mit der entsprechenden Dosierung berücksichtigt werden muss.

Bei oraler Einnahme kann Methadon schon nach 15 – 45 min im Blut nachgewiesen werden. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2,5 – 4 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation von 10 – 60 mg beträgt 70 – 80 %. Die Plasmaproteinbindung von Methadon ist sehr hoch, im Besonderen die Bindung an Albumin, an Lipoproteine und an alpha1-saures Glykoprotein (AGP). Im Vergleich zu Albumin und den Lipoproteinen spielt hierbei das AGP die größte Rolle. Die ungebundenen Fraktionen im Blut betragen für das Racemat ca. 13 % für (*R*)-Methadon ca. 14 % und für (*S*)-Methadon ca. 10 % [Trkulja, 2003].

1.3 Methadon und seine Metabolisierung

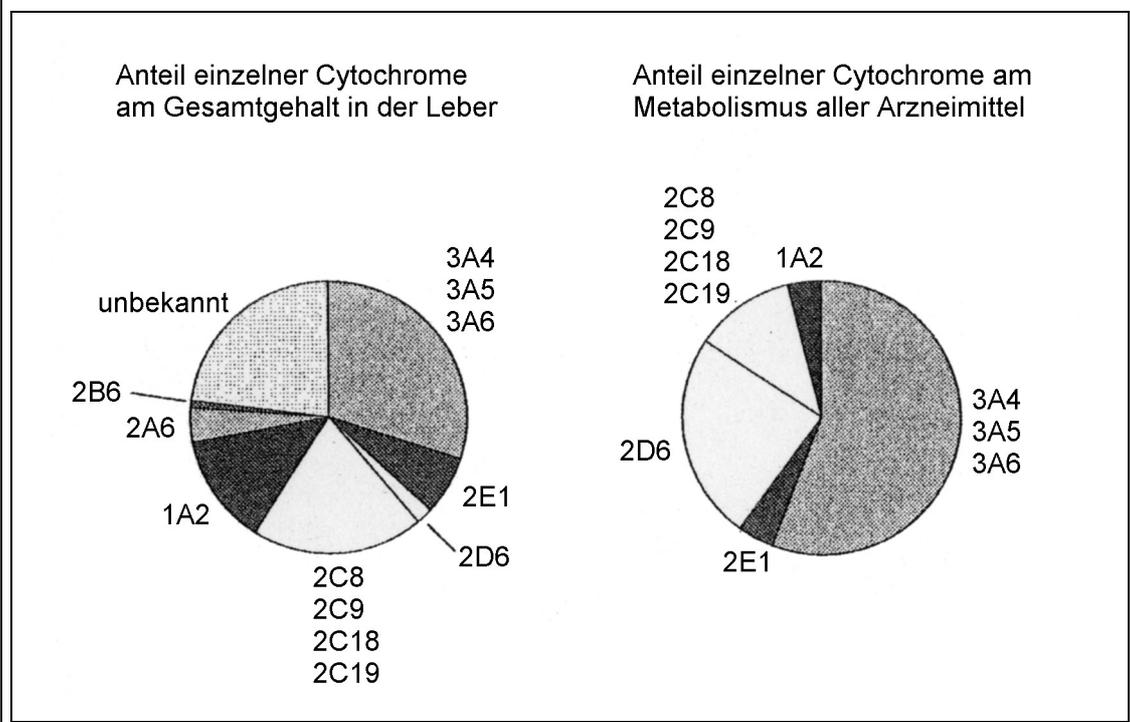
1.3.1 Cytochrom P450-System

Die Biotransformation von Pharmaka erfolgt durch membrangebundene Enzyme im endoplasmatischen Retikulum vor allem in der Leber, aber auch in Niere, Lunge, im Intestinum und anderen Organen. Eine große Bedeutung besitzen hierbei die Monooxygenasen, die Hämproteine vom Typ des Cytochrom P450 enthalten. Cytochrome P450 sind die wichtigsten Katalysatoren bei der

Biotransformation von Arzneimitteln, die den Einbau von Sauerstoff in lipophile Substrate katalysieren.

Infolge der großen strukturellen Variabilität wurden die Cytochrome in Familien und Subfamilien unterteilt, um eine bessere Übersicht zu ermöglichen. Die Einteilung erfolgt zunächst nach der Aminosäuresequenz in verschiedene Familien, die mehrere Subfamilien enthalten, welche wiederum in einzelne Familienmitglieder aufgegliedert sind.

Abbildung 2: Übersicht wichtiger Cytochrome im menschlichen Organismus
(nach Shimada et al., 1994)



Es wurde beobachtet, dass die Menge der einzelnen Cytochrome individuell sehr unterschiedlich ist. Ein genetisch bedingter Polimorphismus konnte z.B. für CYP2D6 beschrieben werden. So können 8-10 % der europäischen Bevölkerung das CYP2D6 nicht exprimieren und sind daher nicht in der Lage alle Arzneistoffe in vollem Ausmaß zu metabolisieren. Diese Gruppe wird auch „Poor Metabolizer“ genannt. Ca. 80 % der europäischen Bevölkerung zeigen eine durchschnittliche Enzymaktivität und werden auch als „Extensive Meta-

bolizer“ bezeichnet. Durch eine bis zu 13-fach verstärkte Amplifikation des CYP2D6-Gens hat die dritte Personengruppe einen extrem schnellen Metabolismus, die so genannten „Ultrapid Metabolizer“ [Johansson et al., 1993].

1.3.2 Metabolisierungsschema

Methadon wird hauptsächlich durch die Leber und durch intestinales Cytochrom P450 3A4 (im Darm) metabolisiert. Durch Demethylierung am Stickstoff tritt durch intramolekulare Kondensation eine spontane Cyclisierung ein und es entsteht der Hauptmetabolit EDDP (2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-dimethylpyrrolidin), welcher pharmakologisch inaktiv ist. Neben EDDP konnten im Urin sechs weitere Metaboliten nachgewiesen werden (siehe Abbildung 2, Nr. 4 bis 9). Von der gegebenen Methadondosis werden 17 - 57 % als Methadon und EDDP ausgeschieden, wobei die Menge an ausgeschiedenem Methadon und EDDP individuell sehr unterschiedlich ist [Anggard et al., 1975]. Eine große Rolle spielt hierbei die gegebene Methadondosis und die Häufigkeit, d.h. ob es sich um eine kurze Einnahmezeit bzw. eine Dauer-Einnahme handelt. Der Metabolit EMDP (2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolin) ist im Urin nur in Spuren nachweisbar (Abbildung 2, Nr. 3). In vitro Studien belegen die große Rolle, die das Isoenzym CYP3A4 bei der Bildung von EDDP aus Methadon spielt [Iribarne et al., 1997]. Im Weiteren werden die Beteiligung von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 bei der Methadonmetabolisierung diskutiert [Wang et al., 2003; Eap et al., 2001].

dem bisherigen Setting auf den allgemein-psychiatrischen Stationen nicht in diesem Maß realisiert werden [Strang et al., 1997; Grischke et al., 1995].

Im Vordergrund steht der qualifizierte körperliche Entzug von illegalen Drogen und Medikamenten. Daneben geht es um die Motivation, weiterführende Therapieangebote wahrzunehmen, aber auch um eine gründliche körperliche Untersuchung und eine Bestandsaufnahme der sozialen und gesundheitlichen Situation. Auch die Vermittlung von Informationen über Erkrankungen, die mit dem Drogenkonsum assoziiert sind, wird geleistet. Ziel ist es sowohl auf die körperliche als auch die psychische Abhängigkeit einzuwirken.

1.4.1 Niedrigschwelligkeit

Die Entgiftungs- und Motivationsstation arbeitet niedrigschwellig, d.h. Grundbedingung für die Aufnahme ist der Wunsch, eine körperliche Entgiftung durchführen zu wollen, das pünktliche Erscheinen zum vereinbarten Aufnahmetermin und das Anerkennen der Stationsordnung.

Weitere Anforderungen werden nicht gestellt. Insbesondere wird die Motivationslage des Patienten, eine Entgiftung durchführen zu wollen, nicht bewertet. Behandlungen sind in jeder Phase des Suchtverlaufes möglich. Ebenso ist die stationäre Aufnahme davon unabhängig, ob der Patient im Anschluss an die Entgiftung eine weiterführende ambulante oder stationäre Behandlung geplant hat. Auch die Anzahl der bisher durchgeführten Behandlungen ist hierbei unerheblich.

1.4.2 Stationäre Aufnahme

Zunächst wird im Aufnahmegespräch zwischen Patient, behandelndem Stationsarzt und der Bezugsperson des Pflorgeteams die Suchtanamnese erhoben. Ebenso wird die derzeitige soziale Situation des Patienten, die Motivationslage und die Pläne des Patienten besprochen.

1.4.3 Arten der Opiatentgiftung und Medikation

Bereits im Aufnahmegespräch werden dem Patienten die verschiedenen Entgiftungsmodalitäten erläutert. Im Weiteren wird gemeinsam mit dem Patienten die Medikation und die Behandlungsdauer festgelegt. Bei der Opiatentgiftung werden drei Arten unterschieden, die im Folgenden kurz dargestellt werden:

Opiatentzug ohne medikamentöse Unterstützung: Der Entzug ohne Unterstützung durch Medikamente dauert mindestens sieben Tage. Diese Form wird auch als „Kalter Entzug“ bezeichnet. Hierbei werden keinerlei Medikamente verabreicht und ausschließlich physikalisch-balneologische Anwendungen angeboten.

Diese Entzugsform wird vor allem denjenigen Patienten empfohlen, die erst seit kurzer Zeit oder im Rahmen eines Rückfalls wieder Opiate konsumieren. Meist sind es Patienten, die während einer Langzeittherapie rückfällig geworden sind und kurzfristig eine erneute Entgiftung durchführen müssen, um direkt anschließend wieder in die Therapieeinrichtung zurückkehren zu können. Auch Patienten, die ausschließlich Heroin konsumiert haben, wird zum Teil diese Form des Entzugs angeraten.

Vorteil der Medikamenten freien Entgiftung ist die vergleichsweise kurze Behandlungsdauer. Jeder Patient, der eine solche Entgiftung beginnt, kann sich innerhalb von 48 Stunden, wenn die Entzugssymptome zu stark werden, für eine der beiden folgenden Entgiftungsarten entscheiden, wenn er bereit ist, die damit verbundene längere Behandlungszeit zu akzeptieren.

Medikamenten gestützter Opiatentzug: Bei der Entgiftung mit Unterstützung durch Medikamente (auch „lauwarmer Entzug“ genannt) werden zur symptomatischen Behandlung von Entzugssymptomen sedierende Antidepressiva eingesetzt, meist Doxepin (150 – 300 mg/d), bei erhöhter Krampfbereitschaft alternativ auch niederpotente Butyrophenone (Melperon). Weiterhin erhalten die Patienten bei Muskelschmerzen Magnesiumtabletten zur symptomatischen Behandlung.

Diese Entzugsform dauert mindestens vierzehn Tage. Es entscheiden sich vor allem diejenigen Patienten für den medikamentengestützten Entzug, die schon im Vorfeld der stationären Aufnahme begonnen haben, ihren Drogenkonsum zu reduzieren. Auch Patienten, die nur 14 Tage für die Entgiftung aufbringen können, entscheiden sich für diesen Entgiftungsmodus. Entwickelt ein Patient unerwartet heftige Entzugssymptome, kann er innerhalb der ersten 48 Stunden die Behandlungsdauer auf 21 Tage verlängern und zusätzlich Methadon erhalten (Opiat gestützter Entzug).

Der Opiat gestützte Entzug: Hier erhält der Patient in den ersten 7 bis 14 Tagen Methadon in langsam absteigender Dosierung. Diese Form wird auch als „warmer Entzug“ bezeichnet. Auch beim opiatgestützten Entzug werden sedierende Antidepressiva und Magnesium eingesetzt.

Der Methadon gestützte Entzug wird denjenigen Patienten angeraten, die schon über einen sehr langen Zeitraum Heroin konsumieren oder lange mit Ersatzstoffen (Methadon, Levomethadon, Codein) substituiert wurden. Patienten, die über zahlreiche Behandlungsabbrüche in der Vorgeschichte berichten oder große Sorgen vor dem bevorstehenden Entzug äußern, wird auch ein opiatgestützter Entzug angeraten. Bestand vor der Aufnahme ein erheblicher Beigebrauch anderer Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Kokain, Alkohol, Heroin), wird diese dritte Form der Entgiftung ebenfalls empfohlen. Die Dauer des opiatgestützten Entzugs beträgt mindestens 21 Tage.

Bei allen drei Formen der Entgiftung wird angestrebt, dass der Patient 3 bis 6 Tage vor der Entlassung keine Medikamente mehr einnimmt. Auch wenn im Aufnahmegespräch jedem Patienten eine bestimmte Entgiftungsform vorgeschlagen wird, kann sich jeder für eine Methadon gestützte Entgiftung entscheiden [Dedner; 2002].

1.5 Fragestellung

Ausgangspunkt für die im Folgenden beschriebene Patientenstudie über die Auswirkung der Konzentrationen von wirksamem (*R*)-Methadon im Serum auf

die Entwicklung von Entzugserscheinungen und Craving bei Patienten im stationären Entgiftungsprogramm sind die zahllosen Fallbeobachtungen von nicht voraussehbaren und abrupten Abbrüchen der Therapie unter stationären Bedingungen. Diese Abbrüche sind für das Individuum mit einem hohen Risiko durch die Reexposition von käuflichen illegalen Drogen verbunden [Pfab et al., 2006; Trüg, 1992]. Nach eigenen Erfahrungen und Berichten aus der Literatur beträgt das Risiko, eine Entgiftungsbehandlung abzubrechen, 40 bis 50% [Schäfer et al., 1997].

Es stellte sich die Frage: Ist es möglich mittels standardisierter Ratinginstrumente zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Entzugserscheinungen oder Craving mit den Plasmakonzentrationen von (*R*)-Methadon besteht? Zahlreiche Studien belegen die massive interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen bei Substitutionstherapien [Eap et al., 2001; Eap et al., 2000].

Wäre ein Zusammenhang nachzuweisen, könnte die Behandlung mit Methadon zukünftig mittels TDM (Therapeutisches Drug Monitoring) optimiert werden. Dann würde ein Abweichen vom bisherigen festen stationären Therapieschema (21 Tage Therapie) auf eine rationale Basis gestellt, um bei einigen Patienten mit eventuell kürzeren, bei anderen mit längeren Entgiftungen eine höhere Haltequote, und damit mehr erfolgreich abgeschlossene Behandlungen, zu erzielen.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine offene Therapiebegleitstudie. Die Patienten werden nach den klinischen Bedingungen einer optimalen Entgiftungstherapie zugeführt, d.h. sie wählen auf Empfehlung zwischen einer Entgiftungsbehandlung mit Buprenorphin (vorausgegangener, möglichst isolierter Konsum von Heroin), Methadon (vorausgegangene Substitutionsbehandlung mit Methadon oder Beikonsum mit Methadon zu Heroin oder Substitutionstherapie mit Codein) oder der "kalten" Entgiftung ohne Opiate bzw. allein mit Doxepin. Es wurden nur Patienten mit einer Methadon bzw. einer L-Polamidon[®] gestützten Therapie in die Studie eingeschlossen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Opiatabhängige Patienten im Alter zwischen 18 und 50 Jahren, die in der Klinik zur Entgiftungstherapie aufgenommen wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie den Studienbedingungen zustimmten und eine Entgiftung mit Methadon vorgesehen war. Es waren keine besonderen Voraussetzungen bezüglich der Gesundheit, insbesondere im Hinblick auf körperliche, internistische oder neurologische Erkrankungen notwendig. Zu Beginn der Behandlung wurde ein Laborscreening durchgeführt. Eine ausführliche körperliche Untersuchung und Anamnese gehörten zur Aufnahmeuntersuchung der Patienten. Alle Patienten verfügten über ausreichende kognitive Leistungen und waren in der Lage die Ziele und Risiken der Untersuchung zu verstehen, um ihrer Teilnahme zustimmen zu können. Zum Zeitpunkt des aufklärenden Gespräches waren die Intoxikationserscheinungen vollständig abgeklungen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die nicht mit Methadon entgifteten, wurden ausgeschlossen. Diese Entscheidung oblag in erster Linie dem Patienten und wurde nach einem ausführlichen Gespräch mit dem behandelnden Arzt getroffen. Ebenso alle Patienten, bei denen keine normale Blutabnahme aus der Ellenbeuge aufgrund multipler Vernarbung durch Spritzenabszesse möglich war. Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber Methadon aufwiesen, durften nicht in die Studie einbezogen werden. Patienten mit epileptischen Anfallsleiden, die eine Dauermedikation erhalten, waren ebenfalls aus der Studie auszuschließen. Dies galt nicht für Patienten, die im Rahmen des Entzugs Krampfanfälle entwickelten. Die Medikation mit Antiepileptika wurde als Begleitvariable erfasst.

2.1.3 Rekrutierung

Im Rahmen des stationären Aufnahmegesprächs, welches mit dem Stationsarzt stattfand, wurden die Patienten mittels eines standardisierten Anamnesebogens zu ihrem Suchtverhalten vor der stationären Aufnahme und der Entwicklung ihrer Abhängigkeitserkrankung befragt. Anschließend erfolgte die ausführliche internistische, neurologische und psychiatrische Untersuchung. Bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Wenn aufgrund des klinischen Befundes, der Anamnese und des persönlichen Gesprächs eine Entgiftung mit Methadon als optimale Behandlungsform erschien und die Patienten nach der Modalität „warm“, d.h. mit Methadon entgiftet wollten, wurde ihnen das Ziel der hier vorliegenden Studie erklärt und mit ihnen die Bedingungen und besonderen Umstände der Studienteilnahme besprochen.

Die Information und Aufklärung erfolgte durch den betreuenden Arzt bzw. Oberarzt der Klinik und wurde im Rahmen eines persönlichen ausführlichen Gesprächs vorgenommen. Die Teilnahme an der Studie war zu jeder Zeit freiwillig. Bei Ablehnung oder Ausscheiden aus der Studie entstanden den Patien-

ten keinerlei Nachteile bezüglich der aktuellen Behandlung oder Wiederaufnahme in der Klinik, was ausführlich mit den Patienten besprochen wurde.

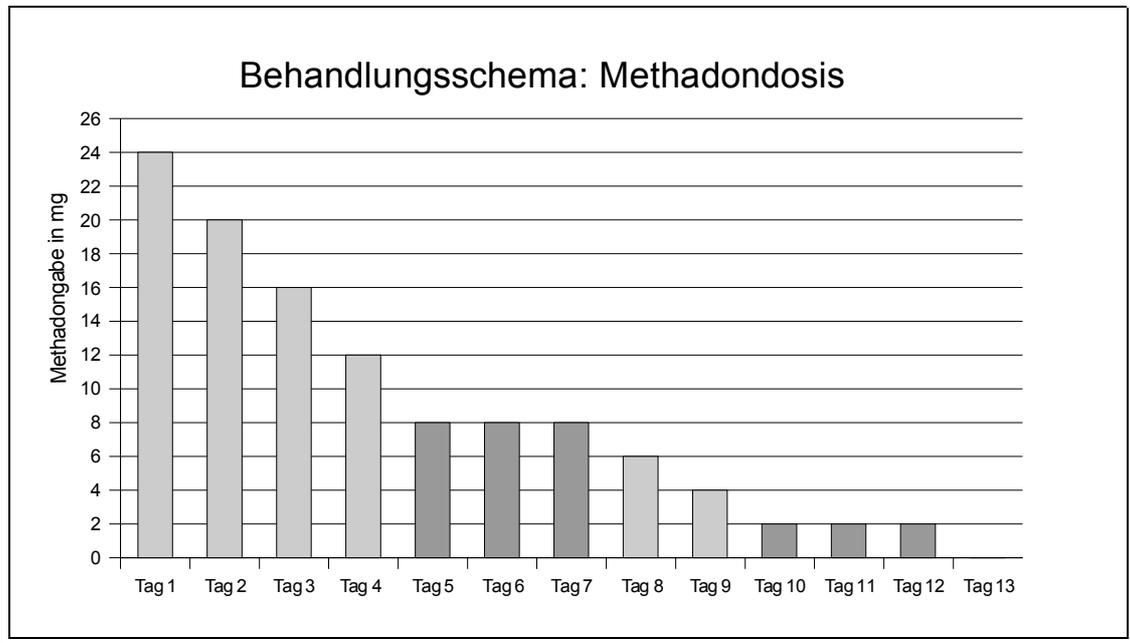
2.1.4 Methadondosierung

Zu Beginn der Detoxifikationsbehandlung wurde die Methadondosierung individuell an jeden einzelnen Patienten angepasst. Der vorausgegangene Konsum (Methadon, L-Polamidon®, Heroin, usw.), der anamnestisch erfragt wurde, sowie die Gesamtkonstitution und Befindlichkeit der Probanden wurden hierbei vom behandelnden Arzt berücksichtigt. Zu jedem Zeitpunkt der Studie wurde die Methadongabe „verdeckt“ durchgeführt, d.h. die Patienten wussten weder die Höhe der verabreichten Dosis noch den Zeitpunkt des ersten Tages ohne Methadon, da weiterhin eine Placebogabe gegeben wurde. Innerhalb der ersten drei Tage wurde damit begonnen, das Methadon nach einem festen, für diese Studie festgelegten Behandlungsschema zu dosieren. Die Tageszählung, die im folgenden immer wieder vorkommt bezieht sich auf dieses Schema. Es beginnt mit „Tag 1“, d.h. „Tag 1“ entspricht dem ersten Tag des festgelegten Studiendesign und nicht dem Tag der stationären Aufnahme.

Da die Patienten durch dieses Schema in ihrer Behandlung nicht benachteiligt werden sollten, wurde dem Stationsarzt insofern Spielraum eingeräumt, dass er die anfängliche Dosisreduktion um 4 mg pro Tag beschleunigen oder verzögern konnte. Ebenso war dies zwischen den beiden „Steady-State-Phasen“ möglich. Dieser Handlungsspielraum wurde während der gesamten Studie nur vereinzelt in Anspruch genommen.

Abbildung 4: Reduktion der Methadondosis im Zeitverlauf

An den ersten vier Tagen wird die Dosis pro Tag um 4 mg reduziert. Ab Tag 8 wird die Dosis nur noch in 2 mg Schritten vermindert. Zwischen den Tagen 5 bis 7 bleibt die Tagesdosis Methadon auf 8 mg; zwischen den Tagen 10 bis 12 bleibt diese auf 2 mg.



2.1.4.1 Dosierung im Steady State

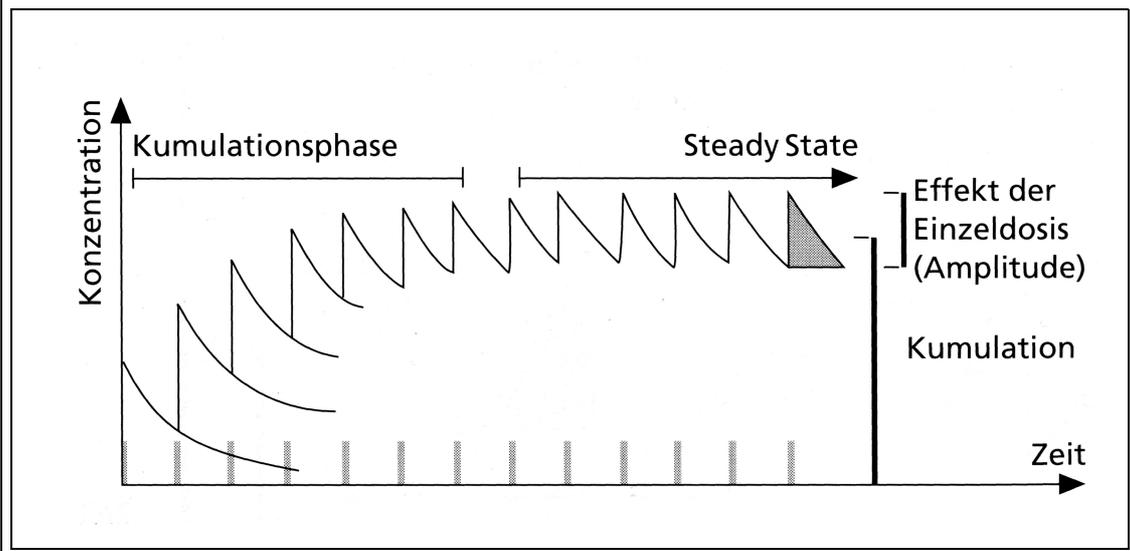
Um die verabreichte Methadondosis später mit den Methadon-Plasmaspiegeln im Blut vergleichen zu können, wurden zwei dreitägige Phasen im Behandlungsschema eingeplant, in denen die Höhe der Dosis für diesen Zeitraum beibehalten wurde.

Wird eine Substanz mehrmals nacheinander eingenommen, kann die im Körper vorhandene Menge und damit die Wirkung kumulieren, d.h. die von der letzten und vorletzten Dosis noch nicht eliminierten Anteile sind noch im Körper vorhanden und somit wirksam. Wenn eine bestimmte Dosis immer wieder verabreicht wird, kann die gesamte im Körper vorhandene Substanzmenge abflachend gegen ein Maximum ansteigen. Das Ausmaß der Kumulation wird durch die Einnahmefrequenz, die Halbwertszeit und die Höhe der Dosis bestimmt. Bei Substanzen mit langer Halbwertszeit, wie dem Methadon, schwankt die

Konzentration nach regelmäßiger Einnahme nur noch wenig im Vergleich zur Gesamthöhe.

Abbildung 5: Bildung eines Steady State

Konzentrationsverlauf bei mehrmaliger Einnahme einer Substanz mit langer Halbwertszeit. Die Methadongabe ist auf der X-Achse jeweils mit einem schraffierten Balken markiert. Die Darstellung entspricht in etwa den Verhältnissen bei täglicher Methadoneinnahme. (Quelle: Seidenberg und Honegger, 1997)



Konzentrationszustände mit konstantem Plateau und geringer Amplitudenschwankung nennt man „Steady State“. Bei der täglichen Einnahme von Methadon wird ein Steady State nach etwa vier Halbwertszeiten erreicht, d.h. schon nach wenigen Tagen. Die Schwankungen der Methadonkonzentration im Blut sind im Tagesverlauf gering und liegen meist deutlich unter 50 % der Gesamtkonzentration [Seidenberg und Honegger, 1997]. In der Planung des Studiendesigns, erschien uns eine dreitägige Einnahmefrequenz mit derselben Dosishöhe ausreichend um einen Steady State zu erreichen, da die Substanzmenge hier im Rahmen der Dosisreduktion asymptotisch gegen ein Maximum abfällt und nicht wie oben beschrieben von der Substanzmenge „0“ gesteigert wird.

Da die Endphase der Detoxifikationsbehandlung als „die Kritische Phase“ angesehen werden kann, wurden beide „Steady State“ in der zweiten Hälfte der

Detoxifikationsbehandlung eingeplant. Das Risiko durch Therapieabbrüche weniger Patienten in diesem Zeitraum untersuchen zu können wurde hierbei bewusst in Kauf genommen.

2.1.5 Blutabnahmen

Bei allen Patienten wurden zwei Blutentnahmen von je 10 ml venösem Blut aus der Armvene vorgenommen. Die beiden Abnahmen erfolgten jeweils im Steady State bei einer Methadondosis von 8 mg bzw. 2 mg. Diese Blutentnahmen fanden vor der morgendlichen Methadongabe von 6 mg bzw. der Placebogabe von 0 mg statt (siehe Flussdiagramm 2.1.6).

Bei Patienten mit vorheriger Methadonbehandlung wurde zusätzlich zu Beginn des stationären Aufenthalts 10 ml Blut entnommen. Diese Blutentnahme wurde im Rahmen der routinemäßigen Aufnahmeuntersuchung durchgeführt.

2.1.6 Flussdiagramm

Tabelle 1: Studiendesign (Flussdiagramm)

Blutabnahmeplan und Zeitplan in Tagen für die jeweiligen Fragebögen und den Konzentrationstest. Tag „1“ entspricht nicht dem Tag der stationären Aufnahme, sondern dem Tag, an dem die Methadondosis von 24 mg / d erreicht wird und somit dem ersten Tag des Studiendesigns. Die beiden „Steady State-Phasen“ sind dunkelgrau hinterlegt.

Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Methadongabe (Dosis in mg)	Individuell	24	20	16	12	8	8	8	6	4	2	2	2	0	0
Blutentnahme (= BE)	(X)								X					X	
Craving-FB		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Entzugssymptome-FB								X	X				X	X	
Befindlichkeits-FB								X	X				X	X	
Konzentrations-test								X	X				X	X	

2.2 Patientenpopulation

In die Studie wurden 27 Patienten einbezogen, die im Zeitraum vom 1. September 2001 bis 1. Juni 2002 auf der Entgiftungsstation der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie aufgenommen waren, sich für eine Opiat gestützte Entzugsbehandlung entschieden und den beschriebenen Einschlusskriterien entsprachen.

2.2.1 Geschlecht und Alter

Unter den im Untersuchungszeitraum berücksichtigten Patienten waren 6 Frauen und 21 Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 30,5 Jahre (19 - 44 Jahre).

2.3 Erhebung der Daten

2.3.1 Fragebögen

2.3.1.1 Entzugssymptome

Der Fragebogen zur Erfassung der Entzugssymptome (siehe Abbildung 36, Seite 83) wurde in Anlehnung an die Entzugscheckliste von Ladewig und Petitjen [Ladewig et al., 1999] modifiziert. So wurden Gliederschmerzen, Muskelzuckungen, Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, Heißhunger, Wahnideen, Halluzinationen, Dysphorie, Alpträume und Tagesmüdigkeit ergänzt.

In der Studie wurden die Entzugssymptome nicht fortlaufend sondern jeweils im Steady State am Tag vor der Blutentnahme und am Tag der Blutentnahme erfasst (siehe Flussdiagramm unter 2.1.6). Die einzelnen Symptome wurden im Gespräch vom Versuchsleiter systematisch abgefragt und mittels „0=nicht vorhanden“, „1=wenig“, „2=mittel“ und „3=stark“ erfasst.

Die Häufigkeit des Verlangens wurde anhand eines Zeitstrahls der letzten Stunden erfasst, auf dem die Patienten mit Kreuzen die jeweiligen Zeitpunkte markierten. Da die Patienten ihre morgendliche Methadondosis erst nach der Abgabe des ausgefüllten Cravingbogens (Erfassung des nächtlichen Cravings) bekamen, war die Compliance hierfür sehr hoch. Das Ausfüllen des Fragebogens für den Tag (wurde abends vor dem „ins Bett gehen“ ausgefüllt) war für manche Patienten mühsam und erforderte immer wieder ermutigende Worte von Seiten des Pflegepersonals oder der Stationsärzte.

2.3.1.3 Befinden

Das Befinden wurde in Anlehnung an den „Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) in der Kurzform A“ erfasst. Die Autoren des MBDF halten Anwendungsgebiete in vielen Bereichen der Forschung, z.B. in Therapieevaluationen, Psychopharmakologie aber auch der psychologischen Grundlagenforschung, für möglich [Steyer et al., 1997].

Der MDBF enthält drei bipolar konzipierte Skalen mit insgesamt 24 Items. Die Items bestehen aus einfachen Adjektiven wie „müde“, „wohl“ usw. Die Adjektive werden auf einer fünfstufigen Antwortskala mit den Endpunkten 1 (=überhaupt nicht) und 5 (=sehr) beurteilt. Die „Gute-Schlechte Stimmung Skala“ (=GS), besteht aus je vier Items zur Kennzeichnung der Pole „Gute Stimmung“ bzw. „Schlechte Stimmung“. Die „Wachheit-Müdigkeit Skala“ (=WM), enthält vier Items zur Kennzeichnung des Pols „Wachheit“ und vier Items zur Kennzeichnung des Pols „Müdigkeit“. Die „Ruhe-Unruhe Skala“ (=RU) besteht aus je vier Items zur Kennzeichnung der Pole „innere Ruhe“ bzw. „innere Unruhe“.

Die negativ formulierten Items müssen für die Skalenwertberechnung umgepolt werden. Der umgepolte Wert ist gleich 6 minus alter Wert. Die alten Werte sind mit 1 bis 5 kodiert. Werden die bipolaren Skalen miteinander verknüpft folgt hieraus eine Punktwertskala zwischen 2 und 10. Für die Berechnung der Werte wurde jeweils der Mittelwert aus zwei Fragebögen ermittelt (von den positiv for-

mulierten und den „umgepolten“ Items), der dann dem entsprechenden Messpunkt im Steady State zugeordnet werden konnte (Siehe 3.3.1).

Zur Vereinfachung wurden jeweils vier ähnliche Adjektive einer Befindlichkeitslage in einem Kasten als Gruppe zusammengefasst, welche dann mit der fünfstufigen Antwortskala beurteilt werden konnte (Siehe Abbildung 37, Seite 84). Zusätzlich wurden zu den drei beschriebenen Skalen noch zwei Gruppen mit Adjektiven wie „verärgert“, gereizt“, „erregbar“, usw. hinzugefügt, um die momentane Frustrationstoleranz (=FT) zu erfassen.

Tabelle 2: Befindlichkeitstest (Items)

Zuordnung der Items zu den Skalen und die Ergänzung zur Erfassung der Frustrationstoleranz. GS=Gute-Schlechte Stimmung Skala, WM=Wachheit-Müdigkeit Skala, RU=Ruhe-Unruhe Skala, FT=Frustrationstoleranz.

Skala	Items (die jeweiligen vier Adjektive in den Gruppen)			
GS	unbesorgt unbekümmert	sorgenfrei unbeschwert	deprimiert betrübt	trübsinnig bedrückt
WM	aktiv geschäftig	tatkräftig eifrig	energielos träge	schwerfällig lahm
RU	aufmerksam konzentriert	ruhig ausdauernd	nervös zerfahren	kribbelig zappelig
FT	verärgert gereizt	ungehalten ärgerlich	verletzbar erregbar	verwundbar empfindlich

Die Befindlichkeit kennzeichnet das aktuelle, ins Bewusstsein gerückte innere Erleben und Empfinden eines Individuums. Mit dem Befindlichkeitstest wird also die momentane Befindlichkeit in einer bestimmten Situation erfasst. Voraussetzung ist, dass der Proband motiviert ist seine Befindlichkeit unverfälscht zu beschreiben. Außerdem sollte er sein Befinden wahrnehmen können, die Instruktionen verstehen, und ein ausreichendes Sprachverständnis besitzen.

Im Falle der Studie wurde die Befindlichkeit an zwei Zeitpunkten im Steady State erfasst (siehe Flussdiagramm unter 2.1.6). Jeweils am Tag vor und am Tag der Blutentnahme wurde der Befindlichkeitstest vom Versuchsleiter erklärt und in dessen Beisein vom Patienten ausgefüllt.

2.3.2 b2 Konzentrationstest

Der b2-Test ist ein objektiver Konzentrationstest, der darauf abzielt die kognitiven Leistungen zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erfassen. Diese werden mittels einer Tätigkeit erhoben, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration, aber möglichst keine speziellen Fähigkeiten und Fertigkeiten erfordern. Der b2-Test ist ein „Durchstreichtest“, der eine visuelle Diskriminationsleistung erfordert. In dem Sinne, dass Aufmerksamkeit eine Selektionsleistung ist, handelt es sich hierbei um einen Aufmerksamkeitstest. Da der b2-Test eine leistungsbezogene und kontinuierliche Reizselektion verlangt (Ablenkung gegenüber irrelevanten und Hinwendung zu relevanten Reizen), erfasst er die Konzentrationsleistung in Bezug auf externe visuelle Reize ähnlich dem Test d2 nach Brickenkamp [Berth und Balck, 2003].

Da der b2-Test eine grundlegende psychologische Leistung erfasst, die Voraussetzung für viele weitere Leistungen ist, ergibt sich ein breites Anwendungsfeld. Dies reicht von der Beurteilung der Auswahl von Personen für Tätigkeiten an Arbeitsplätzen mit erhöhter Anforderung an Aufmerksamkeit und Konzentration bis hin zur Testung der Tauglichkeit für ein Hochschulstudium. Der Test wird in leicht abgewandelter Form bis heute in der Schweiz im Eignungstest für medizinische Studiengänge verwendet. Ebenso kann er zur Klärung von pharmakopsychologischen Aspekten eingesetzt werden.

Die Probanden erhielten einen Testbogen (siehe Abbildung 38, Seite 85), der aus 34 Zeilen mit insgesamt 1200 Buchstaben besteht, die optisch ähnlich sind („b“ und „q“). Diese sind mit ein bis vier Strichen versehen. Die Aufgabe bestand darin den Buchstaben „b“, der an beliebigen Stellen mit zwei Strichen versehen ist, auszustreichen. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass so schnell wie möglich, aber auch möglichst fehlerfrei, gearbeitet werden soll. Die Bearbeitungszeit war mit 240 Sekunden angesetzt. Nach 120 Sekunden wurde die „Halbzeit“ angesagt; auch die letzten 10 Sekunden wurden den Probanden mit den Worten: „noch 10 Sekunden Bearbeitungszeit“ mitgeteilt. In der Auswertung wird die Zahl der insgesamt angestrichenen Zeichen, die Zahl der

vergessenen „b“ mit zwei Strichen und die Zahl der falsch angestrichenen Buchstaben erfasst.

Die Durchführung dieses Tests musste den Anforderungen entsprechen, die Konzentrationsleistung punktuell zu messen. Die Überprüfung während der gesamten Entzugsbehandlung, ähnlich der Erfassung des Cravings hätte die Compliance der Patienten beeinträchtigt und die Daten im Bezug auf „Verbesserung durch üben“ beeinflusst [Westhoff und Dewald, 1990; Säring 1988]. Aus diesem Grund wurde der Test nur viermal durchgeführt, nämlich jeweils zweimal im Steady State. Die Daten wurden gemeinsam mit den Entzugssymptomen und der momentanen Befindlichkeit erfasst (siehe Flussdiagramm unter 2.1.6).

Die erbrachte Leistung wurde mittels Auszählung ausgewertet. Aus den ermittelten Rohwerten lässt sich der Gesamtwert bestimmen (Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen minus Gesamtzahl der Fehler, d.h. falsch angestrichener Zeichen sowie vergessener Zeichen). Auf weitere Auswertungsmöglichkeiten wurde verzichtet, da sie keine neuen Aussagen zulassen.

Die Durchführung dieses Tests fiel den Patienten zu allen vier Messpunkten schwer, doch entwickelten alle im Laufe der Untersuchung einen gewissen Ehrgeiz bei der Bearbeitung und fragten häufig nach, ob sie ihre erbrachte Testleistung verbessern konnten.

2.4 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm JMP® ausgewertet (Version 5.1, Copyright © 2003 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Die Vorgehensweise bei der Auswertung der Daten wurde eingehend mit dem Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen diskutiert.

Es wurde der Zusammenhang des Cravings und der Entzugssymptomatik während der stationären Detoxifikationsbehandlung im Steady State mit den Methadon-Plasmaspiegeln untersucht. Hierfür wurden die Rangkorrelationskoeffi-

zienten nach Spearman zwischen den intra-individuellen Differenzen der Entzugssymptome und dem Quotienten der (S)- und (R)-Methadonkonzentration berechnet. Ebenso wurden die Rangkorrelationskoeffizienten zwischen dem Craving und dem Quotienten der (S)- und (R)-Methadonkonzentration bestimmt. Die Betrachtung der Korrelation intra-individueller Veränderungen ist also die inter-individuelle Korrelation.

Daneben wurde der Zusammenhang der Begleitmedikation und den Methadonkonzentrationen beobachtet sowie die Veränderung der Konzentrationsleistung und der Befindlichkeit zwischen den Messpunkten im Steady State.

2.5 Bestimmung der Methadonkonzentrationen

Die Bestimmung der Methadonkonzentrationen wurde in Zusammenarbeit mit dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen im Rahmen einer weiteren Doktorarbeit durchgeführt [Trkulja, 2003].

2.5.1 Gewinnung der Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte morgens vor der Methadonabgabe zwischen 7 Uhr und 7.30 Uhr. Es wurden 10 – 20 ml Blut in heparinisierten Entnahmeröhrchen gesammelt, anschließend zentrifugiert und das Plasma bei -20°C aufbewahrt. Alle Blutproben wurden im Zeitraum vom 1. September 2001 bis 1. Juni 2002 gewonnen.

2.5.2 Extraktion von Methadon aus Blutplasma

Biologische Flüssigkeiten, wie das zu untersuchende Blutplasma, bestehen aus einer komplexen Matrix, die mit den zu analysierenden Substanzen Interferenzen hervorrufen kann. Eine einfach durchzuführende Methode um Matrixbestandteile und Analyten zu trennen, ist das Verfahren der Flüssig-flüssig-Extraktion. Hierbei reichert sich der Analyt aufgrund seiner hydro- oder lipophilen Eigenschaften in einer Phase der zweiphasigen Lösungsmittlemulsion an, der

dann ausgeschüttelt werden kann. Zur Extraktion von (*R*)- und (*S*)-Methadon aus Blutplasma wurde die Flüssig-flüssig-Extraktion mit n-Hexan aus natriumcarbonathaltigem Milieu durchgeführt. Nach dem Ausschütteln mit n-Hexan wurde die organische Phase, welche den Analyten enthält, abgetrennt, die Probe unter Stickstoffatmosphäre eingedampft und der Rückstand in HPLC-Eluens aufgenommen. Für beide Enantiomere wurden unter dieser Vorgehensweise mit n-Hexan nach der Extraktion Wiederfindungsraten von ca. 90 % erzielt [Trkulja, 2003]. In der vorliegenden Studie konnte Imipramin als Interner Standard verwendet werden, da dieses Medikament bei keinem der Patienten als Begleitmedikation eingesetzt wurde.

2.5.3 Chirale Trennung mittels HPLC

Die Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC = High Performance Liquid Chromatography) ist eine Form der Säulenchromatographie, bei der das Elutionsmittel mit Hilfe von Druck durch die Trennsäule gepresst wird. Die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten haben dazu geführt, dass sich die HPLC heute zu einer sehr häufig angewandten Trennmethode in der pharmazeutischen Analytik entwickelt hat. Die vielen Varianten an Trennsäulen und Elutionsmitteln ermöglichen weitgefächerte Anwendungsmöglichkeiten.

Da sich Enantiomere nur an chiralen Phasen trennen lassen, wurde für die chirale Trennung von racemischem Methadon eine CHIRAL-AGP-Säule verwendet. Die Kieselgelphase (5 μm) ist mit einem chiralen Selektor, dem AGP, belegt. Diese Säule ist unempfindlich gegenüber hohen Konzentrationen an organischen Lösungsmitteln, hohen oder niedrigen pH-Werten und hohen Temperaturen. Als Fließmittel wurde eine Mischung aus 10mM- NaH_2PO_4 und 16 % Acetonitril (V/V), (pH = 6,6) verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte bei $\lambda = 200 \text{ nm}$. Der Aufbau des Analysensystems ist auf Seite 26 tabellarisch beschrieben.

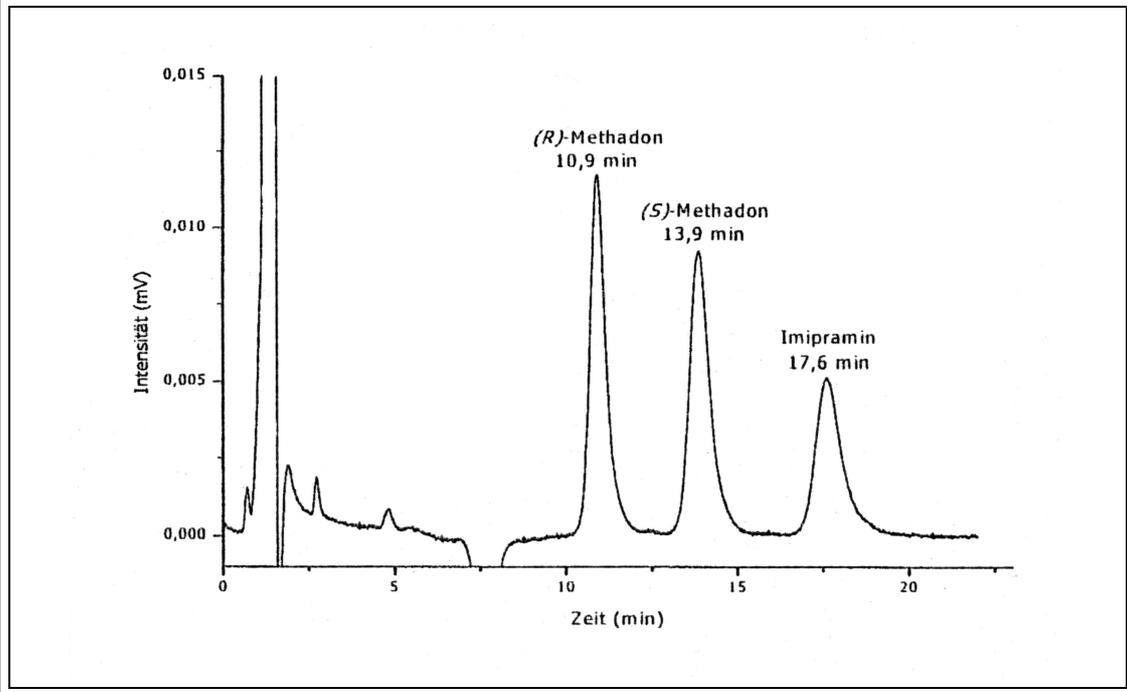
Tabelle 3: Tabellarische Darstellung des Analysensystems

Trennbedingungen und Aufbau des Analysensystems für die Bestimmung mittels HPLC-DAD.

Analytische Säule	Chiral-AGP 100 x 4,0 mm; 5 µm
Vorsäule	Chiral-AGP 10 x 3,0 mm; 5 µm
Fließmittel	10mM-NaH ₂ PO ₄ , Acetonitril 16 % (V/V); pH = 6,6
Flussrate	0,7 ml / min
Druck	64 bar
Detektion (DAD)	UV bei $\lambda = 200$ nm
Einspritzvolumen	100 µl
Retentionszeiten	(R)-Methadon 10,9 min (S)-Methadon 13,9 min Imipramin 17,6 min

Abbildung 7: HPLC-Chromatogramm

Chromatogramm einer gespickten Plasmaprobe mit Imipramin als Internem Standard und einer Mischung aus 10mM- NaH_2PO_4 und 16 % Acetonitril (V/V) (pH = 6,6) als Fließmittel.



2.5.4 Quantifizierung von (R)- und (S)-Methadon

Durch Einsatz des internen Standards werden Schwankungen im Extraktionsverfahren und in der Wiedergewinnung kompensiert, da alle zu bestimmenden Substanzen gleichermaßen beeinflusst werden.

Zur Erstellung einer Eichkurve werden steigende Mengen (R)- und (S)-Methadon sowie eine konstante Menge Imipramin zu Leerplasma zugegeben und aufgearbeitet. Die Peakflächen (AUC) von (R)- und (S)-Methadon werden im Verhältnis zu Imipramin und zugegebener Menge als Eichgerade dargestellt.

3 Ergebnisse

Zunächst sollen von Abschnitt 3.1 bis 3.4 die gewonnenen Ergebnisse der vier beschriebenen Ratinginstrumente gezeigt werden. Ab Abschnitt 3.5 werden daraufhin die Methadondosierung, die Methadonplasmaspiegel und der Einfluss der Begleitmedikation dargestellt.

In Abschnitt 3.1 werden die Entzugssymptome in der Häufigkeit des Auftretens, der Veränderung von Messpunkt 1 (Steady State 8 mg Methadon) zu Messpunkt 2 (Steady State 2 mg Methadondosis) sowie die Abhängigkeit der Symptome zu den Methadonplasmaspiegeln beschrieben.

Im Weiteren soll in Abschnitt 3.2 das Craving hinsichtlich des Verlaufs während der gesamten Entgiftungsbehandlung, zwischen den beiden Messpunkten und ebenso hinsichtlich der Abhängigkeit zu den Plasmaspiegeln betrachtet werden.

Ab Abschnitt 3.3 sind die Ergebnisse der Befindlichkeit an den Messpunkten 1 und 2 dargestellt.

Abschnitt 3.4 zeigt die Veränderung der erbrachten Leistung im Konzentrationstest an den jeweiligen Messpunkten.

In Abschnitt 3.5 wird die tatsächliche Dosisreduktion bei allen Patienten dargestellt.

In Abschnitt 3.6 werden die gewonnenen Methadonplasmaspiegel hinsichtlich der Veränderung der Plasmaspiegel der beiden Enantiomere und der Begleitmedikation betrachtet.

Da durch Therapieabbrüche, der Ablehnung einer weiteren Blutentnahme (bei zwei Patienten) sowie der „Nichtbestimmbarkeit“ der Blutproben nicht von allen Patienten beide Steady-State-Messpunkte vorliegen, konnte bei manchen Fragestellungen nicht die gesamte Stichprobe untersucht werden. Im Folgenden wird jeweils durch die Angabe der Größe der Teilstichprobe (n) darauf hingewiesen, wenn diese von der Gesamtstichprobe abweicht.

3.1 Entzugssymptome während der Detoxifikationsbehandlung

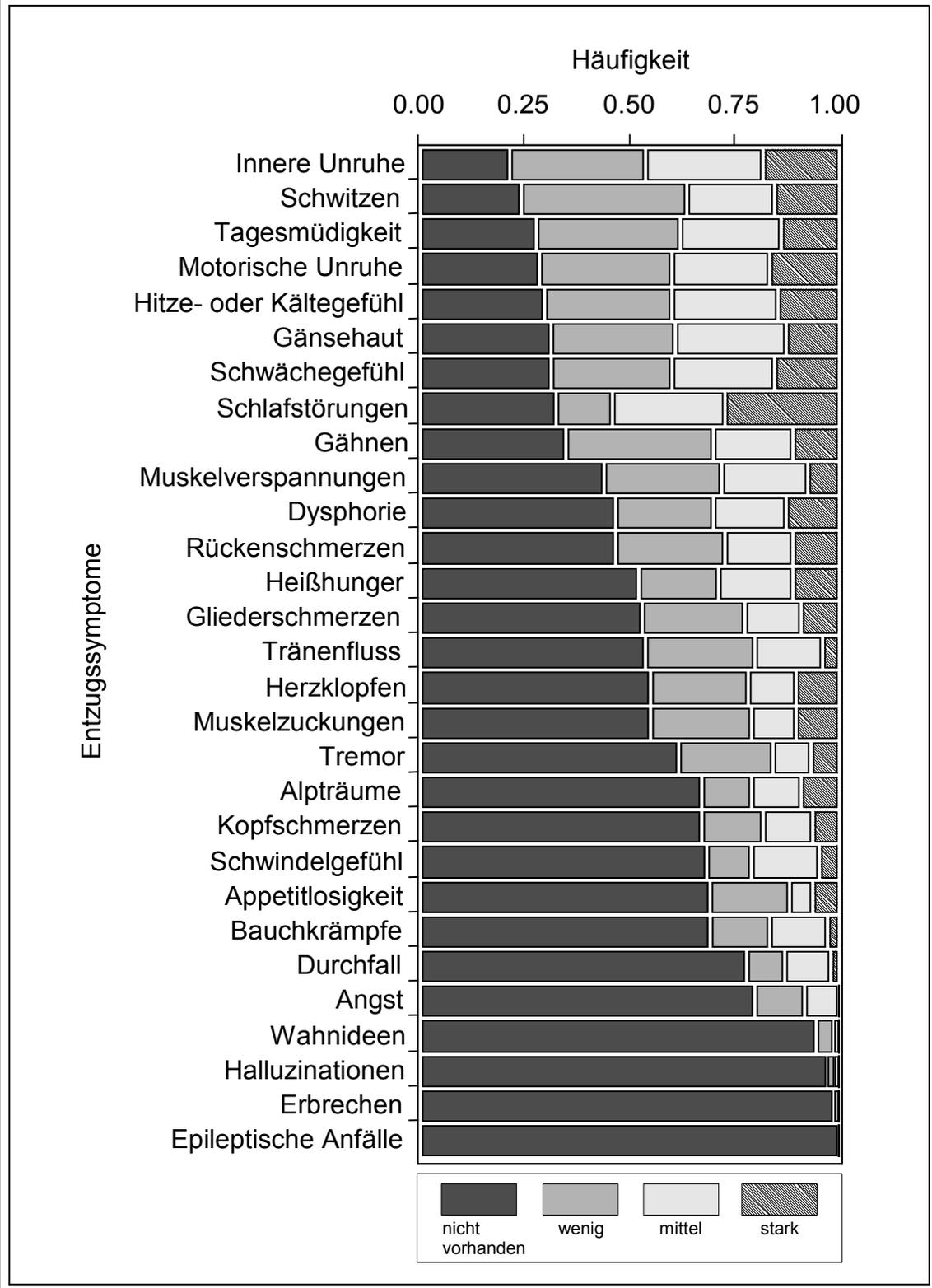
Wie einleitend bereits angeführt, wurden bei allen Patienten die Entzugssymptome an mindestens vier Tagen vom Versuchsleiter erfragt und dokumentiert. Bei der Mehrzahl der Patienten konnten an zwei bis vier weiteren Tagen die Entzugssymptome erhoben werden. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen dem sechsten und dreizehnten Entgiftungstag, d.h. ab einer Methadondosis von 8 mg bis hin zur Plazebogabe von 0 mg.

3.1.1 Häufigkeiten der Entzugssymptome

Die Übersicht (Häufigkeit der Entzugssymptome in Patiententagen) der aufgetretenen Entzugssymptome zeigt, dass innere Unruhe (77,5 %), vermehrtes Schwitzen (75 %), Tagesmüdigkeit (72 %), motorische Unruhe (71 %) sowie ein wechselndes Hitze- und Kältegefühl (69,5 %), die fünf am häufigsten auftretenden Symptome in Patiententagen waren, unter denen die Probanden während der Entgiftungsbehandlung litten. Eine Gänsehaut (68 %), ein allgemeines Schwächegefühl (68 %), Schlafstörungen (67,5 %) und vermehrtes Gähnen (65 %) waren im Weiteren häufig auftretende Symptome. Bei den Schlafstörungen fällt auf, dass diese sehr oft (über 25 %) als „stark“ empfunden wurden, was sich auch mit den wenigen Stunden Schlaf deckt (siehe 3.3.4). Mit einer Häufigkeit von 45 – 55 % Patiententagen traten Muskelverspannungen, Dysphorie, Rückenschmerzen, Heißhunger, Gliederschmerzen, vermehrter Tränenfluss, Herzklopfen und Muskelzuckungen auf. Ein Tremor war mit einer Häufigkeit von 37,5 % Patiententagen zu beobachten. Alpträume, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit und Bauchkrämpfe traten weniger in Erscheinung (30 – 32,5 % Patiententage). Durchfall und Angst waren weniger oft (mit ca. 20 % Patiententage) zu beobachten. Wahnideen, Halluzinationen, Erbrechen und epileptische Anfälle traten nahezu nicht in Erscheinung.

Abbildung 8: Häufigkeit der Entzugssymptome in Patiententagen

Erfasst wurden 6 Tage zwischen Entgiftungstag 6 und 13 aller Patienten während der Detoxifikationsbehandlung.



3.1.2 Veränderung der Ausprägung zwischen den Messpunkten

Im Folgenden wird zunächst die Veränderung der Ausprägung aller Entzugssymptome zwischen dem ersten und dem zweiten Messpunkt dargestellt. Daraufhin werden einzelne Entzugssymptome herausgegriffen und bei einzelnen Patienten im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt. Die Einheiten der Y-Achse (Abbildungen 10 bis 14 und 16 bis 21) entsprechen den abgefragten Ausprägungen von „1=nicht vorhanden, 2=wenig, 3=mittel und 4=stark“.

Einzelne Symptome, wie z.B. die Muskelverspannungen oder das Schwächegefühl, die in ihrer Ausprägung zwischen den beiden Messpunkten im Mittel stark anstiegen, zeigten bei den meisten Patienten eine Verschlechterung der Entzugssymptomatik. Nur bei einzelnen Patienten trat eine Verbesserung ein. Lediglich bei einem Patienten verbesserten sich seine Muskelverspannungen zwischen Entgiftungstag 8 und 14. Alle anderen Patienten blieben in der Ausprägung ihrer Muskelverspannung auf der selben Stufe bzw. stieg die Beschwerdesymptomatik in der Ausprägung noch an. Ein ähnlicher Verlauf war bei den Entzugssymptomen Gähnen, Tremor, Durchfall, Schwächegefühl und Gliederschmerzen zu beobachten.

Gänsehaut, Motorische Unruhe, Bauchkrämpfe oder Tagesmüdigkeit waren Symptome, die im Mittelwert auch in ihrer Ausprägung anstiegen, jedoch gab es hier mehr Patienten, die eine Veränderung der Ausprägung hin zur Verbesserung ihrer Beschwerdesymptomatik zeigten.

Tränenfluss, Herzklopfen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Innere Unruhe und Schwitzen waren Symptome, die sich sowohl in Richtung „Verbesserung der Beschwerden“ als auch „Verschlechterung der Symptomatik“ bewegten. Hier konnte eine breite Streuung unter den Patienten beobachtet werden.

Hitze- oder Kältegefühl, Angst, Dysphorie, Schlafstörungen, Alpträume und Heißhunger waren Entzugssymptome, die in der Differenz ihrer Ausprägung zwischen den Messpunkten 1 und 2 abnahmen. Hier verbesserten sich die Beschwerden folglich für die Mehrheit der Patienten oder blieben unverändert.

Das Angstgefühl, welches nur bei 6 Patienten mit „leicht“ bis „sehr stark“ angegeben wurde, veränderte sich bei 4 Patienten in Richtung „weniger Angstgefühl“. Bei zwei Patienten nahm das Angstgefühl zu. In dieser Phase des Entzugs traten nur bei zwei Patienten Wahnideen und Halluzinationen auf; Erbrechen und Epileptische Anfälle wurden nicht beobachtet.

Der Messpunkt 1 entspricht dem Steady State von 8 mg (Methadondosis) und Messpunkt 2 dem Steady State von 2 mg (Methadondosis). Da im Steady State die Entzugssymptomatik jeweils an zwei Tagen erfragt wurde (am dritten „Steady State Tag“ und am Tag der BE; siehe Flussdiagramm unter 2.1.6), wurde aus diesen beiden Tagen der Mittelwert berechnet, der dann Messpunkt 1 bzw. Messpunkt 2 zugeordnet werden konnte. Von acht Patienten war es nicht möglich die Entzugssymptome des zweiten Messpunktes zu ermitteln, weshalb für diesen Unterpunkt eine Teilstichprobe (n=19) betrachtet wird.

Abbildung 9: Differenz der Ausprägungen der Entzugssymptome

Zwischen Messpunkt 1 im Steady State (8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 im Steady State (2 mg Methadondosis). (Teilstichprobe n=19)

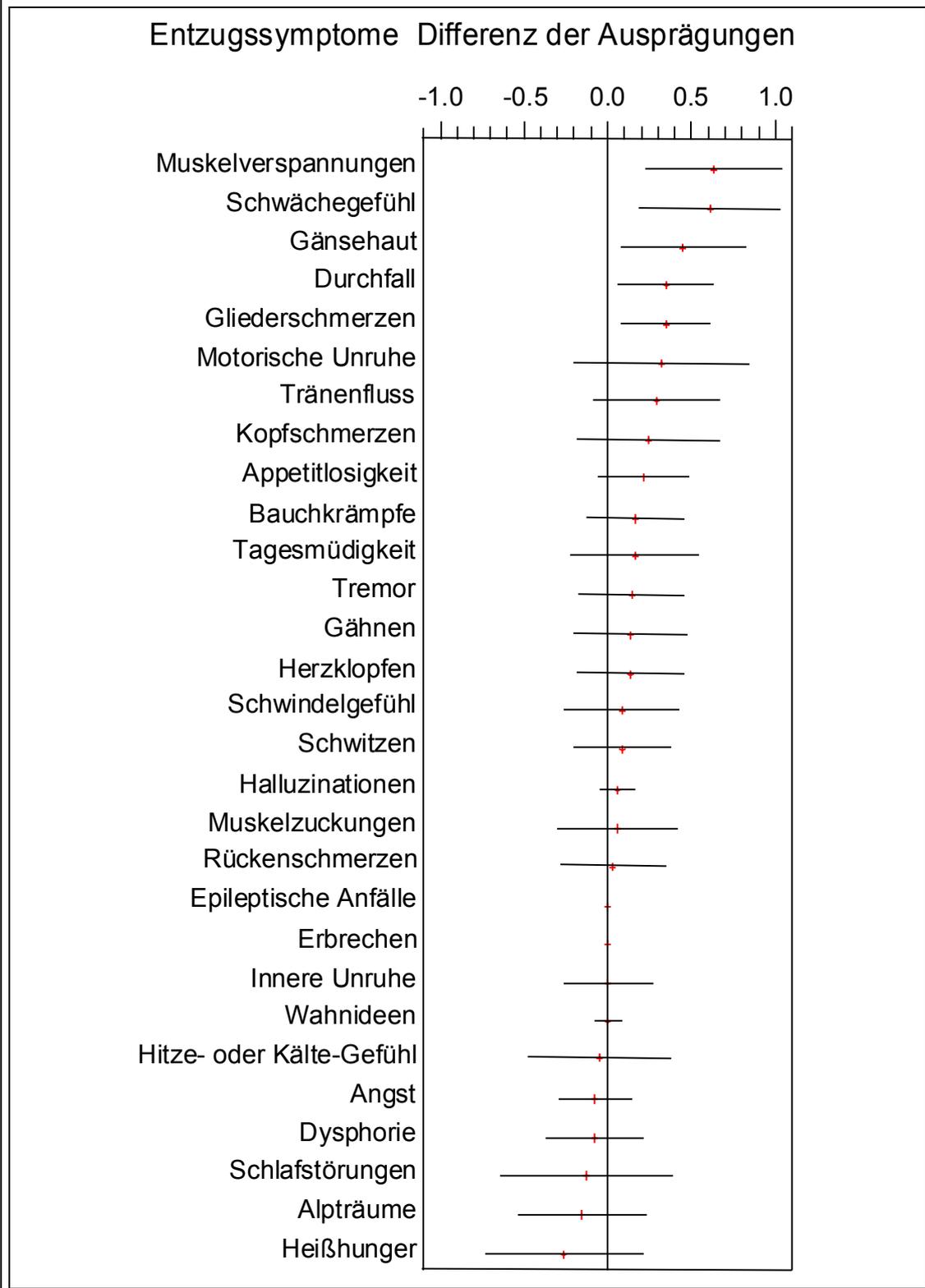


Abbildung 10: Entzugssymptom Muskelverspannungen

Zeitlicher Verlauf zwischen Messpunkt 1 (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die Mittelwerte von MP 1 und MP 2 sind mit einer dicken schwarzen Linie verbunden. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)

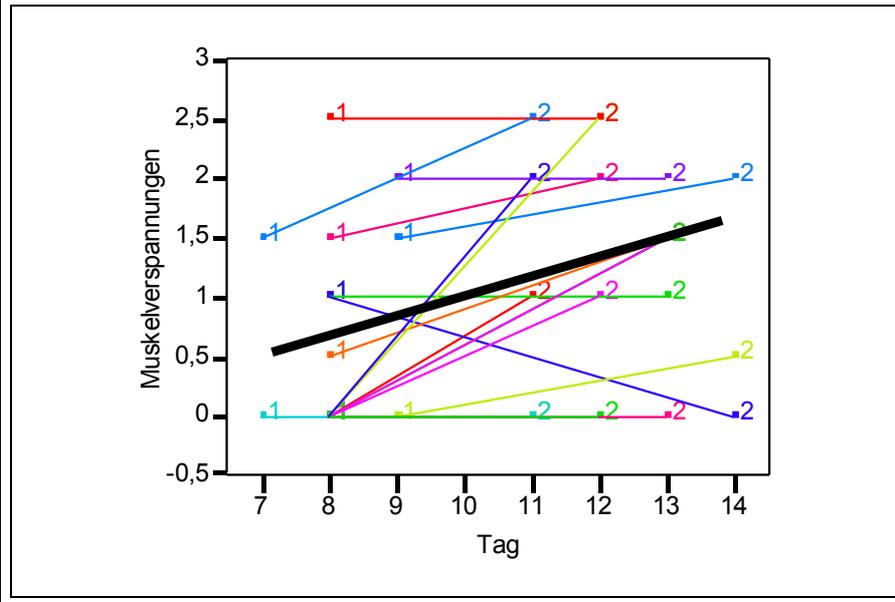


Abbildung 11: Entzugssymptom Schwächegefühl

Zeitlicher Verlauf zwischen Messpunkt 1 (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die Mittelwerte von MP 1 und MP 2 sind mit einer dicken schwarzen Linie verbunden. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)

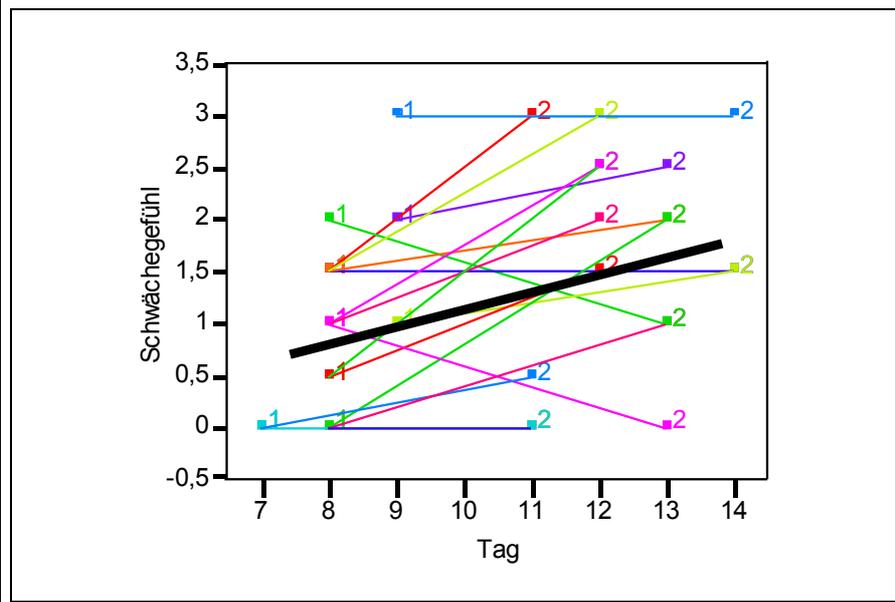


Abbildung 12: Entzugssymptom Schwitzen

Zeitlicher Verlauf zwischen Messpunkt 1 (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die Mittelwerte von MP 1 und MP 2 sind mit einer dicken schwarzen Linie verbunden. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)

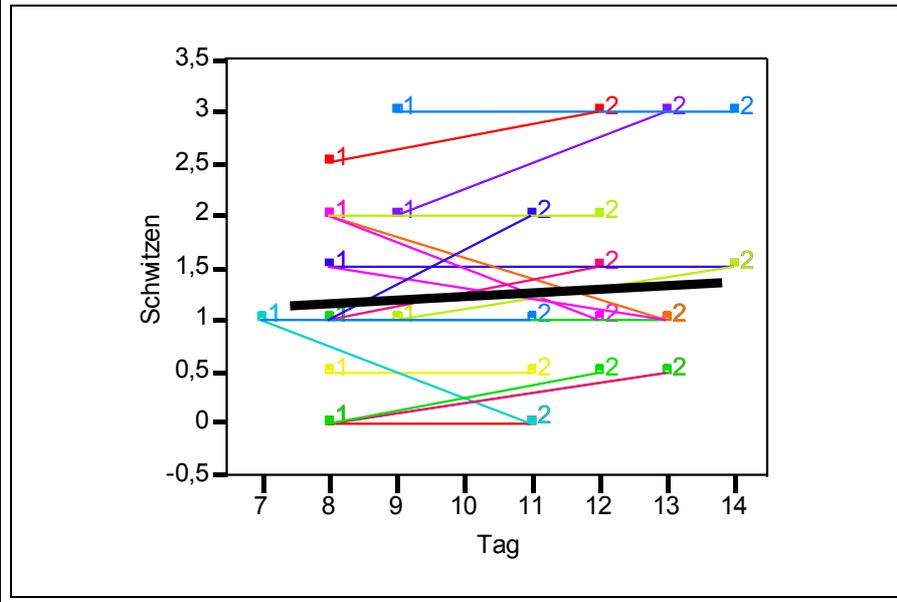


Abbildung 13: Entzugssymptom Dysphorie

Zeitlicher Verlauf zwischen Messpunkt 1 (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die Mittelwerte von MP 1 und MP 2 sind mit einer dicken schwarzen Linie verbunden. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)

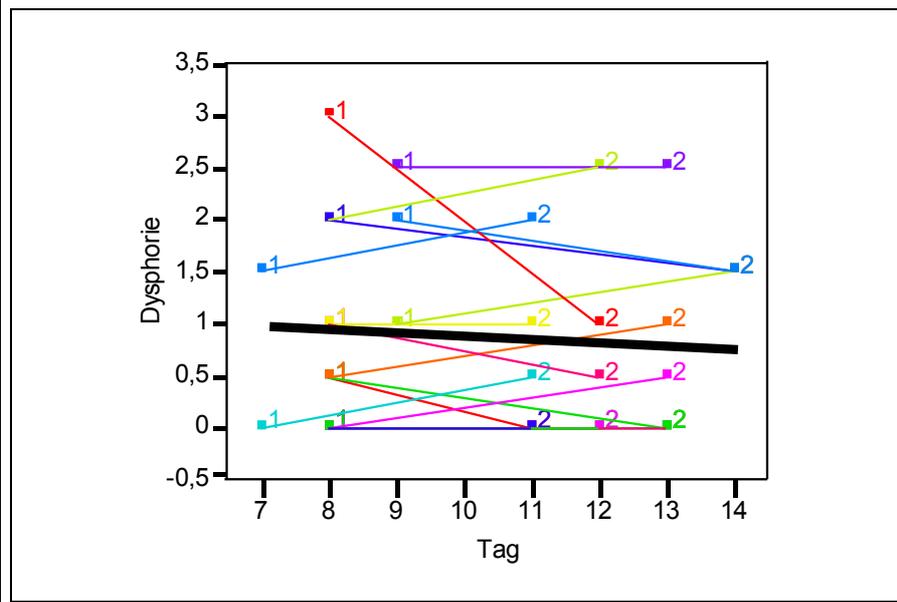
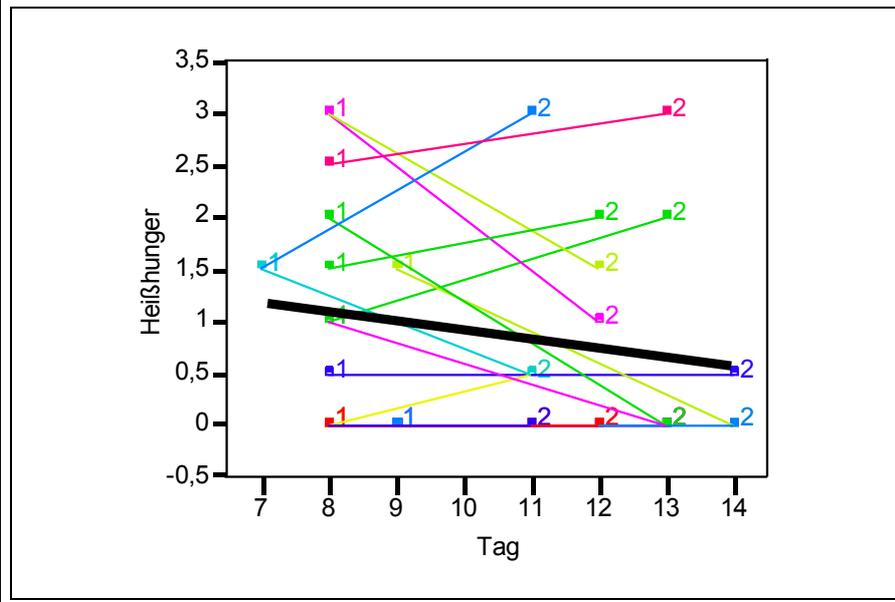


Abbildung 14: Entzugssymptom Heißhunger

Zeitlicher Verlauf zwischen Messpunkt 1 (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die Mittelwerte von MP 1 und MP 2 sind mit einer dicken schwarzen Linie verbunden. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)



3.1.3 Entzugssymptome in Abhängigkeit von (R)- und (S)-Methadon

Im Folgenden werden die Entzugssymptome in Abhängigkeit der Methadonkonzentrationen von (R)- bzw. (S)-Methadon im Blut dargestellt. Durch Therapieabbrüche und der „Nichtbestimmbarkeit“ einzelner Plasmaproben liegt hier für die (R)-Methadonkonzentration eine Teilstichprobe (n=15) vor. Für die (S)-Methadonkonzentrationen kann eine Teilstichprobe von 14 Patienten betrachtet werden (n=14).

In Abbildung 17 wird die Rangkorrelation nach Spearman für die einzelnen Symptome in Abhängigkeit der (R)-Methadonkonzentrationen grafisch visualisiert. Die Wertetabelle der Rangkorrelationen zwischen (R)-Methadonkonzentration und der Entzugssymptome sowie zwischen (S)-Methadonkonzentration und der Entzugssymptome ist im Anhang abgedruckt (siehe Tabelle 5, Seite 89).

Einzelne Symptome, wie Heißhunger, Tremor, Muskelverspannungen, Schwitzen, Schwächegefühl und Gänsehaut werden anschließend in Abhängigkeit zur (*R*)-Methadonkonzentration in den Abbildungen 16 bis 21 gezeigt.

Es war zu beobachten, dass vor allem Entzugssymptome wie Tremor (Abbildung 17), Muskelverspannungen (Abbildung 18), Schwächegefühl (Abbildung 20), Gänsehaut (Abbildung 21), Gähnen, Motorische Unruhe und Gliederschmerzen mit der Abnahme der (*R*)-Methadonkonzentration stärker hervortreten.

Abbildung 15: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman

Rangkorrelationskoeffizienten der Differenz der Entzugssymptome mit dem Quotienten der (R)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State mit 95%-Konfidenzintervalle. (Wertetabelle der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman der Differenz der Entzugssymptome mit den Quotienten der (R)- und (S)-Methadonkonzentrationen des 1. und 2. Messpunkts siehe Anhang Seite 89)

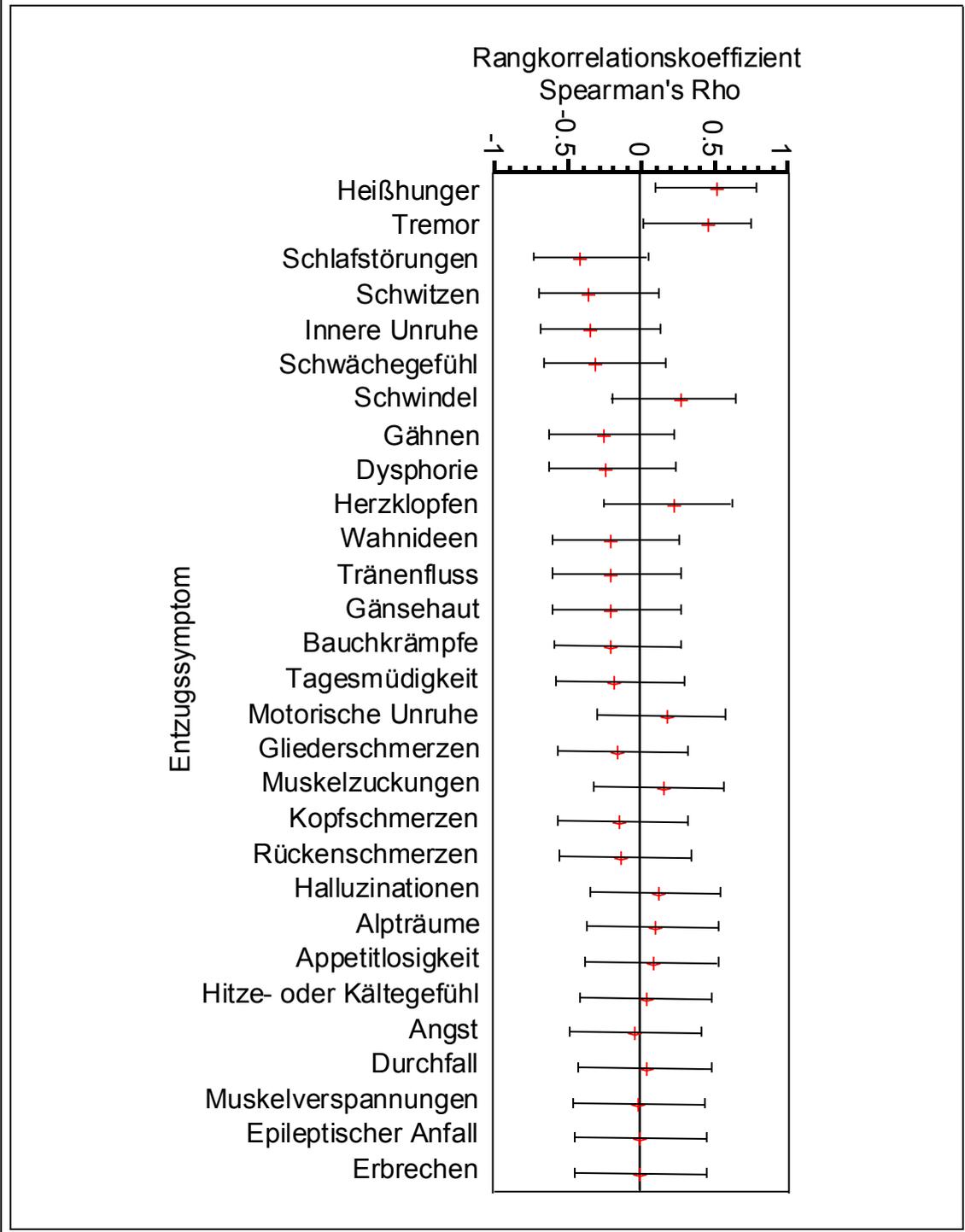


Abbildung 16: Entzugssymptom Heißhunger zu (R)-Methadon

In Abhängigkeit zu den (R)-Methadonplasmaspiegel in (ng). Messpunkt 1 ist mit „1“ markiert (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis), Messpunkt 2 mit „2“ (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

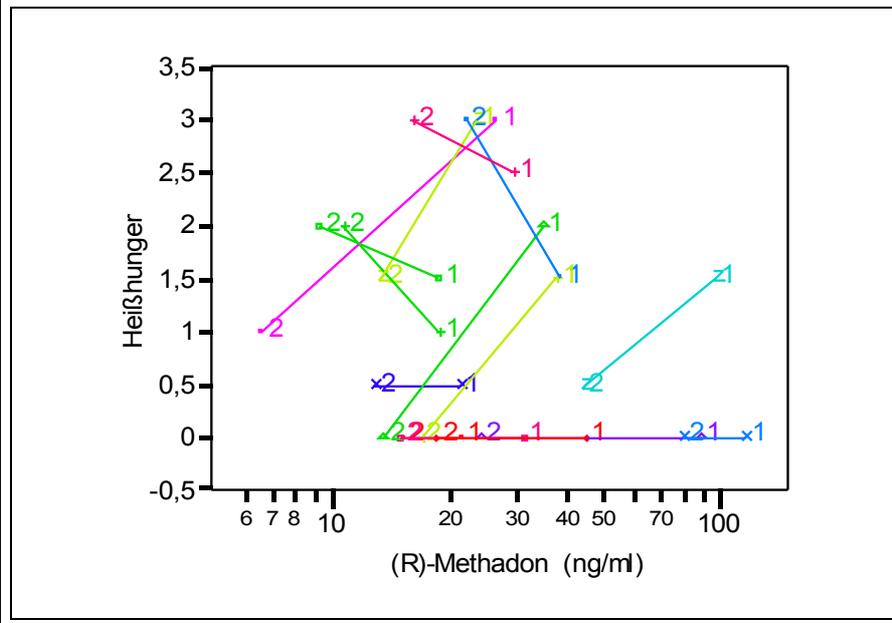


Abbildung 17: Entzugssymptom Tremor zu (R)-Methadon

In Abhängigkeit der (R)-Methadonplasmaspiegel in (ng). Messpunkt 1 ist mit „1“ markiert (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis), Messpunkt 2 mit „2“ (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

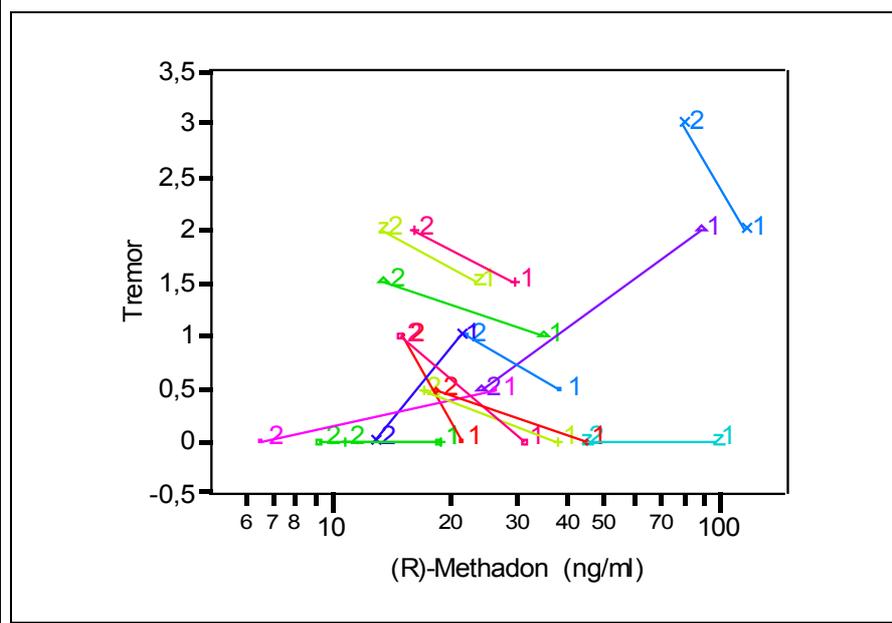


Abbildung 18: Entzugssymptom Muskelverspannungen zu (R)-Methadon

In Abhängigkeit zu den (R)-Methadonplasmaspiegel in (ng). Messpunkt 1 ist mit „1“ markiert (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis), Messpunkt 2 mit „2“ (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

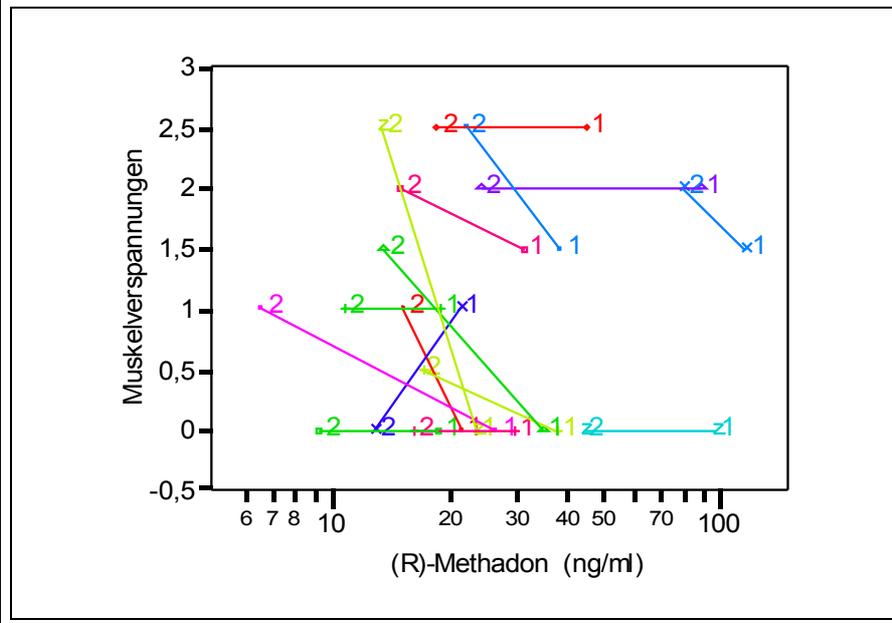


Abbildung 19: Entzugssymptom Schwitzen zu (R)-Methadon

In Abhängigkeit zu den (R)-Methadonplasmaspiegel in (ng). Messpunkt 1 ist mit „1“ markiert (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis), Messpunkt 2 mit „2“ (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

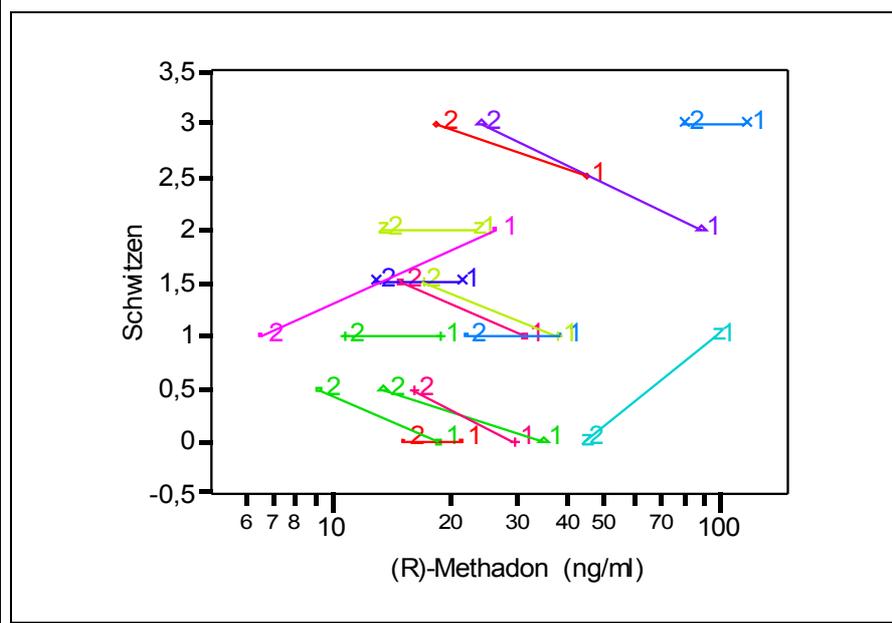


Abbildung 20: Entzugssymptom Schwächegefühl zu (R)-Methadon

In Abhängigkeit zu den (R)-Methadonplasmaspiegel in (ng). Messpunkt 1 ist mit „1“ markiert (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis), Messpunkt 2 mit „2“ (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

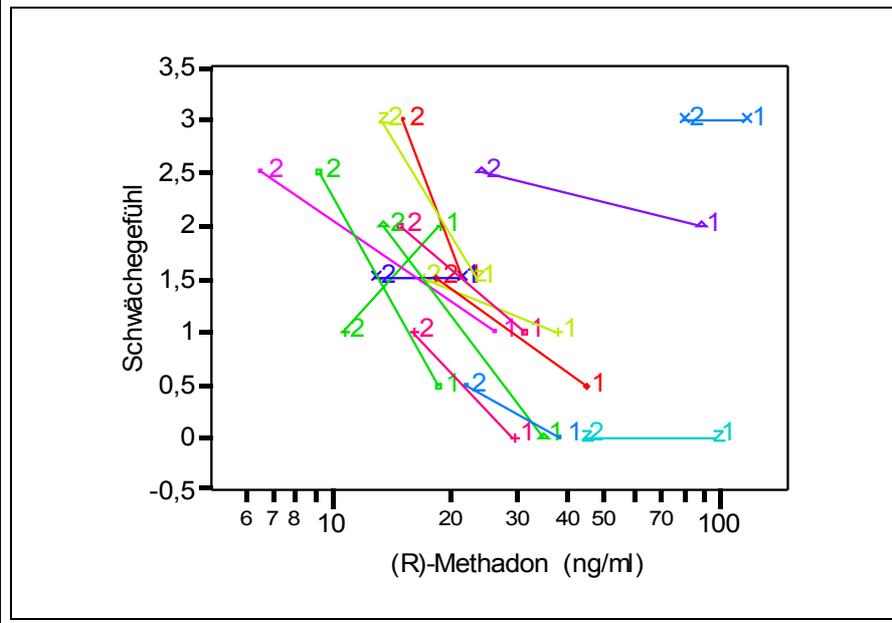
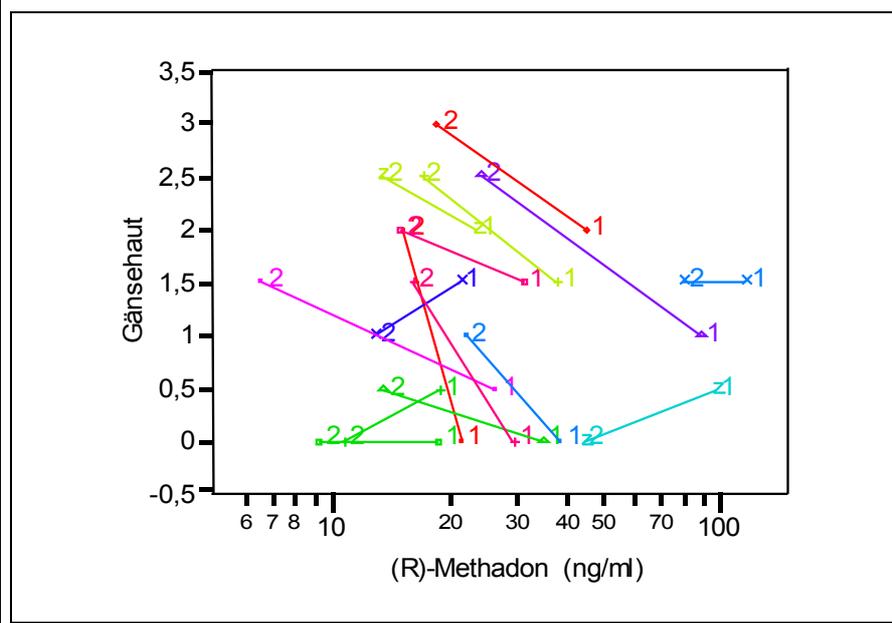


Abbildung 21: Entzugssymptom Gänsehaut zu (R)-Methadon

In Abhängigkeit zu den (R)-Methadonplasmaspiegel in (ng). Messpunkt 1 ist mit „1“ markiert (entspricht Steady State 8 mg Methadondosis), Messpunkt 2 mit „2“ (entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)



3.2 Ergebnisse des Craving

Das Craving wurde über den ganzen Zeitraum der Entgiftung erfasst. Zunächst wird das Craving im zeitlichen Verlauf der Entgiftung dargestellt. Unter 3.2.2 soll dann das Craving an den beiden Messpunkten im Steady State und unter 3.2.3 der Zusammenhang zwischen Craving und den Methadonplasmaspiegeln gezeigt werden.

3.2.1 Craving im Zeitlichen Verlauf der Detoxifikationsbehandlung

Der Beobachtungszeitraum für das Craving lag zwischen „Tag 1“ und „Tag 16“ des Studiendesign (siehe Flussdiagramm unter 2.1.6), d.h. dass in diesem Zeitraum die Dosisreduktion angefangen von 24 mg bis auf 0 mg stattfand. Die meisten Patienten erreichten am 13. Tag die Placebogabe Methadon.

Erfasst wurde zunächst das durchschnittliche Suchtverlangen (der Wunsch nach Drogen) des letzten Tages. Im Weiteren der Moment innerhalb des Tages, an dem das Verlangen am stärksten war. Hier konnte somit der Maximalwert des Cravings am Tag ermittelt werden. Die Abbruchgedanken (der Wunsch die Entgiftung vorzeitig abubrechen) und die Häufigkeit des Drogenverlangens wurden in diesem Zusammenhang ebenso erhoben. Das nächtlich auftretende Craving wurde in den selben vier Kategorien erfasst.

Es wurde beobachtet, dass das durchschnittliche Craving, das Craving im Maximum, die Abbruchgedanken und die Häufigkeit des Auftretens in der Nacht geringer ausgeprägt waren als am Tag (siehe Abbildung 22 bis 25)

Für die Berechnung der folgenden Mittelwerte wurden 194 Fragebögen des gesamten Beobachtungszeitraums verwendet. Das durchschnittliche Drogenverlangen auf der Skala von „0=nicht vorhanden“ bis „10=sehr stark“ für den Tag ergab einen Mittelwert von 2,39 mit einer Standardabweichung von 2,82 und für die Nacht einen deutlich erniedrigten Mittelwert von 1,46 mit einer Standardabweichung von 2,3. Der Mittelwert für das Craving im maximalen Auftreten am Tag lag bei $2,94 \pm 3,16$ und in der Nacht bei $1,69 \pm 2,45$. Der Mittelwert

für die Abbruchgedanken betrug am Tag $1,82 \pm 2,89$ und war in der Nacht mit $0,97 \pm 2,08$ ebenfalls erniedrigt.

Im Verlauf der Detoxifikationsbehandlung kam es immer wieder zu starken Schwankungen des Cravings und der Abbruchgedanken, was die hohe Standardabweichung zeigt. Von 16 Patienten sind im Folgenden die Messwerte im Zeitverlauf für das Craving am Tag (Abbildung 22) und das Craving in der Nacht (Abbildung 23) grafisch dargestellt. Die Häufigkeit des Craving am Tag und in der Nacht wird in Abbildung 24 gezeigt.

Abbildung 22: Craving am Tag im zeitlichen Verlauf

Craving zwischen Entgiftungstag 1 und 16. Die obere Grafik zeigt das Craving, welches durchschnittlich am Tag bei den Patienten auftrat. In der Mitte ist die Stärke des Cravings (Ausprägung des Moments, an dem das Craving am stärksten war) und in der unteren Grafik die Stärke der Abbruchgedanken dargestellt. Die Intensität wurde auf einer Skala zwischen „0=nicht vorhanden“ und „10=sehr stark“ abgefragt, was in der Abbildung der linken Skalierung entspricht. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=16)

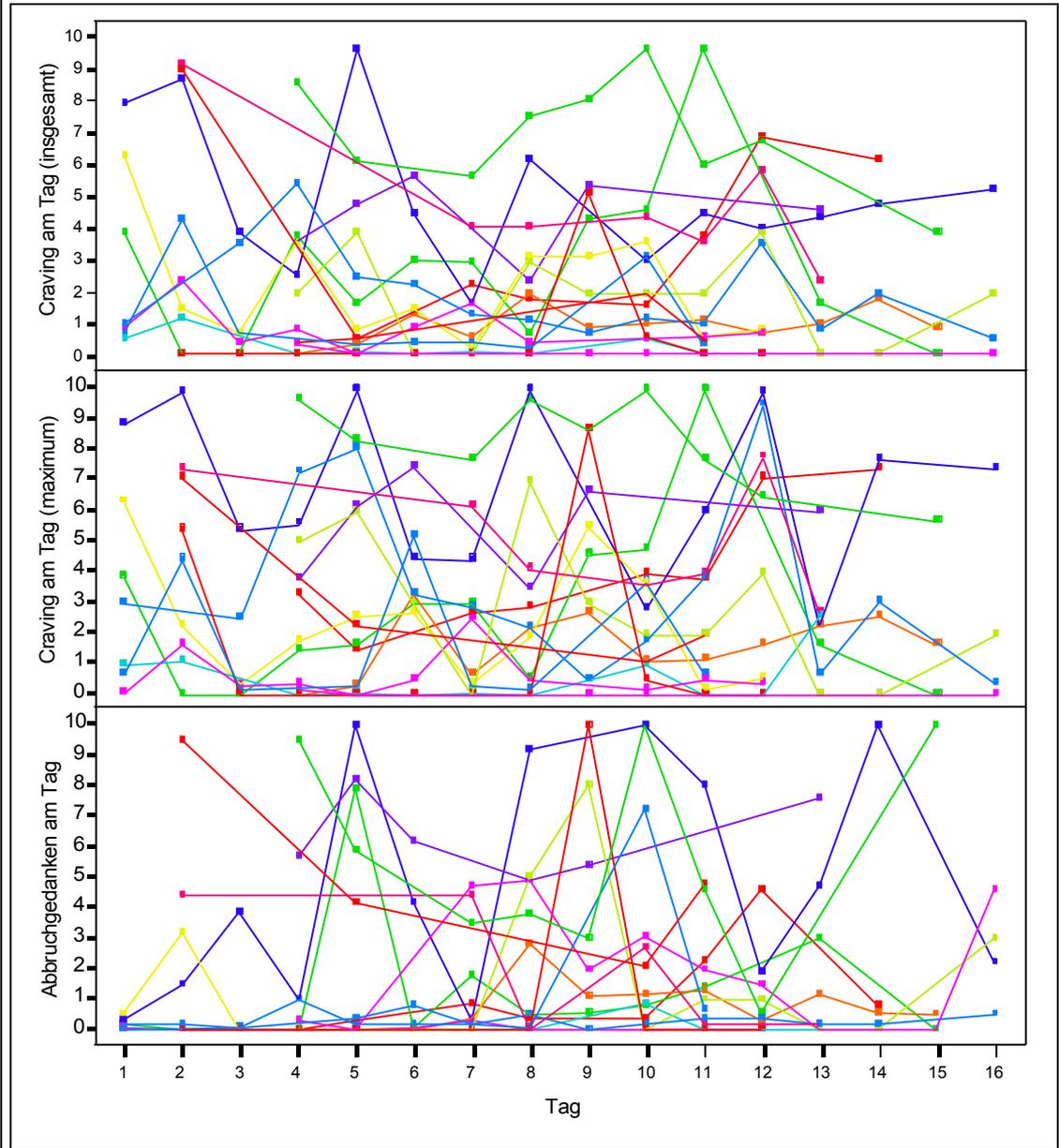


Abbildung 23: Craving in der Nacht im zeitlichen Verlauf

Craving zwischen Entgiftungstag 1 und 16. Die obere Grafik zeigt das Craving, das im Durchschnitt insgesamt in der Nacht bei den Patienten auftrat. In der Mitte ist die Stärke des Cravings (Ausprägung des Moments, an dem das Craving am stärksten war) und in der unteren Grafik die Stärke der Abbruchgedanken dargestellt. Die Intensität wurde auf einer Skala zwischen „0=nicht vorhanden“ und „10=sehr stark“ abgefragt, was in der Abbildung der linken Skalierung entspricht. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=16)

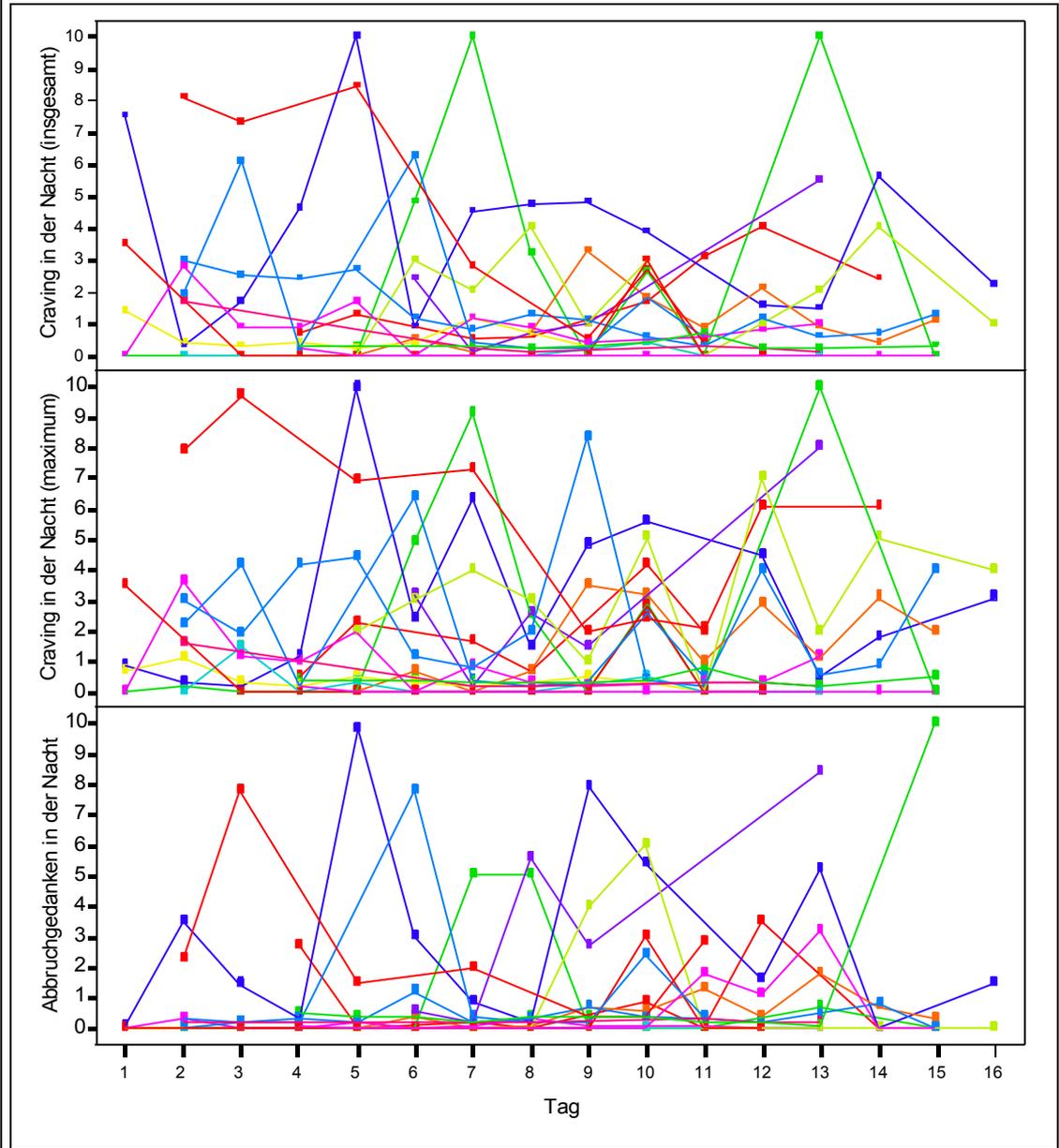
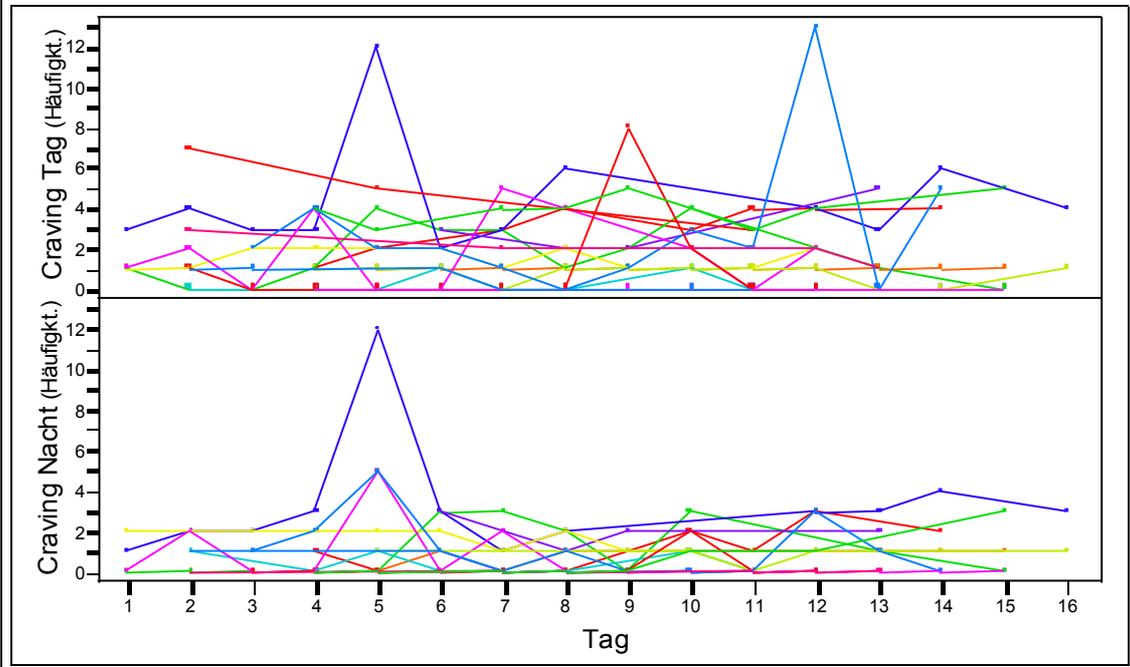


Abbildung 24: Craving (Häufigkeit des Auftretens)

Craving am Tag und in der Nacht im zeitlichen Verlauf zwischen Entgiftungstag 1 und 16. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=16)



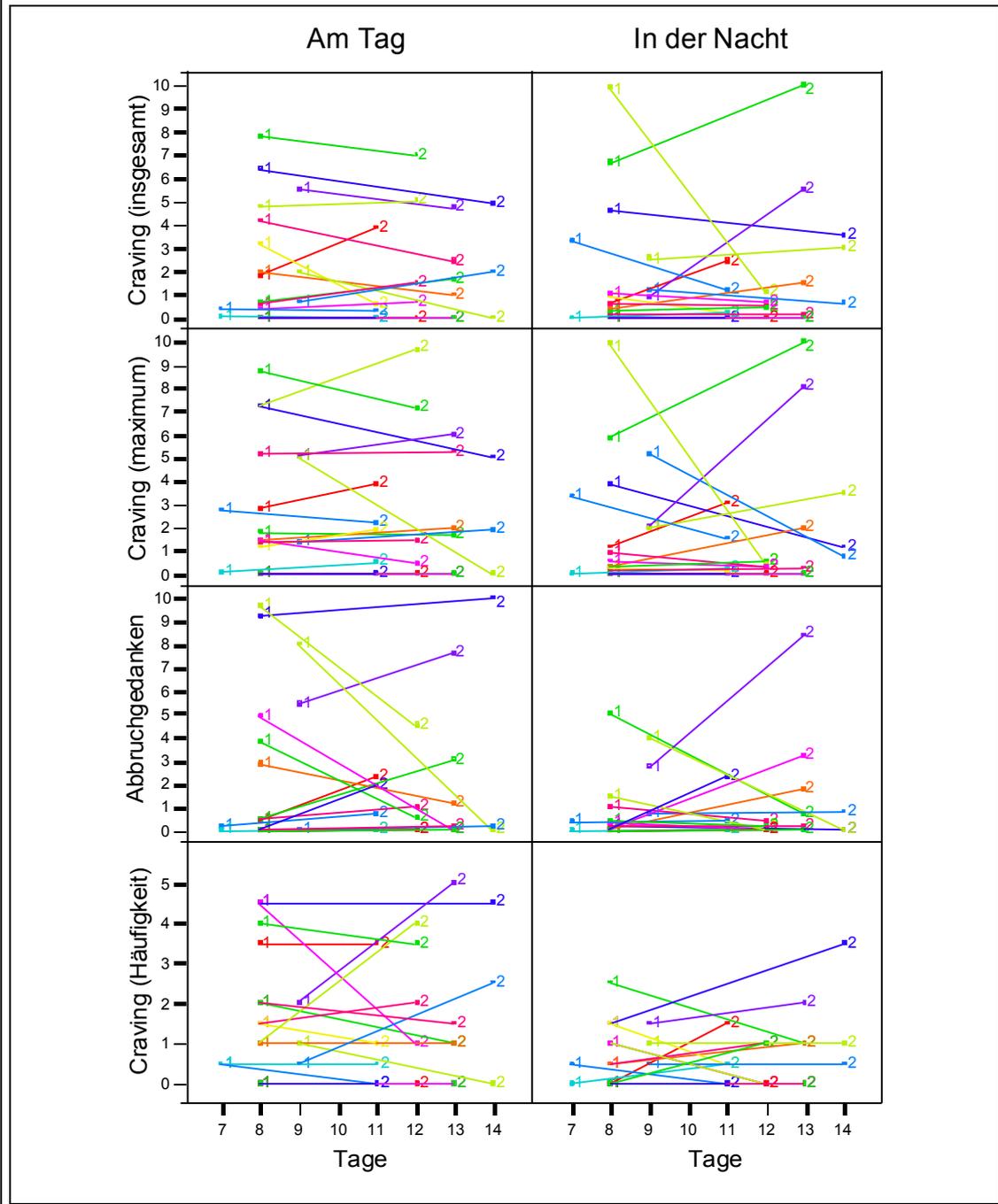
3.2.2 Craving zwischen den Messpunkten im Steady State

Das Drogenverlangen zwischen den Messpunkten 1 und 2 im Steady State veränderte sich im Mittelwert kaum. Der Mittelwert für das durchschnittliche Craving am Tag im Steady State 8 mg betrug $1,91 \pm 1,98$ und im Steady State 2 mg $2,13 \pm 2,31$. Die maximale Stärke des Craving war am ersten Messpunkt mit einem Mittelwert von $2,77 \pm 2,78$ und am zweiten Messpunkt mit $2,57 \pm 2,81$ zu beobachten. Die Abbruchgedanken am Tag nahmen im Mittelwert von $2,17 \pm 2,8$ auf $1,87 \pm 2,4$ leicht ab. Das nächtliche Drogenverlangen, die Häufigkeit des Auftretens und die Abbruchgedanken verhielten sich in der Veränderung der Ausprägung ähnlich. Merkliche Veränderungen zwischen den beiden Messpunkten im Steady State waren nicht zu beobachten.

Bei 19 Patienten konnten beide Messpunkte erfasst werden, deshalb wird in Abbildung 25 eine Teilstichprobe betrachtet (n=19).

Abbildung 25: Craving zwischen den Messpunkten

Craving im Durchschnitt, Craving im Maximum, Abbruchgedanken und Craving in der Häufigkeit des Auftretens zwischen den Messpunkten 1 und 2 im Steady State. Die linke Spalte bezieht sich auf den Tag und die rechte Spalte auf die Nacht. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. Die Messpunkte im Steady State (1 entspricht 8 mg Methadondosis und 2 entspricht 2 mg Methadondosis) sind mit „1“ und „2“ angegeben. (n=19)



3.2.3 Craving in Abhängigkeit von (R)- und (S)-Methadon

Es wurden die Rangkorrelationen nach Spearman zwischen der Differenz des Craving und dem Quotienten der (R)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State und dem Quotienten der (S)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State berechnet (siehe Wertetabelle 5 im Anhang, Seite 89). Ein sichtbarer Zusammenhang zwischen dem Craving und den Methadonplasmaspiegeln konnte hierbei nicht gezeigt werden.

3.3 Ergebnisse der Befindlichkeit

Die Befindlichkeit wird unter 3.3.1 in Anlehnung an den MDBF in den drei bipolar konzipierten Skalen dargestellt. Für die Berechnung der Werte wurde jeweils der Mittelwert aus zwei Fragebögen ermittelt (von den positiv formulierten und den „umgepolten“ Items), der dann dem entsprechenden Messpunkt im Steady State zugeordnet werden konnte.

Unter 3.3.2 soll die Befindlichkeit im Bezug auf die Frustrationstoleranz gezeigt werden. Aus den Items dieser beiden Gruppen wurden ebenso die Mittelwerte ermittelt und den beiden Messpunkten im Steady State zugeordnet. Es werden alle Patienten betrachtet, die zu beiden Messpunkten im Steady State jeweils zwei Fragebögen bearbeitet haben (n=19).

Die Abbildungen unter 3.3.3 zeigen die Befindlichkeit aller Gruppen in Abhängigkeit zu den (R)-Methadonkonzentrationen. Hier wird eine Teilstichprobe von 15 Patienten betrachtet (n=15).

3.3.1 Befindlichkeit (bipolare Skalen)

Die Befindlichkeit der Skala Gute-Schlechte Stimmung, Wachheit-Müdigkeit und Ruhe-Unruhe setzt sich jeweils aus zwei Gruppen von Items zusammen, die positiv und negativ formuliert sind. In Abbildung 26 sind die Skalenwerte für beide Gruppen dargestellt. Die Mittelwerte der Skala Gute-Schlechte Stimmung bewegten sich zwischen den Messpunkten nur sehr wenig und tendierten in

Richtung „1=überhaupt nicht“. In der positiven Gruppe betrug der Mittelwert $2,66 \pm 1,04$ am ersten und $2,45 \pm 0,93$ am zweiten Messpunkt. In der negativen Gruppe (deprimiert, trübsinnig, betrübt, bedrückt) ergaben sich Mittelwerte am ersten Messpunkt von $2,26 \pm 1,03$ und am zweiten Messpunkt von $1,92 \pm 0,80$. Die Bipolarität ist bei einigen Patienten zu sehen (z.B. dunkel- und hellblau markierte Patienten mit Kreuz), d.h. hier nimmt die gute Stimmung zu während die schlechte Stimmungslage abnimmt. Am deutlichsten konnte der bipolare Verlauf in der Skala Wachheit-Müdigkeit beobachtet werden. Hier betrug der Mittelwert bei den positiv formulierten Items (aktiv, geschäftig, tatkräftig, eifrig) $2,97 \pm 1,07$ am ersten und $2,53 \pm 0,89$ am zweiten Messpunkt. einen Mittelwert von $2,47 \pm 1,17$ konnte bei den negativ formulierten Items (energielos, träge, schwerfällig, lahm) am ersten Messpunkt und von $2,95 \pm 1,31$ am zweiten Messpunkt beobachtet werden. Die Skala Ruhe-Unruhe zeigt keine merklichen Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den Messpunkten eins und zwei im Steady State.

In der Gesamtauswertung der bipolaren Skalen zeigten sich bei der Gute-Schlechte Stimmung Skala leicht ansteigende Mittelwerte (Messpunkt 1: $6,39 \pm 1,58$ und Messpunkt 2: $6,52 \pm 1,33$). Eine deutlichere Veränderung der Befindlichkeit konnte bei der Wachheit-Müdigkeit Skala beobachtet werden. Der Mittelwert am ersten Messpunkt betrug hier $6,50 \pm 1,92$ und am zweiten Messpunkt $5,58 \pm 1,77$, d.h. die Werte nehmen zwischen den Messpunkten im Steady State ab, was dafür spricht, dass sich die Probanden im zeitlichen Verlauf eher müde, schläfrig und schlapp fühlen. Für die Skala Ruhe-Unruhe konnte keine auffallende Veränderung zwischen den Messpunkten gezeigt werden, was entsprechend der oben aufgezeigten Mittelwerte der positiv und negativ formulierten Items zu erwarten war (Mittelwert an Messpunkt 1: $6,39 \pm 1,72$ und an Messpunkt 2: $6,37 \pm 1,46$).

Trotz dieser geringen Unterschiede in den Mittelwerten können bei einzelnen Patienten große Unterschiede in der momentanen Befindlichkeit beobachtet werden. So zeigt z.B. der mit rotem Plus-Symbol gekennzeichnete Patient in allen drei Skalen hohe Werte, was für eine positive Stimmungslage spricht, auf

eine wache und ausgeruhte Person hindeutet und eine innerliche Ruhe und Gelassenheit an den gemessenen Zeitpunkten zeigt. Hingegen zeigt beispielsweise der mit rotem Kästchen markierte Patient durchgängig niedrige Skalenwerte. Dies spricht dafür, dass er sich missgestimmt, trübsinnig und unzufrieden fühlt und in der Wachheit-Müdigkeits Skala als müde, schläfrig und schlapp eingestuft werden kann. In der Ruhe-Unruhe Skala zeigt sich, dass dieser Proband zwischen den Messpunkten eher aufgeregt, nervös und innerlich unruhig war. Durch solche Verlaufsbeobachtungen können einzelne Patienten, die sich in ihrer Befindlichkeit im unteren Bereich ansiedeln (niedrige Skalenwerte) erkannt werden.

Abbildung 26: Befindlichkeit zwischen den Messpunkten

Die Skalen der Befindlichkeit im zeitlichen Verlauf zwischen den Messpunkten 1 und 2 (von links nach rechts) im Steady State. Die Skalen GS=Gute-Schlechte Stimmung, WM=Wachheit-Müdigkeit und RU=Ruhe-Unruhe sind jeweils mit den positiv und negativ formulierten Items (siehe Tabelle 2 unter 2.3.1.3) dargestellt. Die Werte liegen auf einer fünfstufigen Skala, die mit „1=überhaupt nicht“ beginnt und mit „5=sehr“ endet. Die verschiedenen Farben und Symbole in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)

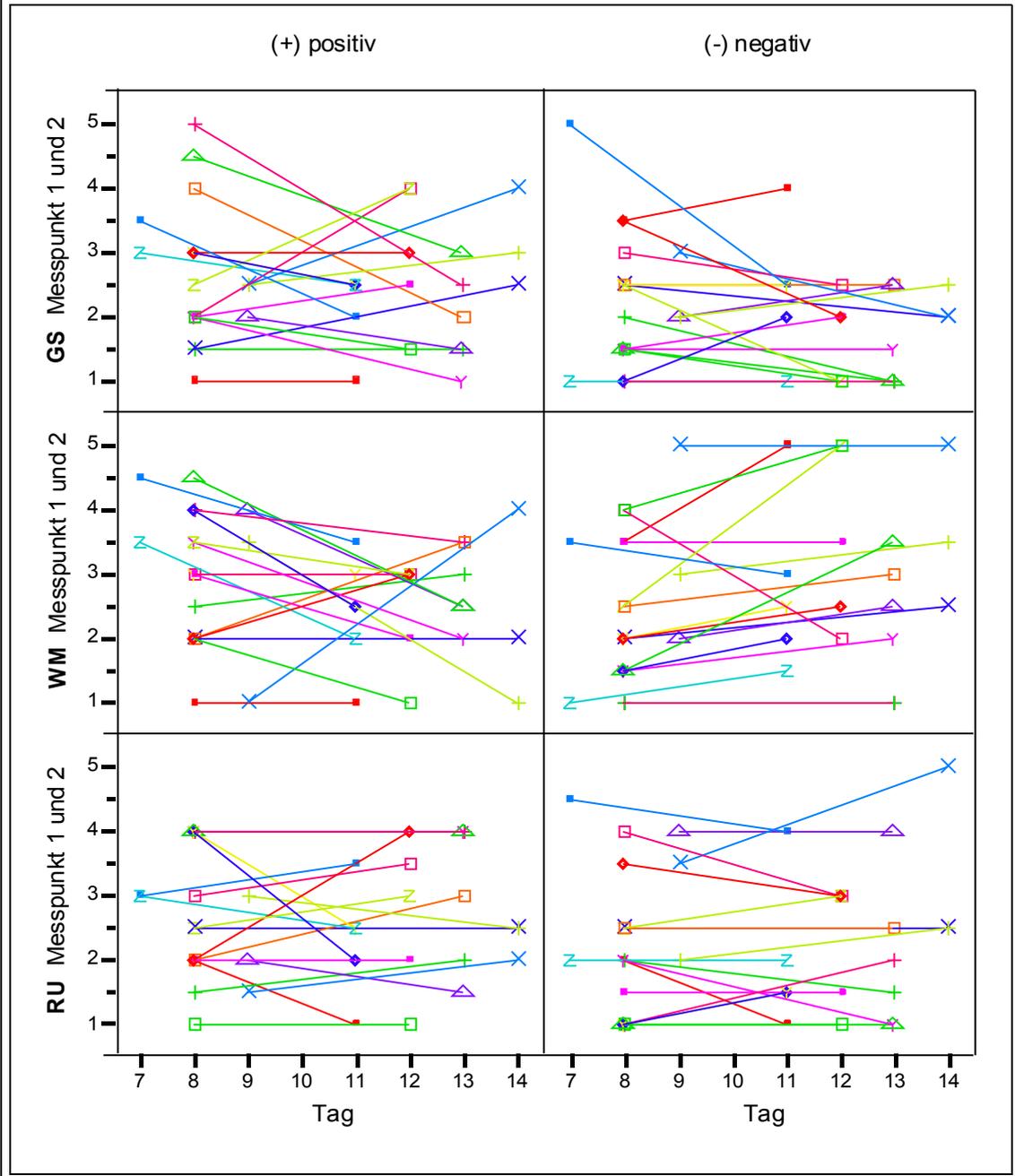
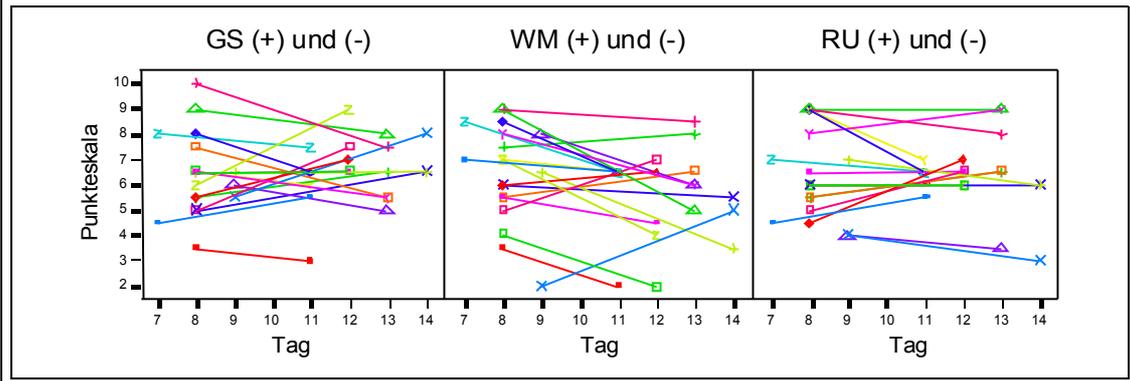


Abbildung 27: Befindlichkeit der bipolaren Skalen im Gesamten

(Hier wurden die positiven Items und die umgepolten negativen Items addiert, wodurch die Punkteskala zwischen 2 und zehn resultiert. Hohe Skalenwerte deuten bei GS auf eine positive Stimmungslage, bei WM auf wache und ausgeruhte Personen und bei RU auf innerlich ruhige und gelassene Probanden hin. Niedrige Werte deuten auf die gegenteilige Befindlichkeit (siehe Tabelle 2 unter 2.1.1.3). Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)

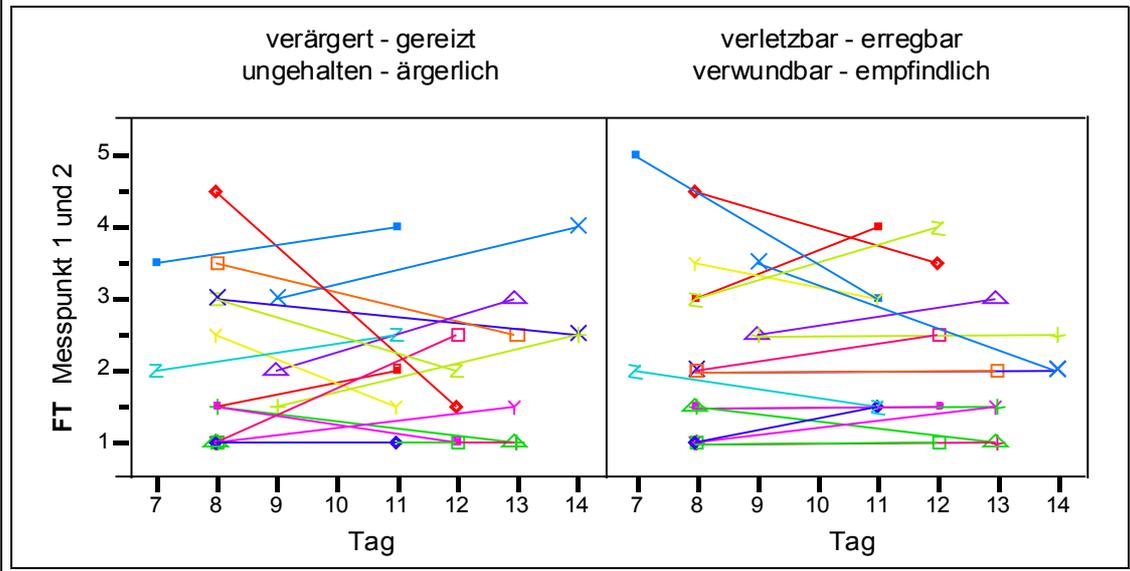


3.3.2 Befindlichkeit (Frustrationstoleranz)

Die Befindlichkeit im Bezug auf die momentane Frustrationstoleranz, die mit den Items „verärgert, gereizt, ungehalten, ärgerlich und verletzbar, erregbar, verwundbar, empfindlich“ abgefragt wurde, zeigte zwischen den Messpunkten keine merklichen Unterschiede der Mittelwerte. Am ersten Messpunkt im Steady State (8 mg Methadondosis) betrug der Mittelwert für die Items „verärgert, gereizt, ungehalten, ärgerlich“ $2,05 \pm 1,08$, am zweiten Messpunkt im Steady State (2 mg Methadondosis) $2,00 \pm 0,97$ auf einer fünfstufigen Skala, wobei der Wert 1 „überhaupt nicht“ und der Wert 5 „sehr“ entspricht. Für die Items „verletzbar, erregbar, verwundbar, empfindlich“ konnte am ersten Messpunkt ein Mittelwert von 2,31 mit einer Standardabweichung von 1,18 gemessen werden, am zweiten Messpunkt betrug der Mittelwert 2,21 mit einer Standardabweichung von 0,98.

Abbildung 28: Befindlichkeit (Frustrationstoleranz)

Die Befindlichkeit (Frustrationstoleranz) im zeitlichen Verlauf zwischen den Messpunkten 1 und 2 (von links nach rechts) im Steady State. Die Werte liegen auf einer fünfstufigen Skala, die mit „1=überhaupt nicht“ beginnt und mit „5=sehr“ endet. Die verschiedenen Farben und Symbole in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)



3.3.3 Befindlichkeit in Abhängigkeit zu (R)-Methadon

In der Wachheit-Müdigkeit Skala konnte beobachtet werden, dass sich mit der Abnahme der Methadonkonzentration bei 11 Patienten die Skalenwerte erniedrigten, was dafür spricht, dass sich diese Patienten eher müde, schlapp und schläfrig fühlten. Bei drei Patienten stiegen die Skalenwerte leicht an. Nur bei einem Patienten kam es zu einem stärkeren Anstieg, welcher sich insgesamt jedoch im niedrigeren Skalenbereich bewegt (von 2 auf 5). Die Gute-Schlechte Stimmung- und Ruhe-Unruhe Skala sowie die Frustrationstoleranz Skala zeigen keinen merklichen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Methadonkonzentration und dem Befinden.

Abbildung 29: Befindlichkeit (bipolare Skalen) zu (R)-Methadon

Befindlichkeit der bipolaren Skalen in Abhängigkeit zu den (R)-Methadonkonzentrationen. (Hier wurden die positiven Items und die umgepolten negativen Items addiert, wodurch die Punktwertskala zwischen 2 und zehn resultiert. Hohe Skalenwerte deuten bei GS auf eine positive Stimmungslage, bei WM auf wache und ausgeruhte Personen und bei RU auf innerlich ruhig und gelassene Probanden hin. Niedrige Werte deuten auf die gegenteilige Befindlichkeit (siehe Tabelle 2 unter 2.1.1.3). Die verschiedenen Farben und Symbole in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

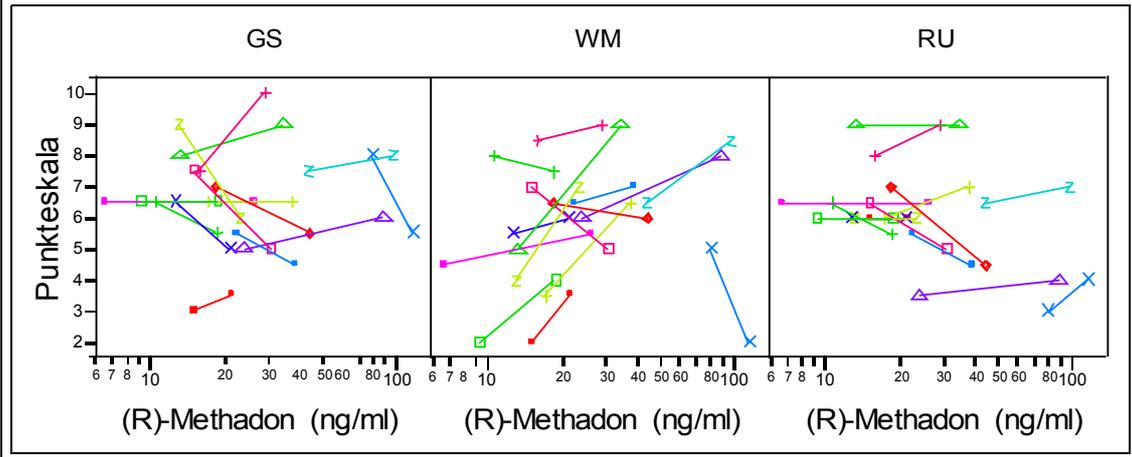
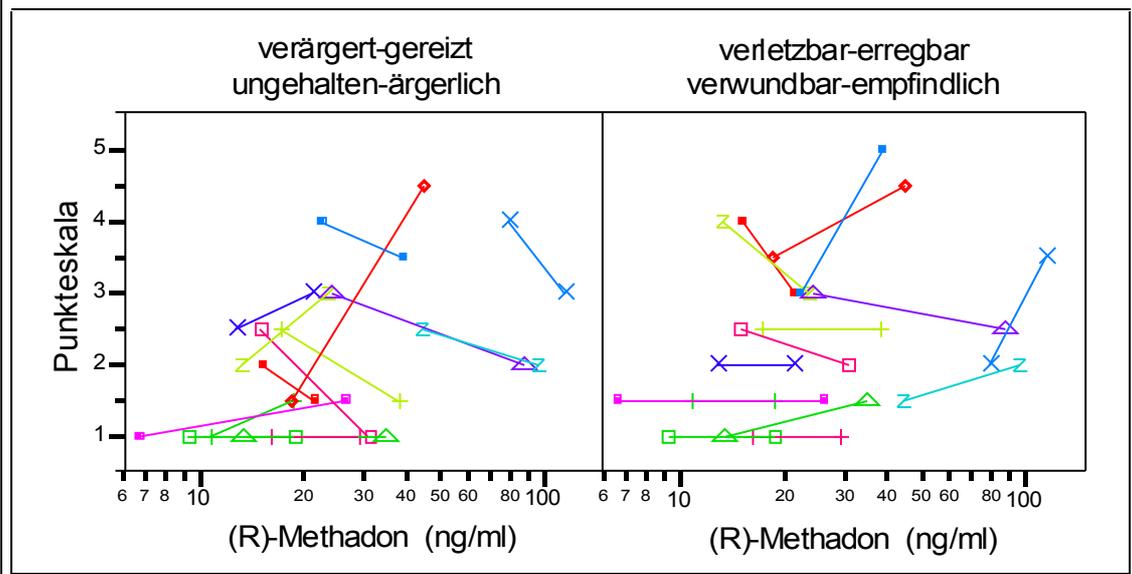


Abbildung 30: Befindlichkeit (Frustrationstoleranz) zu (R)-Methadon

Die Befindlichkeit (Frustrationstoleranz) in Abhängigkeit zu den (R)-Methadonkonzentrationen. Die Werte liegen auf einer fünfstufigen Skala, die mit „1=überhaupt nicht“ beginnt und mit „5=sehr“ endet. Die verschiedenen Farben und Symbole in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=15)

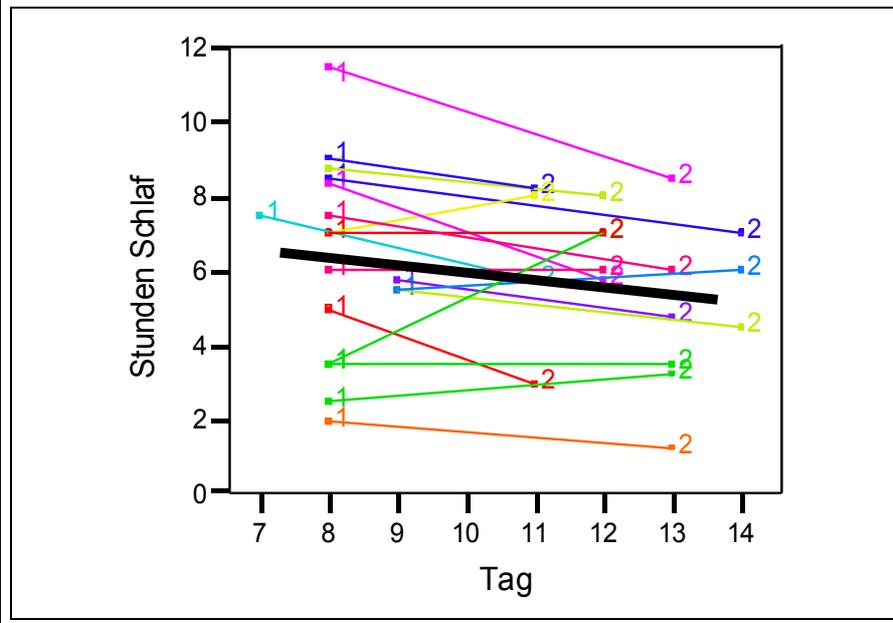


3.3.4 Befindlichkeit (Schlafqualität und Anzahl der Stunden Schlaf)

Die Schlafqualität und die Anzahl der geschlafenen Stunden wurde im Rahmen des Befindlichkeitsfragebogens erfasst (siehe Fragebogen Seite 84). Von 19 Patienten konnten beide Messpunkte im Steady State evaluiert werden. Die Schlafqualität wurde mittels einer 5-stufigen Skala mit den Items „1=sehr gut, 2=gut, 3=mässig, 4=schlecht und 5=sehr schlecht“ abgefragt. An den beiden Messpunkten im Steady State wurde die Schlafqualität je zweimal erfasst. Aus diesen Werten wurde der Mittelwert gebildet, der dann dem entsprechenden Messpunkt zugeordnet werden konnte. Diese Vorgehensweise wurde ebenso bei der Berechnung der Anzahl geschlafener Stunden angewendet. Der Mittelwert der Schlafqualität betrug am ersten Messpunkt 2,69 mit einer Standardabweichung von 0,89 und am zweiten Messpunkt $2,86 \pm 0,97$. Die Tendenz von „guter Schlafqualität“ in Richtung „mässige Schlafqualität“ im Mittel deckt sich mit der Anzahl der geschlafenen Stunden, die eine Veränderung in Richtung „weniger Stunden Schlaf“ zeigte. Hier betrug der Mittelwert am ersten Messpunkt 6,35 Stunden Schlaf mit einer Standardabweichung von 2,48 Stunden und am zweiten Messpunkt 5,75 geschlafene Stunden im Mittelwert mit einer Standardabweichung von 2,04 Stunden (siehe Abbildung 31). Die geschlafenen Stunden müssen im Zusammenhang mit dem nächtlichen Craving (siehe Abbildung 23) und den Schlafstörungen (siehe Abbildungen 8 und 9) gesehen werden. Es handelt sich somit nicht um „durchgeschlafene“ Stunden, sondern um die Summe der insgesamt erreichten Stundenzahl des Schlafes.

Abbildung 31: Schlaf in Stunden

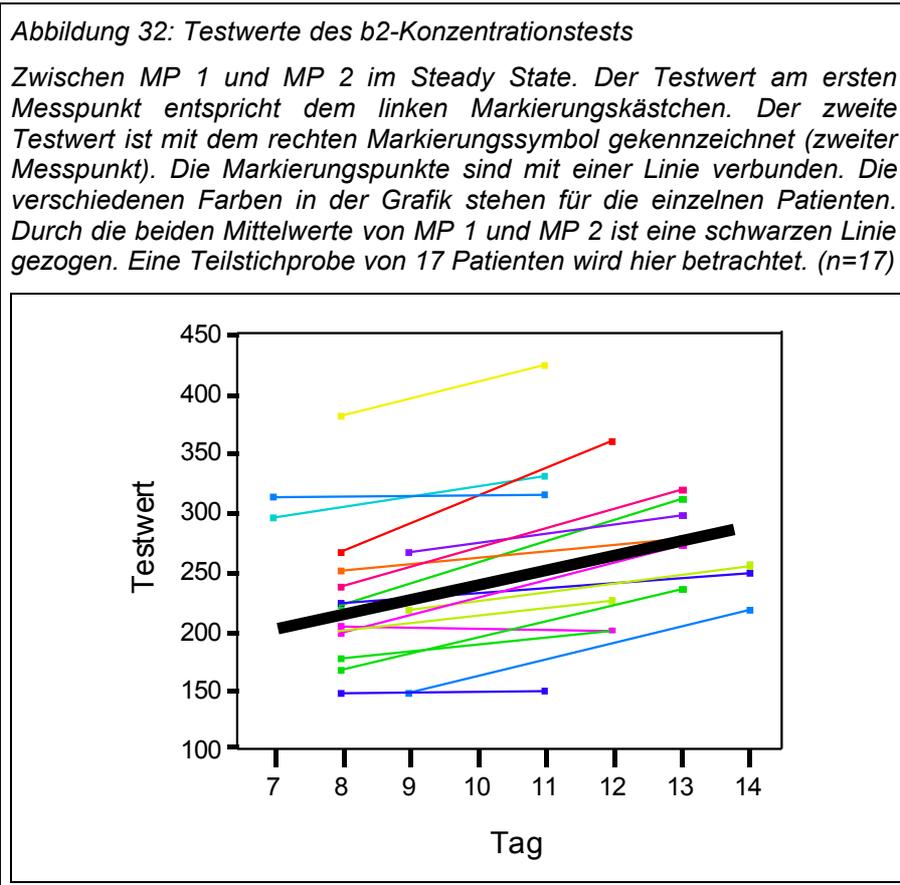
Anzahl der Stunden Schlaf zwischen Messpunkt 1 (ist mit „1“ markiert und entspricht Steady State 8 mg Methadondosis) und Messpunkt 2 (mit „2“ markiert, entspricht Steady State 2 mg Methadondosis). Die Mittelwerte sind mit einer schwarzen Linie verbunden. Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. (n=19)



3.4 Ergebnisse des b2-Konzentrationstests

Der b2-Konzentrationstest konnte mit 17 Patienten an beiden Messpunkten im Steady State durchgeführt werden. Der Test wurde einen Tag vor der Blutentnahme und am Tag der Blutentnahme durchgeführt. Aus diesen beiden Testwerten wurde der Mittelwert gebildet, der dann dem entsprechenden Messpunkt im Steady State zugeordnet werden konnte. Da der b2-Test eine leistungsbezogene und kontinuierliche Reizselektion verlangt, erfasst er die Konzentrationsleistung hinsichtlich externer visueller Reize. Hohe Testwerte sprechen für eine bessere Konzentrationsleistung während niedrige Werte für eine geringere Leistungsfähigkeit im Bezug auf die Konzentration zu werten sind. Die Patienten erreichten Testwerte zwischen 147 und 424. Der Mittelwert des ersten Messpunkts lag bei 230 Punkten mit einer Standardabweichung von 61 Punkten. Am zweiten Messpunkt konnte ein deutlich höherer Mittelwert mit 273

Punkten mit einer Standardabweichung von 67 Punkten beobachtet werden. Alle Patienten verbesserten ihren Testwert im zeitlichen Verlauf zwischen dem ersten und dem zweiten Messpunkt (siehe Testwerte und Mittelwerte in Abbildung 32).



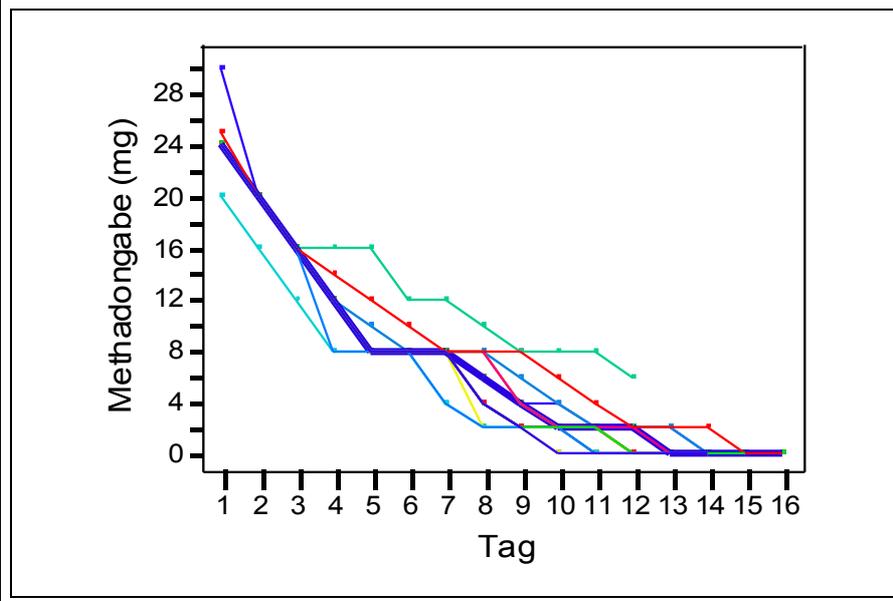
3.5 Ergebnisse der tatsächlichen Methadondosierung

Die tatsächliche Reduktion der Methadondosierung im Zeitverlauf wird in Abbildung 33 grafisch dargestellt. Da die Mehrheit der Probanden nach dem vorgegebenen Behandlungsschema ihr Methadon erhielten (siehe 2.1.4), wird dieses mit einer dicken blauen Linie hervorgehoben. Der Handlungsspielraum der Stationsärzte wird beispielsweise an der grün markierten Linie sichtbar. Die hier gezeigte Dosisreduktion eines Patienten musste langsamer vorgenommen wer-

den. Bei einer Dosis von 16 mg wurde diese an zwei weiteren Tagen beibehalten. Nach dem Erreichen des Steady State von 8 mg und der darauf folgenden Dosisreduktion auf 6 mg brach dieser Patient vorzeitig die Therapie ab. Andererseits konnte bei manchen Probanden die Dosis schneller reduziert werden. Dies zeigen beispielsweise die dünnen farbigen Linien, die vor Entgiftungstag „13“ die Plazebogabe von 0 mg erreichen.

Abbildung 33: Tatsächliche Methadondosierung aller Patienten

Die verschiedenen Farben in der Grafik stehen für die einzelnen Patienten. Die dicke blaue Linie entspricht dem vorgegebenen Behandlungsschema der Dosisreduktion von Methadon. Da die Mehrheit der Probanden das Methadon nach dem Behandlungsschema erhielten „verbergen“ sich diese Probanden hinter dieser blauen Reduktionslinie.



3.6 Ergebnisse der Plasmakonzentrationen

Mittels des unter 2.5 beschriebenen Analyseverfahrens wurden die (R)- und (S)-Methadonkonzentrationen im Plasma der Patienten ermittelt. Bei 15 Patienten konnte zu Beginn der stationären Aufnahme eine erste Blutentnahme vorgenommen werden. Die hierbei zu beobachtende große Streuung der Werte (Mittelwert 215,76 ng/ml \pm 254,35 ng/ml für die (R)-Methadonkonzentrationen

und 116,01 ng/ml \pm 93,75 ng/ml für (S)-Methadonkonzentrationen) ist auf die unterschiedlich hohe Methadongabe in der vorausgegangenen Substitutionstherapie zurückzuführen. Der Mittelwert für die (R)-Methadonkonzentrationen bei der zweiten Blutentnahme wurde mit 39,43 ng/ml mit einer Standardabweichung von 29,21 ng/ml bestimmt. Der Mittelwert der (S)-Methadonkonzentrationen betrug 44,47 ng/ml mit einer Standardabweichung von 32,36 ng/ml. Diese unterschiedlichen Plasmakonzentrationen von (R)- und (S)-Methadon und der hohe Wert der jeweiligen Standardabweichung zeigen eine große interindividuelle Variabilität. Bei der dritten Blutentnahme wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Für die (R)-Methadonkonzentrationen ergab sich ein Mittelwert von 21,72 ng/ml \pm 17,50 ng/ml, und für die (S)-Methadonkonzentrationen ein Mittelwert von 33,33 ng/ml \pm 30,68 ng/ml.

Tabelle 4: Ergebnisse der (R)- und (S)-Methadon-Plasmakonzentrationen

Die einzelnen Patienten sind chronologisch, entsprechend der Reihenfolge ihrer stationären Aufnahme durchnummeriert.

Patient	1.Blutentnahme bei Aufnahme (Methadon im Vorkonsum)		2.Blutentnahme im Steady State (8 mg Methadondosis)		3.Blutentnahme im Steady State (2 mg Methadondosis)	
	(R)- Methadon (ng/ml)	(S)- Methadon (ng/ml)	(R)- Methadon (ng/ml)	(S)- Methadon (ng/ml)	(R)- Methadon (ng/ml)	(S)- Methadon (ng/ml)
1	32,59	25,75	21,92	18,45	15,43	24,09
2			31,61	49,30	15,28	36,57
3					19,93	34,85
4			23,94	37,13	13,53	40,15
5	51,02	99,97	39,28	46,77	22,64	22,35
6			29,55	32,10	16,26	8,86
7	51,52	53,04	11,03	11,32		
8			19,08	19,89	9,40	9,08
9			24,52	40,49		
10			18,95	15,93	10,83	6,53
11			21,68	12,73	12,95	6,24
12			26,66	28,74	n.b.	n.b.

Patient	1.Blutentnahme bei Aufnahme (Methadon im Vorkonsum)		2.Blutentnahme im Steady State (8 mg Methadondosis)		3.Blutentnahme im Steady State (2 mg Methadondosis)	
	(R)- Methadon (ng/ml)	(S)- Methadon (ng/ml)	(R)- Methadon (ng/ml)	(S)- Methadon (ng/ml)	(R)- Methadon (ng/ml)	(S)- Methadon (ng/ml)
13			29,55	120,49		
14	225,36	264,73	90,10	93,02	24,59	18,09
15	36,85	8,55	n.b.	16,36	n.b.	n.b.
16	190,82	146,71	98,39	54,67	43,13	17,07
17	101,54	108,59	26,77	17,09	6,71	n.b.
18	133,37	128,90	38,22	25,79	17,38	10,24
19	406,92	312,69	116,62	103,04	80,74	123,51
20	151,72	179,37	46,65	72,44	18,93	53,45
21			35,58	73,68	13,71	68,31
22	1015,54	11,94				
23	336,24	7,09				
24	102,13	101,52				
25	140,89	166,14				
26					25,84	53,95
27	95,61	62,11				

3.7 Einflüsse der Begleitmedikation

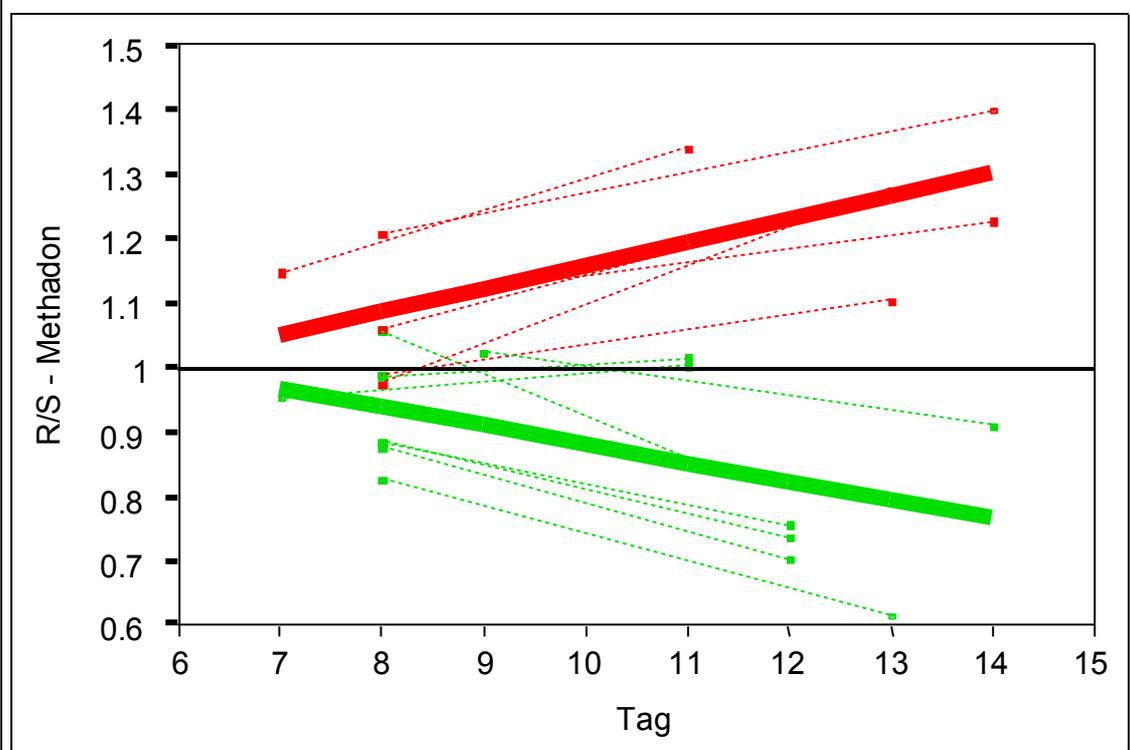
Unter 3.6.1 wird der Einfluss von Doxepin auf die (R)- und (S)-Methadonkonzentrationen gezeigt. Andere Begleitmedikationen wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Mirtazapin, Timipramin, Imipramin oder Diazepam wurden bei einzelnen Patienten im Laufe der Entgiftungsbehandlung verabreicht. Hierfür konnte jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl und der vereinzelt Gabe der genannten Medikamente keine sichtbare Einflussnahme hinsichtlich der Methadonplasmaspiegel beobachtet werden.

3.7.1 Begleitmedikation mit Doxepin

Bei einigen Patienten fallen die erhöhten (S)-Methadonkonzentrationen im Vergleich zu den (R)-Methadonkonzentrationen auf. Bei genauer Überprüfung der Daten traf dies ausschließlich auf Patienten zu, die begleitend mit einer Doxepin-Dauergabe behandelt wurden (Patient 1-4, 9, 13, 19-21, 25 und 26). Patient 1 erhielt erst nach der zweiten Blutentnahme Doxepin als Begleitmedikation, weshalb die (S)-Methadonkonzentration auch erst bei der dritten Blutentnahme deutlich höher liegt als die (R)-Methadonkonzentration. Bei der biometrischen Auswertung wurde die Entwicklung des (R)/(S)-Methadonkoeffizienten der einzelnen Patienten im Verlauf der Detoxifikationsbehandlung beobachtet (siehe Abbildung 34).

Abbildung 34: Entwicklung des (R)/(S)-Methadonkoeffizienten

Entwicklung des (R)/(S)-Methadonkoeffizienten im zeitlichen Verlauf der Entgiftung. Patienten, die nicht mit Doxepin behandelt wurden sind mit einer roten gestrichelten Linie markiert, der Mittelwert mit einer dicken roten Linie. Patienten mit Doxepinbehandlung sind mit einer grün gestrichelten Linie gekennzeichnet, der Mittelwert ist mit einer dicken grünen Linie gekennzeichnet.



Die daraus resultierenden Geraden für Patienten mit und ohne Doxepinbehandlung in der Begleitmedikation zeigen hinsichtlich ihrer Steigung signifikante Unterschiede. Während das Verhältnis der (*R*)- zu (*S*)-Methadonkonzentration bei den Patienten mit Doxepin-Dauergabe zum Ende der Therapie immer kleiner wird (d.h. weniger (*R*)-Methadon im Vergleich zu (*S*)-Methadon im Plasma vorhanden ist), verschiebt sich dieses Verhältnis bei den Patienten, die nicht mit Doxepin behandelt wurden zu Gunsten von (*R*)-Methadon.

4 Diskussion

Bisher wurden im Rahmen von klinischen Studien Methadonkonzentrationen bei Probanden aus Substitutionsprogrammen [Mitchell et al., 2006; Foster et al., 2000; Eap et al., 2000; Hiltunen et al., 1999; Eap et al., 1998; Wolff und Hay, 1992; Loimer et al., 1992] oder gesunden Probanden nach einmaliger Gabe einer Methadondosis untersucht [Boulton et al., 2001]. In der vorliegenden klinischen Studie wurden die Plasmaspiegel von (*R*)- und (*S*)-Methadon während der stationären Detoxifikation von opiatabhängigen Patienten im „warmen Entzug“ gemessen. Dies war eine neue Vorgehensweise im Untersuchungsansatz. Die Entzugssymptomatik, das Craving, die momentane Befindlichkeit sowie die Konzentrationsleistung der Patienten wurde im Steady State erfasst. Die verabreichte Begleitmedikation wurde mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet.

4.1 Kritische Beurteilung des Studiendesign

In der vorliegenden Studie war es aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich zwei Gruppen – eine mit hohen und eine mit niedrigen (*R*)-Methadonplasmaspiegeln – zu bilden und diese bezüglich der Entzugssymptomatik, des Craving, der Befindlichkeit und der Konzentrationsfähigkeit zu vergleichen. Einzelne geprüfte Kriterien (wie beispielsweise das Craving oder die Befindlichkeit) zeigten eine zu hohe Streubreite, wodurch keine signifikanten Zusammenhänge erkennbar wurden. Mittels höherer Fallzahlen könnten diese Kriterien im Steady State untersucht werden, um hier eventuelle Zusammenhänge zeigen zu können. Ebenso wäre mit weiteren Untersuchungen, die mehr Patienten einschließen, ein Gruppenvergleich möglich. Unter dieser Optimierung des Studiendesign wäre es möglich, weitere Aufschlüsse über die Methadonplasmaspiegel und ihre Auswirkung auf die genannten „Prüfkriterien“ zu gewinnen. Um die Detoxifikationsbehandlung in Zukunft optimieren zu können wäre hier durchaus weiterer Forschungsbedarf.

In dieser Studie wurde die Konzentrationsfähigkeit mittels eines Aufmerksamkeitstest untersucht (siehe b2-Test Abbildung 38, Seite 85). Bei allen untersuchten Probanden zeigte sich eine Verbesserung der Konzentrationsleistung im zeitlichen Verlauf der Entgiftung. Da dieser Test bei jedem Probanden viermal durchgeführt wurde und hierbei bei allen Probanden eine stetige Verbesserung der Testwerte zu beobachten war, muss die Aussagekraft dieser Ergebnisse hinterfragt werden. Die meisten Patienten entwickelten einen regelrechten Ehrgeiz mit dem Bestreben, sich bei jeder Testung zu verbessern, und fragten immer wieder nach den Ergebnissen „ihres Tests“. Fasst man diese Beobachtungen rückblickend zusammen, deutet die Verbesserung der Testleistung eher auf einen „Übungseffekt“ als auf eine tatsächlich bessere „Konzentrationsfähigkeit“ hin. Aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, dass bei dieser Art von Konzentrationstest ein Trainings- bzw. Übungseffekt durch Testwiederholungen auftreten kann [Westhoff und Dewald, 1990; Säring 1988]. Bei einmaliger Messung der Konzentrationsleistung (z.B. um Patientengruppen zu vergleichen) wäre der b2-Test durchaus sinnvoll in seiner Anwendung [Deutsch, 2000]. Werden jedoch verschiedene Messzeitpunkte bei einzelnen Probanden während der Entgiftung untersucht, sollte ein Konzentrationstest verwendet werden, bei dem ein Übungseffekt weitgehend ausgeschlossen werden kann (siehe auch 4.5).

4.2 Entzugssymptomatik während der Entgiftung

4.2.1 Entzugssymptomatik in Abhängigkeit zu den Plasmaspiegeln

Es stellte sich die Frage: Ist es möglich mittels standardisierter Ratinginstrumente zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Entzugssymptomen mit den Plasmakonzentrationen von (*R*)-Methadon besteht? Um dieser Frage nachzugehen wurden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen der Differenz der einzelnen Entzugssymptome und dem Quotienten der (*R*)-Methadonkonzentration berechnet. Es zeigte sich ein positiver Rangkorrelationskoeffizient von 0,53 bei „Heißhunger“ und von 0,46 bei

„Tremor“. Negative Rangkorrelationskoeffizienten wurden bei den „Schlafstörungen“ (-0,42) und bei auftretendem „Schwitzen“ (-0,36) berechnet. Somit kann für die Symptome „Heißhunger, Tremor, Schlafstörungen und Schwitzen“ ein gewisser Zusammenhang vermutet werden. Die Rangkorrelationskoeffizienten, die für die weiteren Entzugssymptome bestimmt wurden, deuten auf einen geringeren Zusammenhang hin (siehe Abbildung 15, Seite 38 und Tabelle 5, Seite 89).

Nach dem vorliegenden Kenntnisstand gibt es keine Studien, die selektiv den Zusammenhang zwischen einzelnen Entzugssymptomen und (*R*)-Methadonkonzentrationen aufzeigen. Scherbaum et al. [1996] und Loimer et al. [1992] erforschten diese Zusammenhänge vorrangig mit der Fragestellung nach der ausreichenden Dosierung in Substitutionsprogrammen. In ihren Studien geben sie lediglich Empfehlungen für Mindestdosierungen in der Substitutionsbehandlung oder weisen auf Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen (z.B. Methadon versus L-Polamidon®) hin. Loimer et al. [1992] diskutiert beispielsweise Methadonplasmaspiegel von 200 ng/ml im Blut als ausreichend stabilisierend. Um die Entzugssymptomatik und das Craving erfolgreich unterdrücken zu können, wird hier postuliert, dass dieser therapeutische Bereich nicht unterschritten werden soll. Im Gegensatz zur Substitutionsbehandlung stellt sich in der Detoxifikationsbehandlung die Frage, mit welcher optimalen Dosisreduktion die Entzugssymptomatik minimiert werden kann, um die Behandlung erfolgreich abzuschließen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass unter den sechs Entzugssymptomen, die den stärksten Zusammenhang vermuten lassen, Symptome wie „Schlafstörungen“, „Innere Unruhe“ und das „Schwächegefühl“ stehen. Diese spielen erfahrungsgemäß eine große Rolle hinsichtlich der Befindlichkeit; vor allem „Schlafstörungen“, die oft über Wochen anhalten, werden von Entgiftungspatienten als sehr belastend erlebt. Da aufgrund der einleitend erwähnten kleinen Fallzahl keine signifikanten Aussagen über vorhandene Zusammenhänge gemacht werden können, wären hier weitere Studien wünschenswert, die darüber Klarheit geben könnten. Durch langsames „Ausschleichen“ bei

besonders belasteten Patienten würde diese Entzugssymptomatik wahrscheinlich weniger stark auftreten, wodurch die Patienten profitieren könnten, indem sie die Behandlung trotz längerer Dauer mit Erfolg abschließen könnten.

Dyer et al. [1999] untersuchten an 18 Patienten eines Substitutionsprogrammes den Zusammenhang der Plasmakonzentrationen und der Entzugssymptomatik im dosisfreien Intervall zwischen der Methadongabe. Neun Patienten, die unter signifikanten Entzugssymptomen litten (=Non-holders) wurden mit neun Patienten verglichen, bei denen diese Symptomatik weitgehend nicht in Erscheinung trat (=Holders). Sie beobachteten keinen signifikanten Unterschied der Methadonplasmakonzentrationen zwischen den „Non-holders“ und den „Holders“. Sie diskutierten einen schnelleren Methadonabbau bei der Gruppe der „Non-holders“. Doch wären durchaus auch andere Interpretationen der Ergebnisse möglich, da die Autoren keine enantioselektive Bestimmung der Plasmakonzentrationen untersucht haben. So bleibt z.B. die Frage offen, ob gerade bei der Gruppe der „Non-holders“ die (*R*)-Methadonkonzentrationen erniedrigt waren? In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis von (*R*)- zu (*S*)-Methadon individuell schwanken kann. Vergleicht man beispielsweise die Ergebnisse der zweiten Blutentnahme im Steady State (8 mg Methadondosis) von Patient „13“ und „16“, so würden die Plasmakonzentrationen von (*R*)- und (*S*)-Methadon im Gesamten bei Patient „13“ 150,04 ng/ml und bei Patient „16“ 153,06 ng/ml betragen. Die Werte, die unter dieser Betrachtungsweise als sehr ähnlich eingestuft werden können, zeigen bei genauer enantioselektiver Betrachtung, dass das Verhältnis von (*R*)- zu (*S*)-Methadon bei den genannten Patienten stark unterschiedlich in Erscheinung tritt. Das (*R*)-Methadon, das, wie einleitend bereits gezeigt, das aktive Enantiomer darstellt, beträgt bei Patient „13“ 29,55 ng/ml im Plasma, ist bei Patient „16“ jedoch mit 98,39 ng/ml weit höher. Diese in der vorliegenden Studie beobachteten individuellen Schwankungen des Verhältnisses von (*R*)- und (*S*)-Methadon konnten auch von den Rechtsmedizinern Drasch et al. [2000] aufgezeigt werden. Sie beobachteten, dass nach Racemataufnahme das Verhältnis (*R*)/(*S*)-Methadon individuell von etwa 25/75 bis 75/25 schwanken kann. Zusammenfassend

muss deswegen gesagt werden, dass die enantioselektive Bestimmung der Methadonplasmaspiegel unabdingbar ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu gewinnen.

4.2.2 Veränderung der Symptomatik zwischen den Messpunkten

Die Untersuchung der Ausprägungsdifferenz zwischen den Messpunkten im Steady State zeigte, wenn auch nicht statistisch signifikant, dass Entzugssymptome wie „Muskelverspannungen“, Schwächegefühl“, „Gänsehaut“, „Durchfall“, „Gliederschmerzen“, „Motorische Unruhe“ und „Tränenfluss“ im zeitlichen Verlauf verstärkt auftraten. Symptome wie „Muskelzuckungen“, „Rückenschmerzen“ oder „Innere Unruhe“ bleiben dagegen auf dem selben Ausprägungsniveau, während die „Schlafstörungen“ oder der „Heißhunger“ im untersuchten Zeitraum abnahmen. Verschiedene Studien untersuchten subjektive und objektive Entzugssymptome im zeitlichen Verlauf der Entgiftung [Ladewig et al., 1999], im Rahmen von Substitutionstherapien [Scherbaum et al., 1996; Wolff et al., 1992; Loimer et al., 1992] oder im dosisfreien Intervall zwischen der Methadongabe [Dyer et al., 1999]. In diesen Studien wurde die Entzugssymptomatik jedoch nur in der gesamten Ausprägung dargestellt, ohne die unterschiedlichen Verläufe einzelner Symptome aufzuzeigen. Die Frage, ob einzelne Entzugssymptome im Verlauf stärker ansteigen bzw. früher abklingen, wurde dabei nicht untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich die verschiedenen Symptome bei einer Reduktion der Tagesdosis Methadon von 8 mg auf 2 mg sehr unterschiedlich verhalten, d.h. in ihrer Ausprägung noch zunehmen, gleichbleiben oder schon abklingen (siehe Abbildung 9, Seite 33). Durch diese Art der Erfassung ist es möglich, aufgeschlüsselte Aussagen über den Verlauf der Beschwerdesymptomatik zwischen Entgiftungstag 8 und 14 zu treffen. Betrachtet man beispielsweise das Symptom „Schwächegefühl“, zeigt sich, dass der Mittelwert von 0,75 auf 1,75 ansteigt (Skala von „0=nicht vorhanden“ bis „3=stark“). Dieser Anstieg, der mit dem Absinken der Methadonplasmaspiegel einhergeht, spielt vermutlich eine Rolle beim Abbruch der Entgiftungsbehandlung. Das Gefühl, schwach zu sein, erleben Drogenab-

hängige oft als beängstigend, da dies mit Kontrollverlust und dadurch mit der Angst „ausgeliefert zu sein“ assoziiert wird. Unter einer ausreichenden Methadonsubstitution oder dem Konsum von anderen Drogen wurde dieses Gefühl in der Vergangenheit wieder und wieder erfolgreich „ausgeschaltet“, doch nun tritt es auf, und das in zunehmender Intensität. Das Bestreben, diesem sehr unangenehmen Gefühl nicht länger ausgesetzt sein zu müssen, verstärkt das Craving sowie die damit verbundenen Abbruchgedanken und endet nicht selten im Therapieabbruch. Symptome mit psychischer Komponente, wie das hier exemplarisch beschriebene „Schwächegefühl“, das unter Verwendung des vorliegenden Studiendesign vor allem zwischen Entgiftungstag 8 und 14 verstärkt auftrat, sollten während der Entzugsbehandlung von einem erfahrenen Stätsionsteam erfasst, und möglichst in empathischer Verhaltensweise aufgefangen werden.

4.2.3 Häufigkeiten der Entzugssymptomatik

Die fünf Symptome, die bei der vorliegenden Studie am häufigsten auftraten waren „Innere Unruhe“ (77,5 %), „Schwitzen“ (75 %), „Tagesmüdigkeit“ (72 %), „Motorische Unruhe“ (71 %) sowie ein wechselndes „Hitze- und Kältegefühl“ (69,5 %). Ladewig et al. [1999] untersuchten die Entzugssymptomatik im Rahmen der Detoxifikationsbehandlung bei heroïnabhängigen, mehrfachabhängigen und methadonabhängigen Patienten. Sie beobachteten als häufigste Entzugssymptome „Schwitzen und Gänsehaut“ (85 %), „Schlafstörungen“ (74 %), „Innere Unruhe“ (70 %), Gliederschmerzen (66 %) und Dysphorie (59 %) in der Gruppe der Heroïnabhängigen. Bei den Mehrfachabhängigen zeigten sie, dass ebenfalls „Schwitzen“ (94 %) und „Gänsehaut“ (83 %) an oberster Stelle stand gefolgt von den „Schlafstörungen“ (66 %). Ähnlich war dies bei den Methadonabhängigen zu beobachten, wobei die Symptomatik hier im Unterschied zu den anderen beiden Gruppen zunächst stark anstieg. Die vorliegenden Daten bestätigen, dass die genannten Symptome sehr oft während der Entgiftung auftreten und komplettieren diese Ergebnisse mit der Beobachtung weiterer Symptome, wie „Tagesmüdigkeit“ (72 %), „Motorische Unruhe“ (71 %), wechselndes

„Hitze- und Kältegefühl“ (69,5 %), „Schwächegefühl“ (68 %), „Rückenschmerzen“ (52 %) und „Heißhunger“ (48 %). Diese Ergebnisse zeigen, dass durch die Ergänzung der von Ladewig et al. [1999] verwendeten „Entzugsscheckliste“ zur Objektivierung des Behandlungserfolgs, weitere Entzugssymptome erfasst werden können. Häufig und stark auftretende Entzugssymptome verstärken den Leidensdruck und sind somit ein wesentlicher Faktor, welcher den Therapieabbruch der Probanden begünstigt. Die „Herausfilterung“ besonders belasteter Patienten ist eine nicht zu unterschätzende Vorgehensweise während der Entgiftungsbehandlung, um diese Patienten adäquat behandeln zu können. Mittels eines „Entzugssymptome-Fragebogen“ (siehe Abbildung 36, Seite 83) ist diese „Herausfilterung“ möglich. Ist der Leidensdruck aufgrund der starken und negativ erlebten Symptomatik hoch, stellt sich die Frage, wie dies bei den Patienten aufgefangen werden sollte? Hier spielt zum einen, unabhängig von der Methadondosierung, die adäquate Versorgung mit Medikamenten (z.B. Magnesiumtabletten, Sedativa, usw.) eine wichtige Rolle, aber auch das psychosoziale Umfeld, das auf der Entgiftungsstation in Form eines geschulten Pflege- und Ärzteteam zur Verfügung steht, welches speziell auf diese Patienten eingeht. Das „offene Ohr“ des Stationsteam ist hier die Grundvoraussetzung für ein „gelingendes Auffangen“. Vor allem sollten Symptome, die erfahrungsgemäß mit hohem Leidensdruck assoziiert sind (Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Schwächegefühl, Gliederschmerzen) mit besonderem Augenmerk beobachtet werden. Zusammenfassend ist zu bemerken, dass die von Ladewig [Ladewig et al., 1999] benützte Entzugsscheckliste zur Objektivierung des Behandlungserfolgs, wie in der vorliegenden Studie, mit den Symptomen „Gliederschmerzen, Muskelzuckungen, Schwindelgefühl, Heißhunger, Dysphorie und Tagesmüdigkeit“ ergänzt werden sollte, da diese häufig in Erscheinung traten, und somit die Patienten in ihrer Befindlichkeit beeinflussen.

4.3 Craving während der Entgiftungsbehandlung

4.3.1 Craving in Abhängigkeit zu den Plasmaspiegeln

Für das Craving und die Abbruchgedanken konnte kein sichtbarer Zusammenhang zu den (*R*)-Methadonplasmakonzentrationen im Steady State aufgezeigt werden. Die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen dem Craving und dem Quotienten der (*R*)-Methadonkonzentration bewegen sich zwischen -0,30 bis 0,05 (siehe Tabelle 6, Seite 91). Verschiedene Studien zeigen, dass eine klinisch erfolgreiche Substitutionsbehandlung, die das Craving unterdrückt, auch Plasmaspiegel im pharmakologisch wirksamen Bereich von über 200 ng/ml erfordert [Dole et al., 1991; Henderson und Harkey, 1990; Tennant et al., 1987]. In der vorliegenden Studie konnten Mittelwerte für die (*R*)-Methadonkonzentrationen von 39,43 ng/ml \pm 29,21 ng/ml (zweite Blutentnahme) und von 21,72 ng/ml \pm 17,50 ng/ml (dritte Blutentnahme) beobachtet werden. Somit lagen die Methadonkonzentrationen im Rahmen der Detoxifikationsbehandlung weit unter dem erforderlichen Wert von 200 ng/ml, der notwendig ist, um das Craving erfolgreich zu unterdrücken. Da das Craving unter diesen niedrigen Methadonkonzentrationen (im pharmakologisch unwirksamen Bereich) an den beiden Messpunkten große Tages- und Nachtschwankungen in der Intensität des Auftretens, des maximalen Verlangens und der Häufigkeit zeigte, lässt sich vermuten, dass das Craving weniger von den (*R*)-Methadonkonzentrationen, sondern hauptsächlich von anderen Faktoren beeinflusst wird.

4.3.2 Craving im zeitlichen Verlauf der Entgiftung

Das Craving wurde nicht nur im Steady State erfasst, sondern über den ganzen Zeitraum der Entgiftung. Dies sollte zum einen die Compliance erhöhen, da die Studienteilnahme somit kontinuierlich im Bewusstsein der Patienten war, zum anderen sollten eventuelle Veränderungen des Craving im zeitlichen Verlauf beobachtet werden. Im besonderen Augenmerk war die Frage, ob sich das Craving gegen Ende der stationären Behandlung in der Intensität sichtbar ver-

ändert. Wie bereits unter 4.3.1 erwähnt, konnten in der vorliegenden Studie für das Craving starke Schwankungen hinsichtlich des Auftretens, des maximalen Verlangens und der Häufigkeit beobachtet werden. Bezüglich der Abbruchgedanken waren ähnliche Schwankungen im Verlauf zu sehen. Eine deutlich Zunahme oder Abnahme des Craving gegen Ende der Detoxifikationsbehandlung konnte nicht beobachtet werden. Was bei eingehender Betrachtung der Ergebnisse jedoch auffiel, war ein sichtbarer Unterschied zwischen dem Craving am Tag und in der Nacht. In der Nachtphase waren deutlich weniger Craving und Abbruchgedanken zu messen (siehe 3.2.1, Abbildungen 22, 23, 24). Ein Grund für diesen Unterschied, der möglicherweise durch gezieltes Handeln seitens des Stationsteams beeinflusst werden könnte, sind die auf Station stattfindenden „Drogengespräche“. Die Mehrzahl der drogenabhängigen Patienten zeigt einen jahrelangen Drogenkonsum in der Suchtanamnese. Zwangsläufig werden dadurch immer wieder Drogen zum Gesprächsthema. Selbst Erlebnisse, die einander erzählt werden, sind meist mit konsumierten Drogen assoziiert und somit kommt beides zur Sprache. Was zunächst neutral als Wort „im Raum“ steht, kann dann sehr schnell „drogenverherrlichend“ das Gespräch prägen. Viele Abhängige schildern dies als „sich gegenseitig heißreden“ und erleben dadurch ein verstärktes Drogenverlangen mit gesteigerten Abbruchgedanken. Diese Drogengespräche fanden vor allem tagsüber im Raucherzimmer statt und waren in den Nachtphasen weniger häufig zu beobachten, was das verminderte Auftreten des nächtlichen Craving zum Teil erklärt. Ein weiterer Grund für den deutlichen Unterschied könnte, bedingt durch das Studiendesign, die Patientencompliance sein. Der Fragebogen für den Abend, mit dem das Craving vom zurückliegenden Tag erfasst wurde, konnte vor dem „ins Bett gehen“ ohne zeitlichen Druck ausgefüllt werden. Das nächtliche Craving wurde am Morgen erfasst. Die Abgabe des Fragebogens war an die Methadonabgabe gekoppelt. Es ist in Erwägung zu ziehen, dass manche Patienten beim Bearbeiten der Fragen mit weniger Sorgfalt die Nachtphase in Gedanken durchgingen, da sie unter zeitlichem Druck standen und möglichst schnell ihre Medikation einnehmen wollten. Diese Kopplung an die Medikamentenausgabe er-

brachte zwar eine hohe Compliance hinsichtlich der abgegebenen Fragebögen, doch sollte hier die diskutierte Einflussnahme auf die Compliance bezüglich der sorgfältigen Mitarbeit nicht außer Acht gelassen werden. Ein weiterer Einfluss auf das verminderte Auftreten des Craving in der Nacht ist wohl ganz schlicht der Schlaf. Auch wenn die Patienten in der Nachtphase zeitweise wenig Schlaf fanden, wurden die wenigen Schlafstunden als „cravingfreier“ Zeitraum wahrgenommen. Zusammenfassend sollte gesagt werden, dass das Craving von Seiten eines professionellen Stationsteam durchgehend erfasst werden sollte, um Patienten mit überdurchschnittlichem Craving und Abbruchgedanken zu ermitteln. Die in der vorliegenden Studie eingesetzten Craving-Fragebögen eignen sich hierfür sehr gut als Ratinginstrument. Außerdem sollten Patienten schon im Aufnahmegespräch und während des Behandlungsverlaufs ermutigt werden Drogengespräche zu vermeiden, da diese erfahrungsgemäß das Craving beeinflussen und den Therapieerfolg einschränken. So könnten sensibilisierte Patienten lernen sich im Stationsalltag von anderen Patienten zu distanzieren, wenn diese Drogengespräche führen und würden dadurch in ihrer Persönlichkeitsstruktur gestärkt werden.

4.4 Befindlichkeit während der Entgiftungsbehandlung

4.4.1 Befindlichkeit an den Messpunkten im Steady State

Die Auswertung der mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebögen ergab für die Skalen „Gute-Schlechte Stimmung“, „Ruhe-Unruhe“ und „Frustrationstoleranz“ keinen sichtbaren Zusammenhang zu den (*R*)-Methadonkonzentrationen. Bei einer überdurchschnittlich hohen Anzahl der Patienten konnte ein Zusammenhang hinsichtlich des Abfallens der (*R*)-Methadonkonzentration und der „Wachheit-Müdigkeit“ Skala beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass die Mehrzahl der Patienten in ihrer Befindlichkeit im Verlauf zunehmend als „müde, schläfrig und schlapp“ eingestuft werden konnten. In diesem Zeitfenster konnte im Rahmen der Erfassung der Entzugssymptomatik ein verstärktes Vorkommen von Schlafstörungen (67,5 %) beobachtet werden, und diese wurden

von 26 % der Patienten als „stark“ empfunden. Dies war unter allen untersuchten Entzugssymptomen das häufigste Symptom, das als „stark“ auftretend eingestuft wurde. Diese Ergebnisse decken sich mit Beobachtungen von Ladewig [Ladewig et al., 1999], die sowohl unter heroinabhängigen als auch unter mehrfachabhängigen Patienten einen hohen Prozentsatz (66 bis 74 %) von auftretenden Schlafstörungen während der Detoxifikationsbehandlung beschreiben. In der vorliegenden Studie wurde versucht dieses Phänomen der „müden, schläfrigen und schlappen“ Probanden mittels weiterer Ratinginstrumente zu untersuchen. So konnte zwischen den Messpunkten für die Schlafqualität die Tendenz von „guter Schlafqualität“ in Richtung „mäßige Schlafqualität“ beobachtet werden, was sich mit der Anzahl der geschlafenen Stunden im Mittel deckt. Hier wurde eine deutliche Veränderung in Richtung „weniger Stunden Schlaf“ festgestellt (siehe unter 3.3.4).

Die Einflussnahme des mangelnden Schlafes (mit der Abnahme der (*R*)-Methadonkonzentrationen) auf die Befindlichkeit muss nach den vorliegenden Daten als stark angesehen werden. Diese Schlafstörungen, die oft noch Wochen anhalten, bewirken bei den Patienten eine labile Stimmungslage, unter der die Patienten leichter gereizt reagieren. Man könnte diesen Zustand auch als einen „Hypersensibilisierungszustand“ gegenüber Reizen von außen betrachten. Dies spiegelt sich in der deutlich aufgetretenen Dysphorie wieder, die in der vorliegenden Studie mit einer Häufigkeit von 55 % auftrat. Ladewig et al. [1999] beschreiben diese Stimmungslage mit einer Häufigkeit von 59 % ebenfalls als stark auftretend. Hieraus ergibt sich, dass das Pflege- und Ärzteteam auf einer Station mit Patienten, die in solch einem Befindlichkeitszustand sind, gezielt auf die Belange und Bedürfnisse dieser Patienten eingehen sollte. Möglicherweise wären viele disziplinarische Entlassungen auf Entgiftungsstationen nicht erforderlich, wenn dem Stationsteam diese „Hypersensibilisierung“ der opiatabhängigen Patienten bewusst wäre und dementsprechendes empathisches Handeln an den Tag gelegt werden könnte.

4.4.2 Der Befindlichkeits-Fragebogen als Ratinginstrument

Die in dieser Studie angewandte modifizierte Form des MDBF (Kurzform A) eignet sich gut, um Patienten, die sich in einer negativen Stimmungslage befinden, zu erkennen. Betrachtet man beispielsweise die Abbildungen 27 oder 29, erkennt man, dass der mit roter Farbe und eckigem Markierungssymbol gekennzeichnete Proband sich auf allen drei Skalen („Gute-Schlechte Stimmung“, „Wachheit-Müdigkeit“ und „Ruhe-Unruhe“) in einer sehr negativen Stimmungslage befindet. Das Risiko, die Behandlung vorzeitig abzubrechen, ist unter solchen Umständen erhöht. Daraus wird ersichtlich, dass es mittels des verwendeten Befindlichkeits-Fragebogens möglich ist, gefährdete Patienten herauszufiltern, damit diesen dann adäquat begegnet werden kann. Sein zweites Anwendungsgebiet findet der Befindlichkeits-Fragebogen, wenn untersuchte Patientengruppen miteinander verglichen werden sollen. Unter größeren Fallzahlen wäre es durchaus denkbar, die Patienten mit niedrigen Methadonplasmaspiegeln und die mit hohen Plasmaspiegeln bezüglich der Befindlichkeit zu vergleichen. Werden die Probanden jedoch mit der „Normalbevölkerung“ verglichen, sollte der MDBF in der ursprünglichen Form verwendet werden, da hierfür eine Ausgangsstichprobe von 548 Probanden im Alter zwischen 17 und 77 Jahren untersucht wurde [Steyer et al., 1997].

4.5 Konzentrationsfähigkeit während der Entgiftung

Die Verbesserung der Leistungen im b2-Konzentrationstest waren deutlich sichtbar. Aus den Daten geht hervor, dass alle Patienten im zeitlichen Verlauf zwischen Messpunkt 1 und Messpunkt 2 ihre Konzentrationsfähigkeit verbesserten. Ob diese Verbesserung jedoch aufgrund der verminderten Beeinträchtigung durch den Entzug in der Endphase der Behandlung zu werten ist, muss hinterfragt werden. Im Studiendesign wurde dieser Test an den beiden Messpunkten mit einer je zweimaligen Durchführung eingeplant. Wie stark sich die Testwerte aufgrund des Übens nach mehrmaliger Testung erhöhten, ist im Nachhinein nicht zu ermitteln. Dieser Faktor dürfte hierbei allerdings eine be-

trächtliche Rolle spielen. Verschiedene Untersuchungen beschreiben die Verbesserung von Testleistungen durch Üben bezüglich dieser Art von Konzentrationstests [Westhoff und Dewald 1990; Säring, 1988]. Auch für den ähnlich konzipierten „Test-d2 nach Brickenkamp“ ist ein Trainings- bzw. Übungseffekt beschrieben [Berth und Balck, 2003; Brickenkamp, 1975]. Der in der vorliegenden Studie verwendete Test ist folglich für eine Verlaufsbeobachtung nicht geeignet, kann jedoch angewandt werden, wenn Patientengruppen aus derselben Stichprobe untereinander verglichen werden sollen. Wie einleitend erwähnt, müsste bei mehrmaliger Anwendung ein Konzentrationstest gewählt werden, bei dem ein Übungseffekt weitgehend ausgeschlossen werden kann. Es wäre auch möglich, mittels einer Kontrollgruppe, den Übungseffekt zu ermitteln und somit das Problem zu lösen.

Während der Durchführung der vorliegenden Studie war auffallend, dass trotz der Mühe, die zur Bearbeitung dieses Tests nötig war, alle Patienten im Untersuchungsverlauf motiviert waren, diesen Test gut zu bearbeiten und dabei einen gewissen Ehrgeiz entwickelten. Häufig fragten Probanden nach, ob sie ihre erbrachte Testleistung verbessern konnten oder kamen mit der Bitte, den Testbogen für Übungszwecke ausgehändigt zu bekommen. Da sich die Testleistungen tatsächlich bei jeder Bearbeitung verbesserten, erlebten die Patienten dies als Bestätigung ihres Selbstwerts. Trotz der wiederholten Lebenserfahrung des Versagens, in einer von Leistung geprägten Gesellschaft, konnten sie durch diesen Test ihre Leistungsfähigkeit zeigen, daran arbeiten und diese noch verbessern. Aus dieser Beobachtung wird deutlich, dass hier ein Ratinginstrument eingesetzt wurde, das die Patienten motivierte, positiv förderte und bestätigte, was möglicherweise den Behandlungsverlauf auf eine gute Art und Weise beeinflusst hat.

4.6 Methadonplasmaspiegel während der Entgiftung

Bei der Untersuchung der Plasmaproben bestätigte sich die von Foster et al. [2000] und Eap et al. [2000] beschriebene große interindividuelle Variabilität

der Plasmakonzentrationen von Methadon. So zeigten Foster et al. [2000] bei achtzehn Patienten im Substitutionsprogramm eine 4- bis 6-fache interindividuelle Variabilität in den Plasmakonzentrationen von (*R*)- und (*S*)-Methadon. Eap et al., [1998] wiesen in ihrer Studie eine unterschiedlich hohe Variabilität für (*R*)-Methadon bei Patienten eines Substitutionsprogrammes nach, die teilweise eine Begleitmedikation erhielten. Bei Patienten ohne Begleitmedikation variierten die Konzentrationen von (*R*)-Methadon um das 17-fache, bei Patienten mit zusätzlicher Begleitmedikation um das 41-fache.

Eine mögliche Ursache der hohen interindividuellen Variabilität von Methadon besteht in der Metabolisierung, die genauer betrachtet werden sollte. Verschiedene Studien zeigen, dass die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 beim Metabolismus von Methadon beteiligt sind [Eap et al., 2002]. Das CYP3A4 spielt hierbei wohl eine größere Rolle im Vergleich zum CYP2D6. Neben diesen Enzymen des Cytochrom P450 wird im Weiteren die Beteiligung von CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 diskutiert [Eap et al., 2002]. Da neben Methadon auch zahlreiche andere Arzneistoffe über verschiedene Isoenzyme des Cytochrom P450-Systems metabolisiert werden, kann eine mögliche Interaktion nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser Beobachtung sollte die zu verabreichende Methadondosis der gegebenen Begleitmedikation angepasst werden. Beispielsweise erniedrigt die gleichzeitige Gabe des Proteasen-Inhibitors Ritonavir die Plasmakonzentrationen und die Opioid-Wirkung von Methadon [Shelton et al., 2004; Gerber et al., 2001; Geletko und Erickson, 2000; Beauverie et al., 1998]. Aufgrund der durch Ritonavir ausgelösten Induktion des CYP3A4, wird Methadon schneller abgebaut, was diese Beobachtung erklärt. Gerber et al. [2001] diskutieren eine zusätzliche Induktion von CYP2C19 und CYP2B6 als Ursache der erhöhten Metabolisierungsrate von (*S*)-Methadon im Vergleich zu (*R*)-Methadon. Mögliche Inhibitoren oder Induktoren des Isoenzym CYP2D6 und dessen Genotyps sind ebenso in Betracht zu ziehen [Eap et al., 2001]. Von Begré et al. [2002] wurde die Auswirkung einer Dauergabe von Paroxetin bei Patienten im Substitutionsprogramm untersucht. Paroxetin ist ein starker Inhibitor von CYP2D6 [Greenblatt et al., 1999] und verursachte erhöhte Plasma-

konzentrationen von (*R*)-Methadon bei der Gruppe der „Extensive Metabolizer“, jedoch nicht bei den „Poor Metabolizern“. In dieser Studie konnte die wichtige Funktion des CYP2D6 bei der Metabolisierung von Methadon bestätigt werden, und die Annahme einer stereoselektiven Metabolisierung wurde unterstrichen. Für das CYP2D6 liegt offenbar eine Stereoselektivität der Metabolisierung bezüglich des (*R*)-Methadons vor. Eine unterschiedlich starke Metabolisierung von (*R*)- und (*S*)-Methadon bei gleichzeitiger Gabe von Fluoxetin, wurde schon von Eap et al. nachgewiesen [Eap et al., 1997]. Fluoxetin ist ein CYP2D6 Inhibitor [Greenblatt et al., 1999] und es ergaben sich in dieser Studie ebenfalls erhöhte Plasmakonzentrationen von (*R*)-Methadon im Vergleich zu (*S*)-Methadon.

4.6.1 Die Wirkung von Doxepin in der Begleitmedikation

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie war bemerkenswert, dass trotz der großen interindividuellen Variabilität der Plasmakonzentrationen beider Methadon-Enantiomere, ein deutlich sichtbarer Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen der Patientengruppe mit oder ohne Doxepin in der Begleitmedikation zu beobachten war.

Doxepin, ein trizyklisches Antidepressivum, wird aufgrund seiner antidepressiven, anxiolytischen und sedierenden Eigenschaften eingesetzt [Pinder et al., 1977]. Die Einflussnahme der einzelnen Isoenzyme des Cytochrom P450-Systems auf den Metabolismus von Doxepin konnte noch nicht eindeutig beschrieben werden. Eine mögliche Beteiligung von CYP1A2 und CYP3A4 an der Demethylierungsreaktion von Doxepin zeigten Haritos et al. an einer in vitro Studie [Haritos et al., 2000]. Gegensätzlich hierzu schlossen Härtter et al. den Einfluss von CYP3A4 an der Demethylierungsreaktion aus [Härtter et al., 2002]. Im Weiteren konnten sie einen großen Einfluss von CYP2C19 auf die Demethylierung von Doxepin nachweisen. Die Autoren Kirchheiner et al. beschreiben in einer in vivo Studie ebenso die hohe Beteiligung von CYP2C19 [Kirchheiner et

al., 2002] und den starken Einfluss von CYP2C9 und CYP2D6 am Metabolismus von Doxepin.

Die vorliegende Studie bestätigt bezüglich der Stereoselektivität des Methadon-Metabolismus die Ergebnisse anderer Autoren [Begré et al., 2002; Eap et al. 2001; Foster et al., 2000; Eap et al., 1997]. Betrachtet man dies zusammenfassend, ist festzustellen, dass die Hemmung der Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 durch Doxepin für die erhöhten Plasmakonzentrationen von (*S*)-Methadon mitverantwortlich sein dürfte. Diesen Enzymen ist folglich beim Metabolismus von (*R*)-Methadon eine untergeordnete Rolle zuzuschreiben. Bei gleichzeitiger Begleitmedikation von Doxepin bleibt der Abbau von (*R*)-Methadon im Gegensatz zu (*S*)-Methadon nach den hier vorliegenden Daten unbeeinflusst. Da das unwirksame Enantiomer von der Begleitmedikation mit Doxepin beeinflusst wird, hat die Verabreichung dieses Antidepressivums keine klinische Relevanz hinsichtlich der Wirkung von Methadon.

4.7 Ausblick

Die Frage, die sich weiterhin stellt, ist, inwiefern sich insgesamt niedrigere Plasmakonzentrationen oder ein schnellerer Abfall der Plasmaspiegel auf die Entzugssymptomatik und das Craving auswirken. Aufgrund von Therapieabbrüchen war es nicht möglich von allen Probanden beide Messpunkte im Steady State zu erfassen. Die hieraus resultierende kleine Teilstichprobe konnte aufgrund ihrer Größe nicht in zwei Patientengruppen aufgeteilt werden, um dieser Frage nachgehen zu können. Mittels weiterer Studien mit größeren Fallzahlen könnten die Patienten mit hohen Methadonplasmaspiegeln und die mit niedrigeren Plasmaspiegeln bezüglich der Entzugssymptomatik und des Craving, sowie der Befindlichkeit und Konzentrationsfähigkeit verglichen werden. Das Studiendesign, das sich in der vorliegenden Studie bewährt hat, könnte mit kleinen Einschränkungen hierfür weiterverwendet werden (siehe 4.1, 4.4.2 und 4.5).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den (*R*)- und (*S*)-Methadonkonzentrationen

nen und der Entzugssymptomatik, dem Craving, der Befindlichkeit und der Konzentrationsfähigkeit beobachtet wurde. Wie eine optimale Detoxifikationsbehandlung hinsichtlich der Dosisreduktion von Methadon und der optimalen medizinisch-psychologischen Betreuung der Opiatabhängigen während dieser Zeitspanne aussehen sollte, bleibt eine wichtige Frage. Durch ein therapeutisches Drug Monitoring, wie es in dieser Studie durchgeführt wurde, könnte die Methadondosierung den auftretenden Einflüssen der Begleitmedikation und der individuellen Stoffwechsellage der Patienten angeglichen werden. Mittels der genannten Ratinginstrumente können Patienten erkannt werden, welche besonders gefährdet sind die Entgiftungsbehandlung vorzeitig abubrechen. Mit diesen Maßnahmen ließe sich die Behandlung optimal auf die jeweiligen Patienten einstellen, um bei einigen mit eventuell kürzeren, bei anderen mit längeren Entgiftungen eine höhere Haltequote und damit mehr erfolgreich abgeschlossene Behandlungen zu erzielen.

5 Zusammenfassung

Die Methadon-Substitutionsbehandlung ist die weltweit am häufigsten angewandte Therapieform bei Heroinabhängigen. Obwohl nur das (*R*)-Enantiomer therapeutisch wirksam ist, wird Methadon vorwiegend als Racemat eingesetzt. Bei der Detoxifikationsbehandlung mit Methadon („warmer Entzug“) wird die Dosisanpassung zur Erreichung optimaler Methadonplasmaspiegel durch einer Reihe von Faktoren erschwert: Die komplexe Metabolisierung über das Cytochrom P450-System, die genetischen Unterschiede der einzelnen Patienten, die individuellen Begleitmedikationen und das unterschiedliche Ausmaß des vorherigen Drogenkonsums. In der vorliegenden Studie wurden die (*R*)- und (*S*)-Methadonplasmaspiegel gemessen, und vier Ratinginstrumente erfassten parallel dazu Entzugssymptomatik, das Craving, die Befindlichkeit und die Konzentrationsfähigkeit während der stationären Entgiftungsbehandlung von Opiatabhängigen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse ließ sich kein sichtbarer Zusammenhang zwischen den Methadonplasmakonzentrationen und der Entzugssymptomatik, dem Craving, der Befindlichkeit oder der Konzentrationsleistung nachweisen. Bestätigt wurden die große interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen von Methadon und die Stereoselektivität des Methadon-Metabolismus. Es konnte gezeigt werden, dass die enantioselektive Bestimmung der Methadonplasmaspiegel notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können, da das (*R*)-Methadon das aktive Enantiomer darstellt und das Verhältnis (*R*)/(*S*)-Methadon individuell von etwa 25/75 bis 75/25 schwanken kann.

Häufig auftretende Entzugssymptome wie z.B. „Innere Unruhe“, „Schwitzen“, „Motorische Unruhe“ oder „Schlafstörungen“ konnten in dieser Studie bestätigt werden. Die verwendete Entzugscheckliste eignet sich gut, um besonders belastete Patienten „herauszufiltern“, die dann adäquat behandelt werden können. Die Ratinginstrumente für das Craving und die Befindlichkeit eignen sich ebenfalls gut, um überdurchschnittlich gefährdete Patienten zu erkennen oder

um in Studien Patientengruppen zu vergleichen. Im Weiteren war im zeitlichen Verlauf ein deutlicher Unterschied zwischen dem Craving am Tag und in der Nacht zu beobachten. Das nächtliche Craving dürfte aufgrund der dann seltener stattfindenden „Drogengespräche“, mangelnder Patientencompliance und des Schlafes reduziert aufgetreten sein. Die Befindlichkeit der Patienten ergab in drei Skalen („Gute-Schlechte Stimmung“, Ruhe-Unruhe“ und „Frustrationstoleranz“) eine breite Streuung. Die „Wachheit-Müdigkeit“ Skala zeigte im Verlauf einen zunehmend „müden, schläfrigen und schlappen“ Zustand an, was sich mit der untersuchten „Schlafqualität“ deckte. Dieser, meist lang andauernde, Befindlichkeitszustand („Hypersensibilisierung gegenüber Reizen von außen“) sollte während der Entgiftungsbehandlung mit besonderem Augenmerk erfasst werden und mit empathischem Handeln vom Stationsteam aufgefangen werden.

Die Auswertung der Plasmaspiegel unter Berücksichtigung der Begleitmedikation ergab einen signifikanten Unterschied im Verlauf der Entgiftung zwischen einer Patientengruppe mit und einer Gruppe ohne Doxepingabe. Eine Hemmung der Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 durch Doxepin dürfte für die erhöhte Konzentration von (*S*)-Methadon eine Rolle spielen. Diesen Enzymen ist folglich beim Metabolismus von (*R*)-Methadon eine untergeordnete Rolle zuzuschreiben. Aufgrund der vorliegenden Daten bleibt so bei gleichzeitiger Gabe von Doxepin der Abbau von (*R*)-Methadon im Gegensatz zu (*S*)-Methadon unbeeinflusst. Letzte Gewissheit könnten in vivo Studien an genotypisierten Probanden unter strenger Kontrolle der Begleitmedikation erbringen. Durch ein therapeutisches Drug Monitoring, wie es in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde, könnte die Methadondosierung den Einflüssen der Begleitmedikation und der individuellen Stoffwechsellage der Patienten angeglichen werden. Dadurch ließe sich die Behandlung optimal auf die einzelnen Patienten einstellen, um bei einigen mit kürzeren, bei anderen mit längeren Entgiftungen eine höhere Haltequote und damit mehr erfolgreich abgeschlossene Behandlungen erzielen zu können.

6 Abbildungen

Abbildung 35: Craving-Fragebogen

➔ **Craving-Scala** DA Diessner (UKT, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Stat. A6)

Tag _____ Datum: _____

Morgens (_____ Uhr)

1.	Wie stark war während der letzten Nacht Ihr Verlangen nach Drogen (der Wunsch nach Drogen während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz) im Durchschnitt ?	0 _____ 10 nicht vorhanden sehr stark
2.	Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb der letzten Nacht zurück, als das Verlangen nach Drogen am stärksten war. Wie stark war dieses Verlangen?	0 _____ 10 nicht vorhanden sehr stark
3.	Wie stark waren während der letzten Nacht Ihre Abbruchgedanken (der Wunsch die Entgiftung vorzeitig abzubrechen) im Durchschnitt ?	0 _____ 10 nicht vorhanden sehr stark
4.	Wie häufig hatten Sie während der letzten Nacht Verlangen nach Drogen (den Wunsch nach Drogen während der Zeit ihrer jetzigen Abstinenz)? (Bitte mit Kreuzen zum jeweiligen Zeitpunkt markieren)	_____
		22Uhr 23Uhr 0Uhr 1Uhr 2Uhr 3Uhr 4Uhr 5Uhr 6Uhr 7Uhr 8Uhr 9Uhr

Abends (_____ Uhr)

1.	Wie stark war während des letzten Tages Ihr Verlangen nach Drogen (der Wunsch nach Drogen während der Zeit Ihrer jetzigen Abstinenz) im Durchschnitt ?	0 _____ 10 nicht vorhanden sehr stark
2.	Denken Sie bitte einmal an den Moment innerhalb des letzten Tages zurück, als das Verlangen nach Drogen am stärksten war. Wie stark war dieses Verlangen?	0 _____ 10 nicht vorhanden sehr stark
3.	Wie stark waren während des letzten Tages Ihre Abbruchgedanken (der Wunsch die Entgiftung vorzeitig abzubrechen) im Durchschnitt ?	0 _____ 10 nicht vorhanden sehr stark
4.	Wie häufig hatten Sie während des letzten Tages Verlangen nach Drogen (den Wunsch nach Drogen während der Zeit ihrer jetzigen Abstinenz)? (Bitte mit Kreuzen zum jeweiligen Zeitpunkt markieren)	_____
		9Uhr 10Uhr 11Uhr 12Uhr 13Uhr 14Uhr 15Uhr 16Uhr 17Uhr 18Uhr 19Uhr 20Uhr 21Uhr 22Uhr

Abbildung 36: Entzugssymptome-Fragebogen

➔ Entzugssymptome		DA Diessner (UKT, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Stat. A6)				
Untersuchungsdatum:	____.____.2001	Puls: ____/min	0	1	2	3
Untersuchungszeit:	____ Uhr	Blutdruck:	=nicht vor- handen	=wenig	=mittel	=stark
Untersuchungstag:	____ Tag	____/____				
1.1	Schwitzen					
1.2	Tränen- oder Nasenfluss					
1.3	Gänsehaut					
1.4	Hitze- und Kältegefühl					
1.5	Gliederschmerzen					
1.6	Muskelzuckungen					
1.7	Tremor					
1.8	Muskelverspannungen					
1.9	Rückenschmerzen					
1.10	Gähnen					
1.11	Psychomotorische Unruhe					
1.12	Herzklopfen					
2.1	Durchfall					
2.2	Bauchkrämpfe					
2.3	Schwindelgefühl					
2.4	Erbrechen					
2.5	Appetitlosigkeit					
2.6	Schwächegefühl					
2.7	Heißhunger					
3.1	Epileptischer Anfall					
3.2	Wahnideen					
3.3	Halluzinationen					
4.1	Dysphorie, Reizbarkeit					
4.2	Angst					
4.3	Innere Unruhe					
5.1	Schlafstörungen					
5.2	Alpträume					
5.3	Tagesmüdigkeit					
6.1	Kopfschmerzen					
7.1	Sonstiges Beschwerden:					

Abbildung 37: Befindlichkeits-Fragebogen

➔ **Befindlichkeitstagebuch** DA Diessner (UKT, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Stat. A6)

Tag: _____
 Datum: _____ Uhrzeit: _____

Bitte kreuzen Sie auf der Skala unterhalb des Kästchens an. Die Endpunkte bedeuten: **Endpunkt 1**="überhaupt nicht", **Endpunkt 5**="sehr"

Wie fühle ich mich heute?

aktiv tatkraftig	geschäftig eifrig	verletzbar verwundbar	erregbar empfindlich
1---2---3---4---5		1---2---3---4---5	

verärgert ungehalten	gereizt ärgerlich	deprimiert trübsinnig	betrübt bedrückt
1---2---3---4---5		1---2---3---4---5	

unbesorgt sorgenfrei	unbekümmert unbeschwert	nervös kribbelig	zerrfahren zappelig
1---2---3---4---5		1---2---3---4---5	

energielos schwerfällig	träge lahm	aufmerksam ruhig	konzentriert ausdauernd
1---2---3---4---5		1---2---3---4---5	

Wie gut und wie viele Stunden habe ich in den letzten 24 h geschlafen?

_____ Stunden

- Ⓐ sehr gut
- Ⓑ gut
- Ⓒ mässig
- Ⓓ schlecht
- Ⓔ sehr schlecht

Abbildung 38: Konzentrationstest

Konzentrationstest DA Diessner (UKT, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Stat. A6)	
Name: _____	
Vorname: _____	
Datum: _____	
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34

Abbildung 39: Patientenmerkblatt, Seite 1

Patientenmerkblatt zur Studie:

Durchführung eines Monitorings der Konzentration von (R)-Methadon im Serum während der Entgiftungsbehandlung: Besteht ein Zusammenhang zu Entzugserscheinungen, Suchtdruck oder Abbruch der Entgiftungstherapie? Die klinische Studie wird von Frau Dr. I. Gaertner und Herrn Diessner an der UKPP, Tübingen durchgeführt.

Warum?

Sie sind auf die Entgiftungsstation A6 aufgenommen worden, weil Sie eine Entgiftung von Opiaten wünschen und nach Rücksprache mit Ihrem Arzt unabhängig von dieser Studie übereingekommen sind, dass die optimale Entgiftungsbehandlung gestützt durch Methadon erfolgen sollte. Wir wissen, dass die Methadonkonzentrationen bei gleicher Dosis zwischen den einzelnen Individuen sehr stark schwanken können. Nach einem festen Therapieschema werden Sie auf unserer Station in den nächsten 3 Wochen völlig entgiftet. Hierbei erfolgt die Entgiftung unter Zuhilfenahme des Opiates Methadon, welches Ihnen die Entzugserscheinungen erleichtern soll. Wir möchten nun zu Beginn der Behandlung (nur wenn Sie bereits zuvor Methadon eingenommen haben) und zu zwei weiteren Zeitpunkten unter der Therapie im Serum die Konzentrationen der wirksamen Form des Methadons (R-Methadon), messen. Möglicherweise kann man aus den Serumkonzentrationen im Gehirn Rückschlüsse auf den Effekt der Medikation ziehen, den Sie in der Entgiftungsphase erleben. Parallel sollen die Entzugserscheinungen in Ihrem persönlichen Fall genau dokumentieren werden und später mit den ermittelten Konzentration in Beziehung gesetzt werden. Wir vermuten, dass Patienten mit sehr niedrigen Konzentrationen ein größeres Risiko tragen, aus der Therapie frühzeitig auszusteigen, d.h. die Behandlung erfolglos abbrechen, um erneut rückfällig zu werden.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Sollten Sie einwilligen, an dieser Studie teilzunehmen, werden Sie zu 4 bis 8 verschiedenen Zeitpunkten zusammen mit Herrn Diessner (einem Medizinstudenten, der über die Untersuchung, die hier durchgeführt wird, seine Dissertation anfertigt) zu Ihrem Entzugserleben und Ihrem psychischen Befinden befragt. Zu maximal drei Zeitpunkten (einmal bei Aufnahme und zweimal während der Entgiftung) wird durch eine Venenpunktion in der Ellenbeuge 10 ml Blut gewonnen werden. Aus diesem Blut kann man die Konzentration von (R)-Methadon bestimmen.

Risiken:

Durch die Gespräche mit Herrn Diessner und die Erhebung der Fragebögen werden Sie maximal 30 bis 40 Minuten Zeit benötigen. Das bedeutet, dass Sie im Rahmen der Studie zu 4 bis 8 Zeitpunkten diese Zeit aufbringen müssten. Durch die Blutabnahmen sind Sie den Risiken einer Venenpunktion ausgesetzt. Dies bedeutet, dass durch die Verletzung der Venenwand ein Bluterguss in der Nähe der Vene auftreten kann. Außerdem kann sich die Vene entzünden, wobei auch Erreger beteiligt sein können. Man spricht dann von einer Thrombophlebitis und möglicherweise einer Thrombose im Bereich der Ellenbeugenvene. Im allgemeinen klingen solche Entzündungen ohne Komplikationen ab. Schmerzen, vor allen Dingen Druckschmerzhaftigkeit und Verhärtungen, können aber noch über einige Tage, Verhärtungen sogar über Wochen, bestehen bleiben.

Nutzen:

Durch die Teilnahme an dieser freiwilligen Studie haben Sie vermutlich direkt keinen persönlichen Nutzen während dieser Entgiftungsbehandlung. Die Untersuchungen des Serums werden nämlich voraussichtlich erst nach Ende Ihrer Entgiftungstherapie zusammen mit den anderen Proben anderer Patienten durchgeführt werden. Es ist anzunehmen, dass Sie, wenn Sie zu einem späteren Zeitpunkt nochmals in unsere Behandlung kommen, wir aber die Behandlung mit Methadon vielleicht gestützt durch die Serumkonzentrationen, die jetzt ermittelt werden könnten, optimieren könnten.

Abbildung 40: Patientenmerkblatt, Seite 2

Der Datenschutz:

Alle von Ihnen erhobenen Daten werden in anonymisierter Form aufbewahrt. Nur dem Studienleiter ist es möglich, sowohl die Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmung als auch der psychopathologischen Fragebogenerhebung mit Ihrem persönlichen Daten über einen Code zur Deckung zu bringen. Wir garantieren Ihnen, dass alle während der Studie erstellten Aufzeichnungen und gewonnenen Ergebnisse gemäß der geltenden Datenschutzrichtlinien vertraulich behandelt werden.

Versicherungsschutz:

Aufgrund der Risiken, die durch eine Blutabnahme entsteht, und die wir als vergleichbar gering einschätzen, haben wir davon Abstand genommen, für die Teilnahme an dieser Studie eine Versicherung abzuschließen. Dies bedeutet, dass Sie nicht durch eine ausgesprochene Probandenversicherung im Rahmen einer klinischen Studie gegenüber den Nachteilen der Blutabnahme geschützt sind.

Ihre Rechte:

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist in jeder Hinsicht freiwillig. Sie haben jederzeit das Recht, Ihre Einwilligung mündlich und formlos zu widerrufen. Der Abbruch der Teilnahme an dieser Studie ist kein Grund, Ihnen bezüglich Ihrer Behandlung hier Nachteile entstehen zu lassen. Auch ist hier ein entscheidender Unterschied zu den anderen Regeln und Vertragsbedingungen der stationären Therapie auf der A6 zu sehen. Ein Abbruch der Studie bedeutet keinerlei disziplinarische Maßnahmen. Weiterhin werden Sie optimal ärztlich und pflegerisch versorgt werden und wir werden uns in allen Punkten unverändert mit Ihren Belangen auseinandersetzen.

Abbildung 41: Einverständniserklärung des Patienten, Seite 3

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG DES PATIENTEN ZUR TEILNAHME AN DER STUDIE

Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten:

Begleituntersuchung zur Frage der Zusammenhänge der Konzentration von (R)-Methadon im Serum und dem Auftreten von Entzugserscheinungen bzw. Craving. Die klinische Studie wird von Frau Dr. I. Gaertner und Herrn Diessner an der UKPP, Tübingen durchgeführt.

Patient:

Name:

Geburtsdatum:

Patientencode:

Ich bin durch Herrn/Frau _____ über das Wesen, das Ziel und die Bedeutung der o.g. Begleitstudie ausführlich und verständlich aufgeklärt worden und mir sind die zu erwartenden Risiken bekannt. Ich habe eine schriftliche Information erhalten und habe diese gelesen. Ich hatte Gelegenheit, meine Fragen zu stellen, und auch Zeit, meine Entscheidung über die Teilnahme an der Studie in Ruhe zu treffen. Ich stimme einer Teilnahme an der Studie zu und weiß, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig ist, und dass ich jederzeit ohne Angaben von Gründen die Einwilligung zur Prüfung zurückziehen kann, ohne dass sich dadurch das Verhältnis zwischen mir und meinem Arzt verändert oder mir Nachteile für zukünftige Behandlungen entstehen. Eine Kopie der schriftlichen Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Datenschutzerklärung:

Ich weiß, dass die während der Studie gewonnenen Daten dem Datenschutzgesetz unterliegen, bin aber damit einverstanden, dass die Daten in anonymisierter Form veröffentlicht werden. Daten, die meine Identität betreffen, werden streng vertraulich behandelt, während alle während der Studie erhobenen Daten nur mittels meiner Initialen und meiner Patientennummer gekennzeichnet sind.

Ich bin ebenfalls damit einverstanden, dass denen der Schweigepflicht unterliegenden Mitarbeitern dieser Studie eingeräumt wird, auch Kenntnis meiner persönlichen Daten zu nehmen. Dieses gilt auch für Mitarbeiter von Gesundheitsbehörden zum Zwecke der Qualitätskontrolle. Diesen Personen gegenüber entbinde ich den behandelnden Arzt von der Schweigepflicht.

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des behandelnden Arztes

Datum

7 Tabellen

Tabelle 5: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Symptome)

Rangkorrelationskoeffizient zwischen der Differenz der Entzugssymptome und dem Quotienten der (R)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State und dem Quotienten der (S)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State mit 95%-Konfidenzintervalle. (Grafische Darstellung des Spearman Rho mit dem Quotienten der (R)-Methadonkonzentrationen siehe Seite 38)

Entzugssymptome	Spearman Rho zwischen der Differenz der Entzugssymptome und dem Quotient der (R)-Methadon- konzentration mit 95%- Konfidenzintervalle		Spearman Rho zwischen der Differenz der Entzugssymptome und dem Quotient der (S)-Methadon- konzentration mit 95%- Konfidenzintervalle	
Heißhunger	0,53	0,10 bis 0,79	-0,26	-0,64 bis 0,22
Tremor	0,46	0,01 bis 0,76	0,66	0,30 bis 0,86
Schlafstörungen	-0,42	-0,73 bis 0,04	-0,28	-0,65 bis 0,20
Schwitzen	-0,36	-0,70 bis 0,12	-0,31	-0,67 bis 0,17
Innere Unruhe	-0,34	-0,69 bis 0,13	-0,24	-0,63 bis 0,24
Schwächegefühl	-0,31	-0,67 bis 0,17	0,35	-0,12 bis 0,70
Schwindelgefühl	0,28	-0,20 bis 0,65	0,58	0,17 bis 0,82
Gähnen	-0,25	-0,63 bis 0,23	-0,02	-0,47 bis 0,44
Dysphorie	-0,24	0,62 bis 0,24	-0,38	-0,71 bis 0,08
Herzklopfen	0,23	-0,25 bis 0,62	-0,02	-0,47 bis 0,44
Wahnideen	-0,21	-0,61 bis 0,27	-0,09	-0,53 bis 0,38
Tränenfluss	-0,21	-0,60 bis 0,27	0,02	-0,44 bis 0,47
Gänsehaut	-0,21	-0,60 bis 0,27	-0,02	-0,47 bis 0,43
Bauchkrämpfe	-0,20	-0,60 bis 0,28	0,31	-0,17 bis 0,67
Tagesmüdigkeit	-0,18	-0,59 bis 0,30	-0,12	-0,54 bis 0,36
Motorische Unruhe	0,18	-0,30 bis 0,59	0,25	-0,23 bis 0,63
Gliederschmerzen	-0,16	-0,57 bis 0,32	0,28	-0,20 bis 0,65

Entzugssymptome	Spearman Rho zwischen der Differenz der Entzugssymptome und dem Quotient der (R)-Methadon- konzentration mit 95%- Konfidenzintervalle		Spearman Rho zwischen der Differenz der Entzugssymptome und dem Quotient der (S)-Methadon- konzentration mit 95%- Konfidenzintervalle	
Muskelzuckungen	0,16	-0,32 bis 0,57	0,72	0,39 bis 0,88
Kopfschmerzen	-0,15	-0,57 bis 0,32	0,48	0,03 bis 0,77
Rückenschmerzen	-0,13	-0,55 bis 0,34	0,34	-0,14 bis 0,69
Halluzinationen	0,12	-0,35 bis 0,55	0,31	-0,17 bis 0,67
Alpträume	0,10	-0,37 bis 0,53	0,10	-0,37 bis 0,53
Appetitlosigkeit	0,09	-0,38 bis 0,53	0,40	-0,07 bis 0,72
Hitze- oder Kältegefühl	0,05	-0,42 bis 0,49	0,21	-0,27 bis 0,61
Angst	-0,04	-0,48 bis 0,42	0,19	-0,28 bis 0,60
Durchfall	0,04	-0,42 bis 0,48	0,31	-0,17 bis 0,67
Muskelverspannungen	-0,02	-0,47 bis 0,44	0,61	0,22 bis 0,83
Epileptischer Anfall	0,00	-0,45 bis 0,45		-
Erbrechen	0,00	-0,45 bis 0,45		-

Tabelle 6: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Craving)

Rangkorrelationskoeffizient zwischen der Differenz des Craving mit dem Quotienten der (R)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State und dem Quotienten der (S)-Methadonkonzentration des 1. und 2. Messpunkts im Steady State mit 95%-Konfidenzintervalle.

	Spearman Rho zwischen der Differenz des Craving und dem Quotient der (R)-Methadon- konzentration mit 95%- Konfidenzintervalle		Spearman Rho zwischen der Differenz des Craving und dem Quotient der (S)-Methadon- konzentration mit 95%- Konfidenzintervalle	
Craving (insgesamt) Tag	-0,18	-0,58 bis 0,30	-0,28	-0,65 bis 0,20
Craving (insgesamt) Nacht	-0,19	-0,59 bis 0,29	-0,30	-0,66 bis 0,18
Craving (Maximum) Tag	-0,14	-0,56 bis 0,34	-0,21	-0,61 bis 0,27
Craving (Maximum) Nacht	-0,06	-0,50 bis 0,40	-0,17	-0,58 bis 0,31
Abbruchgedanken Tag	-0,30	-0,67 bis 0,17	-0,30	-0,66 bis 0,18
Abbruchgedanken Nacht	0,05	-0,41 bis 0,50	0,03	-0,43 bis 0,48
Craving (Häufigkeit) Tag	-0,18	-0,58 bis 0,30	-0,16	-0,57 bis 0,32
Craving (Häufigkeit) Nacht	-0,13	-0,55 bis 0,35	-0,36	-0,70 bis 0,11

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Drogentoten in den alten Bundesländern.....	2
Abbildung 2: Übersicht wichtiger Cytochrome im menschlichen Organismus ...	5
Abbildung 3: Metabolisierungsschema von Methadon	7
Abbildung 4: Reduktion der Methadondosis im Zeitverlauf.....	15
Abbildung 5: Bildung eines Steady State.....	16
Abbildung 6: Craving-Fragebogen für den Abend.....	19
Abbildung 7: HPLC-Chromatogramm	27
Abbildung 8: Häufigkeit der Entzugssymptome in Patiententagen.....	30
Abbildung 9: Differenz der Ausprägungen der Entzugssymptome.....	33
Abbildung 10: Entzugssymptom Muskelverspannungen.....	34
Abbildung 11: Entzugssymptom Schwächegefühl	34
Abbildung 12: Entzugssymptom Schwitzen.....	35
Abbildung 13: Entzugssymptom Dysphorie.....	35
Abbildung 14: Entzugssymptom Heißhunger.....	36
Abbildung 15: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.....	38
Abbildung 16: Entzugssymptom Heißhunger zu (R)-Methadon.....	39
Abbildung 17: Entzugssymptom Tremor zu (R)-Methadon.....	39
Abbildung 18: Entzugssymptom Muskelverspannungen zu (R)-Methadon.....	40
Abbildung 19: Entzugssymptom Schwitzen zu (R)-Methadon.....	40
Abbildung 20: Entzugssymptom Schwächegefühl zu (R)-Methadon.....	41
Abbildung 21: Entzugssymptom Gänsehaut zu (R)-Methadon.....	41
Abbildung 22: Craving am Tag im zeitlichen Verlauf.....	44
Abbildung 23: Craving in der Nacht im zeitlichen Verlauf.....	45
Abbildung 24: Craving (Häufigkeit des Auftretens).....	46
Abbildung 25: Craving zwischen den Messpunkten.....	47
Abbildung 26: Befindlichkeit zwischen den Messpunkten.....	51
Abbildung 27: Befindlichkeit der bipolaren Skalen im Gesamten	52
Abbildung 28: Befindlichkeit (Frustrationstoleranz).....	53

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	93
---------------------------------------	----

Abbildung 29: Befindlichkeit (bipolare Skalen) zu (R)-Methadon	54
Abbildung 30: Befindlichkeit (Frustrationstoleranz) zu (R)-Methadon.....	54
Abbildung 31: Schlaf in Stunden.....	56
Abbildung 32: Testwerte des b2-Konzentrationstests.....	57
Abbildung 33: Tatsächliche Methadondosierung aller Patienten.....	58
Abbildung 34: Entwicklung des (R)/(S)-Methadonkoeffizienten.....	61
Abbildung 35: Craving-Fragebogen.....	82
Abbildung 36: Entzugssymptome-Fragebogen.....	83
Abbildung 37: Befindlichkeits-Fragebogen.....	84
Abbildung 38: Konzentrationstest.....	85
Abbildung 39: Patientenmerkblatt, Seite 1.....	86
Abbildung 40: Patientenmerkblatt, Seite 2.....	87
Abbildung 41: Einverständniserklärung des Patienten, Seite 3.....	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendesign (Flussdiagramm).....	17
Tabelle 2: Befindlichkeitstest (Items).....	21
Tabelle 3: Tabellarische Darstellung des Analysensystems.....	26
Tabelle 4: Ergebnisse der (R)- und (S)-Methadon-Plasmakonzentrationen.....	59
Tabelle 5: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Symptome).....	89
Tabelle 6: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Craving).....	91

9 Literaturverzeichnis

Anngard E, Gunne LM, Holmstrand J, McMahon RE, Sandberg CG, Sullivan HR. Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 17: 285-266.

Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS.* 1998; 12: 2510-2511.

Begre S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Golay KP, Kosel M, Baumann P, Eap CB. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 211-215.

Behrendt K, Bonorden-Kleij K, Krausz M, Degkwitz P, Kellermann B. Niedrigschwelliger Drogenentzug – Konzepte, Erfahrungen, Konsequenzen. *Deutsches Ärzteblatt.* 1993; 90: 147-151.

Berth H, Balck F. *Psychologische Tests für Mediziner. 120 Tests verstehen und anwenden.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. 2003; 34-35.

Bischoff R, Simm M, Zell RA. Suchtforschung auf neuen Wegen. Sucht in Deutschland, das wichtigste in Zahlen. Herausgeber: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Referat Öffentlichkeitsarbeit 53170 Bonn. 2004; 24-31

Bonorden-Kleij K, Behrendt K, Degkwitz P, Krausz M. Vom Abstinenzparadigma zur praktischen Gesundheitsvorsorge – die Bedeutung des niedrigschwelligen Entzugs im Drogenhilfesystem, Teil 1. *Krankenhauspsychiatrie.* 1993a; 4:128-130.

Bonorden-Kleij K, Behrendt K, Degkwitz P, Krausz M. Vom Abstinenzparadigma zur praktischen Gesundheitsvorsorge – die Bedeutung des niedrigschwelligen Entzugs im Drogenhilfesystem, Teil 2. *Krankenhauspsychiatrie.* 1993b; 4:175-179.

Boulton DW, Arnoud P, Devane CL. A single dose of methadone inhibits cytochrome P-4503A activity in healthy volunteers as assessed by the urinary cortisol ratio. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51: 350-354.

Boulton DW, Arnoud P, Devane DL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after single oral dose of racemate. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70: 48-57.

Brandt J, Behrendt K, Wyszomirski D, Pueschel K. Zur qualifizierten Entgiftung Hamburger Drogenabhängiger: Situation in einem peripher gelegenen Krankenhaus. Vergleich mit einem Zentral gelegenen Krankenhaus. *Sucht*. 1999; 45: 117-119.

Deutsch F. Remifentanyl versus Ketamin zur Analgesie bei kurzen Narkosen. Vergleich zweier Narkoseverfahren bei kurzen gynäkologischen Eingriffen hinsichtlich Anwendbarkeit, postnarkotischer Erholung und Akzeptanz. 2000. Dissertation im Fachbereich Medizin, Humboldt-Universität, Berlin.

Dedner C. Prädiktoren für den Behandlungsverlauf opiatabhängiger Patienten in der niedrighwelligen stationären Entgiftungsbehandlung. 2002. Dissertation im Fachbereich Medizin, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen.

Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin-) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA*. 1965; 193: 646-650.

Dole VP, Nyswander ME. Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *N Y State J Med*. 1966; 66: 2011-2017.

Dole VP. The effectiveness of methadone maintenance treatment. Ball JC, Ross A (Hrsg.). Springer Verlag, Heidelberg, New York. 1991.

Drasch G, Qwitterer D, Roider G, Meyer L. Der stereoselektive Nachweis von L- und D-Methadon in Blutproben von lebenden und verstorbenen Drogenabhängigen. *Rechtsmedizin*. 2000; 10: 170-175.

Dyer K, Foster DJ, White JM, Somogyi AA, Menelaou A, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: Comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 65: 685-694.

Eap CB, Bertschy G, Powell K, Baumann P. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17: 113-117.

Eap CB, Bertschy G, Baumann P, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N. High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55: 89-90.

Eap CB, Bourquin M, Martin J-L, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, Baumann P, Déglon J-J. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence.* 2000; 61: 47-54.

Eap CB, Broly F, Mino A, Hammig R, Déglon JJ, Uehlinger C, Meili D, Chevalley AF, Bertschy G, Zullino D, Kosel M, Preisig M, Baumann P. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21: 229-234.

Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 1153-1193.

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 309: 997-1001.

Foster DJ, Somogyi AA, Dyer KR, White JM, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50: 427-440.

Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy.* 2000; 20: 93-94.

Gellert R, Schneider G. Substitution und Heroin, ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und professionelle Helfer. Lambertus Verlag, Freiburg. 2002.

Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg J, D'Amico R, Mildvan D, Gulick R, Hughes V, Flexner C, Aweeka F, Hsu A, Gal J; ACTG 401 Study Team. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27: 153-160.

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism, and drug interactions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 23-35.

Grischke SJ, Kling U, Rave SM. Zur Behandlung Suchtkranker in einer psychiatrischen Abteilung. *Psychiatrische Praxis*. 1995; 22: 193-196.

Haritos VS, Ghabrial H, Ahokas JT, Ching MS. Role of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) in the stereospecific metabolism of E- and Z-doxepin. *Pharmacogenetics*. 2000; 10: 591-603.

Henderson GS, Harkey MR. The use of therapeutic drug monitoring to improve the effectiveness of methadone treatment programmes. *Dep. Of Alcohol and Drug Programms, State of California*. 1990.

Hiltunen AJ, Beck O, Hjemdahl P, Liljeberg P, Almstrom U, Brodin K, von Wachenfeldt J, Borg S. Rated well-being in relation to plasma concentrations of l- and d-methadone in satisfied and dissatisfied patients on methadone maintenance treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 385-393.

Hirsch D, Tretter F. Einflußfaktoren für Therapieabbrüche beim qualifizierten Drogenentzug. *Suchtmed*. 2000; 2: 31-37.

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

Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicologie*. 1997; 117: 13-23.

Johansson I, Lundquist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P4502D6 locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:11825-11829.

Ladewig D, Petitjean S. Psychiatrische Universitätsklinik Basel - Drogenentzugstherapien. *Der Internist*. 1999; 40: 624-627.

Loimer N, Schmid R, Rauch B. Individual Dosing in Methadone Maintenance Therapie / Plasma level determination by means of high performance liquid chromatography versus immunoassay. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. 1992; 42:1346-1349.

Lott DC, Strain EC, Brooner RK, Bibelow GE. HIV risk behaviors during pharmacologic treatment for opioid dependence: A comparison of levomethadyl acetate hydrochloride, buprenorphine, and methadone. *J Subst Abuse Treat*. 2006; 31: 187-194.

Mitchell TB, Dyer KR, Newcombe D, Somogyi AA, White JM. Fluctuations in (R,S)-methadone pharmacokinetics and response among long-term methadone maintenance patients. *Addict Biol*. 2006; 11: 170-174.

Newman RG. Methadone: prescribing maintenance, pursuing abstinence. *Ind J Addict*. 1995; 30: 1303-1309.

Peles E, Kreek MJ, Kellogg S, Adelson M. High methadone dose significantly reduces cocaine use in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *J Addict Dis*. 2006; 25: 43-50.

Pfab R, Eyer F, Jetzinger E, Zilker T. Cause and motivation in cases of non-fatal drug overdoses in opiate addicts. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44: 255-259.

Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Doxepin up-to-date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy with particular reference to depression. *Drugs*. 1977; 13: 161-218.

Säring W. Aufmerksamkeit. Cramon D, Ziehl J (Hrsg). Neuropsychologische Rehabilitation: Grundlagen – Diagnostik – Behandlungsverfahren. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. 1988; 157-181.

Schäfer G, Smolczyk H, Dengler W. The Low Threshold Ward of Opiate Detoxification and Motivation at the Department of Psychiatry and Psychotherapie of the University of Tuebingen. *Krankenhauspsychiatrie*. 1999; 10:15-18.

Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of l-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts – a double-blind comparison. *Pharmacopsychiat*. 1996; 29: 212-215.

Schuller K, Stoever H. Akzeptierende Drogenarbeit - ein Gegenentwurf zur traditionellen Drogenhilfe. Lambertus Verlag, Freiburg. 1990.

Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle. 1998. 39-53.

Shelton MJ, Cloen D, DiFrancesco R, Berenson CS, Esch A, de Caprariis PJ, Palic B, Schur JL, Bugge CJ, Ljungqvist A, Espinosa O, Hewitt RG. The effects of once-daily saquinavir/minidose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44: 293-304.

Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians, *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 270: 414-423.

Strang J, Marks I, Dawe S, Powell J, Gossop M, Richards D, Gray J. Type of hospital setting and treatment outcome with heroin addicts. Results from a randomised trial. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 335-339.

Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) Handanweisung. Hogrefe, Verlag für Psychologie. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. 1997.

Schwartz RP, Highfield DA, Jaffe JH, Brady JV, Butler CB, Rouse CO, Callaman JM, O'Grady KE, Battjes RJ. A randomized controlled trial of interim methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63: 102-109.

Tennant FS. Inadequate plasma concentrations in some high-dose methadone maintenance patients. Am J Psychiatry. 1987; 144: 1349-1350.

Trkulja S. Bestimmung und Auswertung von Enantiomeren in Körperflüssigkeiten bei der Methadonsubstitution. Dissertation im Fachbereich Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen. Shaker Verlag, Aachen. 2003; 45-47.

Trüg E. Inanspruchnahme von klinischem Drogenentzug und anschließendes Mortalitätsrisiko bei Opiatabhängigen. Sucht. 1992; 38: 39-42.

Wang J-S, Devane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8 and CYP2D6 in the metabolism of (R)- und (S)-methadone. Drug Metab Dispos. 2003; 31: 742-747.

Westhoff K, Dewald D. Effekte der Übung in der Bearbeitung von Konzentrationstests. Diagnostika. 1990; 36: 1-15

Wolff K, Sanderson M, Hay AW, Raistrick D. Methadone concentrations in plasma and their relationship to drug dosage. Clin Chem. 1991; 37: 205-209.

Wolff K, Hay AW, Raistrick D. Plasma methadone measurements and their role in methadone detoxifikation programs. Clin Chem. 1992; 38: 420-425.

10 Abkürzungsverzeichnis

AGP	alpha1-saures Glykoprotein
AUC	Area under the curve
BE	Blutentnahme
CYP	Cytochrom P450
DMOA	N,N-Dimethyloctylamin
EDDP	2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-dimethylpyrrolidin
FB	Fragebogen
FT	Frustrationstoleranz
GS	Gute-Schlechte Stimmung Skala
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MMT	Methadone Maintenance Treatment
MP	Messpunkt
n.b.	nicht bestimmbar
RS	Ruhe-Unruhe Skala
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
WM	Wachheit-Müdigkeit Skala

Danksagung

Prof. Dr. Hans-Jörg Gaertner danke ich für die Annahme als Doktorand und die freundliche Betreuung. Meiner „Doktormutter“ und Betreuerin, PD Dr. Ines Gaertner, danke ich in stillem Gedenken für die Überlassung des Themas, die stets warmherzige Hilfsbereitschaft und das mir entgegengebrachte Vertrauen, das mich bei der Durchführung der Studie im Klinikalltag sehr ermutigte.

Für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, bezüglich der Methadonmessungen am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen, bedanke ich mich sehr herzlich bei Frau Dr. Sandra Trkulja und Herrn Prof. Dr. Karl-Artur Kovar.

Dem Ärzte- und Pflorgeteam der Entgiftungsstation A6 möchte ich für die kooperative und gute Zusammenarbeit während der praktischen Umsetzung der Datenerhebung danken.

Wertvolle Hilfe in allen statistischen Fragestellungen und der Handhabung des JMP-Programmes habe ich von Herrn Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie erhalten, wofür ich ihm hier sehr danken will.

Herzlich danken möchte ich meiner Freundin Eva-Maria Schwarz, meinem Vater Walter Diessner und nicht zuletzt Herrn Jürgen Schade für die große Freundlichkeit, die Arbeit zu korrigieren, für das „hineindenken“ in die Thematik und alle Hilfe in stilistischen Fragen. Frau Dr. Andrea Schieber danke ich für das konstruktive Hinterfragen, die wertvollen Hinweise und alle Ermutigung.

Für die stets freundliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung in organisatorischen Fragen, gebührt mein Dank Frau Gerlinde Wiatr.

Die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsraumes ermöglichte ein ruhiges und konzentriertes Studieren. Hierfür möchte ich dem Ehepaar Meike und Oliver Deuschle danken.

Herrn Prof. Gerhard Fetzer und Herrn Jochen Schmidt schulde ich Dank für ihre geduldige Hilfe am Computer, durch die Software-Probleme behoben werden konnten. Herrn Tim Scheurenbrand will ich für die große Hilfsbereitschaft beim Scannen und Drucken herzlich danken.

Mein größter Dank geht an meinen Vater im Himmel und an seinen Sohn Jesus Christus. Ich habe während des Studiums und in meinem Leben erlebt, dass die Worte aus dem Epheserbrief (3:20) wahr sind: „Gott aber kann viel mehr tun, als wir jemals von ihm erbitten oder uns auch nur vorstellen können. So groß ist seine Kraft, die in uns wirkt.“ Deswegen möchte ich am Ende sagen: Soli Deo Gloria.

Lebenslauf

Joachim Diessner

- 1974 geboren am 08. April in Stuttgart Bad Cannstatt,
Sohn des Walter Diessner und der Irmgard Diessner,
geb. Harrer
- 1981 – 1985 Ludwig-Uhland-Grundschule, Denkendorf
- 1985 – 1991 Albert-Schweitzer-Realschule, Denkendorf
- 1994 Abitur am Technischen Gymnasium, Esslingen a. N.
- 1994 – 1995 Zivildienst, „Neues Land e.V.“ in Hannover
(Christliche Drogenarbeit)
- 1995 – 1996 Freiwilliges Soziales Jahr, Städtische Kliniken Esslingen
(Innere Medizin, Psychosomatik)
- Oktober 1996 Aufnahme des Studiums der Psychologie an der
Universität des Saarlandes, Saarbrücken
- April 1997 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
- 1998 – 1999 Tätigkeit als studentischer Tutor am Anatomischen Institut,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
17. März 1999 Ärztliche Vorprüfung
22. März 2001 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- September 2001 Famulatur an der Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie in Tübingen, Beginn der Promotionsarbeit
- März/April 2003 Famulatur in Kenia
1. April 2004 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10. Mai 2005 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- Dezember 2006 Abschluss und Einreichung der Doktorarbeit