

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Experimentelle Untersuchung zu neurokognitiven  
Funktionen bei Opiatabhängigen  
unter Substitution**

Dissertation

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

Vorgelegt von  
Robert Lehnert

aus Dresden

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Soyka
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Th.-Chr. Wetter
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	19.07.2007

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1	<i>Kognitive Prozesse und neuronale Netzwerke</i>	3
2.1.1	Aufmerksamkeit	3
2.1.2	Gedächtnis	5
2.1.3	Exekutive Funktionen	6
2.2	<i>Stress</i>	6
2.3	<i>Kognitive Defizite bei Opiatabhängigen unter Substitution</i>	8
2.4	<i>Opiatabhängigkeit in Deutschland</i>	11
2.5	<i>Substitution in Deutschland</i>	13
2.6	<i>Pharmakologie der applizierten Substanzen</i>	14
2.6.1	Buprenorphin	14
2.6.2	Methadon	16
<b>3</b>	<b>Ziel der Untersuchung und Fragestellung</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Methodik</b>	<b>18</b>
4.1	<i>Testpersonen</i>	18
4.2	<i>Kontrollgruppe</i>	19
4.3	<i>Testverfahren</i>	20
4.3.1	D2 – Aufmerksamkeits-Belastungs-Test	20
4.3.2	VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	21
4.3.3	RWT – Regensburger Wortflüssigkeitstest	22
4.3.4	TMT – Trail making test	24
4.3.5	TICS2 – Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress	24
4.4	<i>Versuchsablauf</i>	25
4.5	<i>Angewandte statistische Methoden</i>	27

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
5.1	<i>D2 – Aufmerksamkeitsbelastungstest</i>	28
5.2	<i>VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest</i>	32
5.3	<i>RWT – Regensburger Wortflüssigkeitstest</i>	35
5.4	<i>TMT – Trail making Test</i>	38
5.5	<i>TICS – Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress</i>	40
5.6	<i>Entwicklung Beigebrauch Testzeitpunkt 1 -Testzeitpunkt 2</i>	43
5.7	<i>Korrelationsanalysen</i>	45
5.7.1	Korrelation zwischen Testleistung und Alter	45
5.7.2	Korrelation zwischen Testleistung und Medikamentendosis	47
5.7.3	Korrelation Testleistung und Stressscores	49
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>73</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>74</b>

# 1 Einleitung

Die Interaktion des Menschen mit sich selbst und seiner Umwelt setzt die Integrität einer Vielzahl kognitiver Funktionen voraus. Zu diesen kognitiven Fähigkeiten werden u. a. Prozesse der Informationsverarbeitung, der Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit, der Wissensrepräsentation und des Gedächtnisses, des Problemlösens und des logischen Denkens sowie der Sprache und des Sprachverständnisses gezählt. Diese Vorgänge finden sowohl automatisch statt, also ohne Aufmerksamkeit zu erfordern, als auch als kontrollierte Prozesse, die die volle Aufmerksamkeit beanspruchen. Beispielsweise laufen viele Aspekte des motorischen Handelns (z. B. Führen eines Fahrzeuges) und des Sprachverstehens automatisch ab (Anderson, 1996).

Kognitive Störungen können sich demnach in verschiedenen Bereichen äußern (Prossiegel, 1991): Störungen der Aufmerksamkeit, Lern- und Gedächtnisstörungen, Störungen räumlicher Leistungen, Denkstörungen etc..

Störungen der Aufmerksamkeit lassen sich in Störungen der Aktiviertheit und in Defizite der selektiven Aufmerksamkeit differenzieren und zeichnen sich durch eine verminderte Informationsselektion und –verarbeitung der aus der Umwelt präsentierten Reize aus. Hinzu kommt der Verlust der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit über einen gewissen Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten. Im Alltag zeigt sich dies anhand von Konzentrationsschwäche, erhöhter Ablenkbarkeit und verlängerten Reaktionszeiten (Kolb und Whishaw, 1996).

Lern- und Gedächtnisstörungen spielen sich im Bereich des Kurz- oder Langzeitgedächtnisses ab. Als Kurzzeitgedächtnis wird die Speicherung von Informationen für wenige Sekunden verstanden. Das Langzeitgedächtnis lässt sich in das deklarative und das non-deklarative Gedächtnis gliedern. Das deklarative Gedächtnis umfasst in aller Regeln bewusste Inhalte, während Informationen aus dem non-deklarativen Gedächtnis vor allem unbewusst sind (z.B. Priming, nicht-assoziatives Lernen). Beeinträchtigungen dieser Funktionen führen in alltäglichen Situationen zu Problemen bei der Aneignung neuer Informationen bzw. beim Abrufen alter (Squire, 1987; Tulving, 1972).

Unter dem Begriff Denkstörungen werden Defizite im Bereich hochintegrierter kognitiver Prozesse wie Planen und Problemlösung zusammengefasst. Im Alltag zeigen

sich Probleme mangelnder Zielgerichtetheit von Handlungen und impulsives Handeln.

Die psychophysiologische Leistungsfähigkeit ist sowohl in der Alltags- als auch in der Arbeitswelt von großer Bedeutung. Bringt beispielsweise eine Person nur eine niedrige Konzentrationsleistung auf, oder sinkt seine Aufmerksamkeit schnell ab, so ist seine Arbeitsfähigkeit in bestimmten Berufen gefährdet.

Auch chronischer Stress hat großen Einfluss auf das Individuum und führt unter anderem zu einer Veränderung des Cortisolhaushaltes (Pruessner et al., 1999; Wüst et al., 2000). Dies kann die psychophysische Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen (McEwen und Sapolsky, 1995). Verschiedene Untersuchungen konnten signifikante Zusammenhänge zwischen chronischem Stress und kognitiver Leistungsfähigkeit nachweisen (Linn und Zeppa, 1984; Vondras et al., 2005).

Drogenabhängigkeit stellt ein weltweites Problem dar, zum einen in medizinischer und sozialer, zum anderen auch in ökonomischer Hinsicht. Eine chronische Opiatabhängigkeit hat für den Patienten weitreichende psychische und physische Folgen. Eine Behandlungsmöglichkeit zur Vermeidung des Opiatentzugssyndroms und damit eine Senkung des Suchtdruckes besteht in der Substitution des Suchtmittels. In Deutschland stehen hierfür vorwiegend zwei Medikamente zur Verfügung: Methadon und Buprenorphin.

Bezüglich der Wirkung einer Substitutionsbehandlung opiatabhängiger Patienten mit Methadon auf die kognitiven Leistungen existieren in der Literatur uneinheitliche Ansichten. Frühe Studien zu diesem Thema zeigten keine oder nur geringe Beeinträchtigungen (z.B. Gordon, 1970; Rothernberg et al., 1977; Appel, 1982). Neuere Studien konnten diese Ergebnisse allerdings nicht unterstützen (z.B. Dittert et al., 1999; Darke et al., 2000; Soyka et al., 2001; Curran et al., 2001; Davis et al., 2002; Verdejo et al., 2005). In diesen Studien konnten Beeinträchtigungen auf verschiedenen Ebenen kognitiver Funktionen gefunden werden. Nur wenige Studien untersuchten bisher opiatabhängige Patienten unter Buprenorphinsubstitution (Soyka et al., 2001; Kagerer, 2003; Mintzer et al., 2004). Auch bei diesen Patienten konnten Defizite in kognitiven Funktionen, vor allem im Bereich des Langzeitgedächtnisses, gefunden werden. Einige dieser Untersuchungen verglichen die Wirkung von Buprenorphin und Methadon auf die Kognition und beschrieben eine geringere Beeinträchtigung unter der

Substitution mit Buprenorphin (Soyka et al., 2001; Kagerer, 2003). Alle Studien wurden unter „steady-state“-Bedingungen, d.h. nach stabiler Einstellung auf ein Substitutionsmittel, durchgeführt. Bisher existiert noch keine kontrollierte, randomisierte Studie, die kognitive Funktionen und deren Entwicklung bei Methadon- beziehungsweise Buprenorphinsubstitution im Verlauf der Behandlung untersucht.

Auch liegt bisher noch keine Studie über den Zusammenhang zwischen chronischem Stress und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Opiatabhängigen unter Substitution vor.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Kognitive Prozesse und neuronale Netzwerke**

Kognitive Defizite bei psychischen Störungen zeichnen sich häufig durch Dysfunktionen unterschiedlicher Ebenen neuronaler Informationsverarbeitungsprozesse aus. Sie können dabei als Veränderung der Interaktionen neuronaler Netzwerke bzw. unterschiedlicher neuronaler Subsysteme verstanden werden (Spitzer, 1997). Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen und Patienten mit Hirnläsionen zeigen, dass der präfrontale Kortex für die Steuerung komplexer kognitiver Funktionen (Kontrolle, Planen, Entscheiden) verantwortlich ist. Für Gedächtnisleistungen (Arbeitsgedächtnis, deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis) bedarf es jedoch zusätzlicher Interaktionen mit Strukturen vor allem im Bereich des Kleinhirns, der Basalganglien, des Hippokampus und des Thalamus (Shimamura und Squire, 1989; Squire und Zola, 1998; Fletcher et al., 1998).

Ziel neuropsychologischer Untersuchungen ist es, unterschiedliche kognitive Funktionen zu beschreiben und funktionelle und morphologische Ursachen zu verstehen. Bei der Untersuchung kognitiver Funktionen werden die im folgenden beschriebene Konstrukte unterschieden:

#### **2.1.1 Aufmerksamkeit**

Auf erkenntnistheoretischer Ebene handelt es sich bei der Aufmerksamkeit um ein theoretisches Konstrukt. In dieser Hinsicht ist sie daher mit anderen Begriffen, wie zum Beispiel der Intelligenz oder der Persönlichkeit, vergleichbar. In der Literatur e-

xistieren verschiedene Definitionen für das Konstrukt der „Aufmerksamkeit“, die jeweils andere Aspekte und Eigenschaften hervorheben und experimentell erklären (Rützel, 1962; Rapp, 1982; Posner und Rafal, 1987; Säring, 1988). Ein gegenwärtig allgemein anerkanntes Konzept zur Aufmerksamkeit integriert Merkmale früherer Aufmerksamkeitsdefinitionen (Posner und Rafal, 1987). Dieses Modell unterteilt das Konstrukt „Aufmerksamkeit“ in 4 Subkategorien: der „zentralnervösen Aufmerksamkeit“, der „selektiven Aufmerksamkeit“, der „Vigilanz“ und der „geteilten Aufmerksamkeit“. Dabei beschreibt die zentralnervöse Aktivierung die generelle Bereitschaft des Organismus, auf externe beziehungsweise interne Stimuli zu reagieren, anders ausgedrückt, wie „wach“ eine Person ist. Diese Komponente unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und ist nicht der bewussten Kontrolle zugänglich; neuronale Strukturen finden sich im aufsteigenden retikulären Aktivitätssystem (ARAS) im Hirnstamm. Besondere Bedeutung wird hierbei dem noradrenergen System im Bereich des Locus coeruleus zugeschrieben (Posner und Petersen, 1990). Weitere wichtige anatomische Strukturen liegen im Bereich des Frontallappens und im Pulvinar (Posner und Petersen, 1990; Pardo et al., 1990). Die selektive Aufmerksamkeit beinhaltet die Fähigkeit eines Individuums, relevante Stimuli aus einer Vielzahl einströmender Reize zu selektieren. Als neurologisches Substrat dieser Aufmerksamkeitsleistung wird ein neuronales Subsystem im Bereich des Parietallappens und des Mittelhirns angesehen. Läsionen können im Bereich thalamischer Anteile der *Formatio reticularis* oder im Bereich des präfrontalen Cortex Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit bewirken (Mesulam, 1985; Rosen et al., 1999; Hopfinger et al., 2000). Die Vigilanz bezieht sich auf die Fähigkeit einer Person, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum auf einem hohen Niveau zu halten. Hierfür bedeutsam sind vor allem rechtshemisphärische Strukturen. Unter geteilter Aufmerksamkeit versteht man die Fähigkeit eines Individuums zur schnellen, automatisierten und kontrollierten Informationsverarbeitung, sowie die Eignung zur seriellen und parallelen Reizaufnahme und –verarbeitung. Dies sind notwendige Voraussetzungen beispielsweise beim Führen eines PKW. Hierfür wichtige neuronale Strukturen liegen vor allem im rostralen Bereich des Stammhirns und der weißen Substanz des Frontal- und Temporallappens (von Zomeren und Brouwer, 1987) mit Beteiligung frontaler und präfrontaler Kortexareale. Spezifisch zugeordnete neuroanatomische Gebiete für einzelne Aufmerksamkeitsfunktionen bestehen allerdings nach Mesulam (1990) nicht, sodass die einzelnen Funktionen nur aus der Vernetzung zwischen kortikalen, subkortikalen Re-

gionen, dem limbischen System und bestimmten Hirnstammregionen resultieren (Rosen et al., 1999; Hopfinger et al., 2000).

Alle höher integrierten kognitiven Leistungen setzen voraus, dass Informationen selektiv aus der Umwelt aufgenommen und mit ausreichender Geschwindigkeit verarbeitet werden können. Dies trifft auch im Speziellen für die Konzentration zu. Brickenkamp und Karl (1986, S.195) verstehen unter dem Konstrukt der Konzentration „eine Leistungsbezogene, kontinuierliche und fokussierende Reizselektion, die Fähigkeit eines Individuums, sich bestimmten (aufgaben-) relevanten internen oder externen Reizen selektiv, d.h. unter Abschirmung gegenüber irrelevanten Stimuli, ununterbrochen zuzuwenden und diese schnell und korrekt zu analysieren“.

### 2.1.2 Gedächtnis

In der Literatur findet sich eine Vielzahl theoretischer Vorstellungen über die Struktur des Gedächtnisses. Generell erscheint eine Unterteilung zeitlicher Aspekte des Gedächtnisses in Kurz- und Langzeitgedächtnis sinnvoll (Atkinson und Shiffrin, 1968). Für das Kurzzeitgedächtnis ergaben Untersuchungen an amnestischen Patienten, dass die Speicherdauer von Informationen auf maximal eine Minute begrenzt ist und es weiterer Prozesse bedarf, diese Informationen langfristig zu speichern (Scoville und Milner, 1957). Zusätzlich ist auch der Umfang der Informationen begrenzt. Studien ergaben, dass der maximal erfassbare Umfang an Informationen  $7 \pm 2$  Items beträgt (Miller, 1956). Das Langzeitgedächtnis wird allgemein in zwei Kategorien differenziert, das deklarative (explizite) und das non-deklarative (implizite) Gedächtnis. Dabei umfasst das non-deklarative Gedächtnis mehrere Gedächtnisformen: das prozedurale Gedächtnis, das Priming, das nicht-assoziative Lernen und das klassische Konditionieren. Die Gedächtnisinhalte des non-deklarativen Gedächtnisses sind in der Regel unbewusst. Morphologisch relevante Strukturen finden sich vor allem in den Basalganglien und im Kleinhirn (prozedurales Gedächtnis), in neokortikalen Strukturen (Priming), in der Amygdala (Konditionierung) und in neuronalen Reflexbahnen (nicht-assoziatives Gedächtnis) (Squire, 1982; Milner et al., 1998; Naghavi und Nyberg, 2005). Demgegenüber umfasst das deklarative Gedächtnis in aller Regel bewusste Gedächtnisinhalte. Innerhalb dieses Systems werden zwei Subkategorien mit jeweils unterschiedlichen Inhalten unterschieden, das episodische und das

semantische Gedächtnis (Tulving, 1991; Squire, 1987). Demnach enthält das episodische Gedächtnis Informationen aus einem spezifischen, zeitlich und örtlich begrenzten Kontext, zum Beispiel Erinnerungen. Das semantische Gedächtnis umfasst demgegenüber abstraktes, kontextunabhängiges Wissen. Dazu gehört beispielsweise erlerntes schulisches Wissen oder Sprachkenntnisse (Tulving und Markovitsch, 1998). Beide Kategorien innerhalb des deklarativen Gedächtnisses setzen die Integrität und Funktionsfähigkeit temporo-mesialer Hirnstrukturen voraus (Shimamura und Squire, 1989; Squire und Zola, 1998; Fletcher et al., 1998). Zusätzlich sind für den Abruf von Informationen des episodischen Gedächtnisses präfrontale Strukturen bedeutsam. Für die Speicherung relevanter Informationen im Gedächtnis sind Prozesse der Enkodierung und der Konsolidierung notwendig. Die Reproduktion von Gedächtnisinhalten bedarf jedoch eines Abrufprozesses (Ratcliff 1978; Helmstaedter et al., 1997; Milner et al., 1998). Inwieweit episodisches und semantisches Gedächtnis einander beeinflussen, bedarf weiterer Forschung (Tulving und Markovitch, 1998; Squire und Zola, 1998).

### 2.1.3 Exekutive Funktionen

Unter exekutiven Funktionen werden höhere kognitive Prozesse (z.B. Problemlösung, Nutzung abstrakter Konzepte) verstanden, wobei eine exakte Definition dieses Konstruktes, ebenso wie deren Beziehung zum abstrakten Gedächtnis, kontrovers diskutiert werden. Auf der Grundlage von Baddeleys (1986) Konzept der zentralen Exekutive haben Smith und Jonides (1999) fünf Metaprozesse exekutiver Funktionen vorgeschlagen. Danach sind die Komponenten exekutiver Funktionen Aufmerksamkeit und Inhibition (Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen und Hemmung irrelevanter Stimuli), Ablauforganisation, Planung, Überwachung und Kodierung (Speicherung im Arbeitsgedächtnis).

## 2.2 Stress

In der Literatur existieren viele Hypothesen zur Definition von Stress. Im Allgemeinen sollte akuter von chronischem Stress abgegrenzt werden. Akuter Stress bezeichnet einmalige Ereignisse mit abruptem, erkennbarem Beginn und von kurzer Dauer, die

besondere Bewältigungsmaßnahmen des Individuums hervorrufen. Chronischer Stress hat, nach Pratt und Barling (1988), einen (1) unspezifischen, schleichenden Beginn, kann (2) von langer Dauer sein, ist (3) sehr häufig und besitzt (4) unterschiedliche Intensität. Die Besonderheit bei chronischem Stress ist jedoch, dass durch den schleichenden Beginn häufig keinerlei Tendenz zur Aktivierung besonderer Bewältigungsmaßnahmen erkennbar ist (Eckenrode, 1984). Nach dem interaktionsbezogenen Stresskonzept von Laux (1983) entsteht Stress in und durch die aktive Auseinandersetzung einer Person mit ihrer Umwelt. Schulz und Schlotz (2002) bringen stressrelevante Beanspruchungen in Zusammenhang mit langer Dauer, hoher Intensität, mangelnder Anerkennung, Erfolglosigkeit und Konflikthaftigkeit (z.B. mit eigenen Interessen). Aus stressrelevanten Beanspruchungen können sich verschiedene Formen der Fehlbeanspruchung, auch Stress genannt, ergeben, wenn mit der Beanspruchung typische Stressreaktionen (Erschöpfung, Resignation, Ärger, Hoffnungslosigkeit, Angst, Frustration, Nervosität, Anspannung, Monotonie, Sinnlosigkeitsgefühle etc.) entstehen. Chronisches Stresserleben wirkt sich zusätzlich auch auf das Endokrinium aus. So belegen Studien, dass Probanden, die in Untersuchungen zum Stresserleben hohe Stresswerte angaben, auch veränderte Cortisolspiegel aufweisen (Pruessner et al., 1999; Wüst et al., 2000). In der Literatur werden längerfristige Änderungen des Cortisolspiegels in Verbindung mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gebracht (McEwen und Sapolsky, 1995). Indes ist ein Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und Stress bisher klinisch nur wenig untersucht. Linn und Zeppa (1984) untersuchten 169 Medizinstudenten in Amerika auf diese Beziehung. Laut dieser Studie schnitten Probanden mit höheren Stresswerten in den kognitiven Untersuchungen schlechter ab als Teilnehmer mit niedrigeren Stresswerten. Vondras et al. (2005) fand signifikante Zusammenhänge zwischen Stress und episodischer Gedächtnisleistung. Derzeit existiert in der Literatur allerdings noch keine Untersuchung über den Zusammenhang zwischen erlebtem chronischem Stress und kognitiver Leistungsfähigkeit bei substituierten Drogenabhängigen.

### **2.3 Kognitive Defizite bei Opiatabhängigen unter Substitution**

In den vergangenen Jahren konnten Einschränkungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit in Zusammenhang mit zahlreichen Suchterkrankungen nachgewiesen werden, wie zum Beispiel der Alkoholabhängigkeit (Grant, 1987; Leckliter und Matarazo, 1989; Selby und Azrin, 1998), der Kokainabhängigkeit (Ardila et al., 1991; Azrin et al., 1992; Selby und Azrin, 1998), dem chronischen Amphetamin Missbrauch (Ornstein et al., 2000) und der Heroinabhängigkeit (Selby und Azrin, 1998; Ornstein et al., 2000). Ebenso konnten für die Methadonsubstitution, beziehungsweise die Methadonabhängigkeit, zahlreiche Untersuchungen eine Minderung kognitiver Leistungen aufzeigen. Dagegen existieren nur wenige Untersuchungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit unter Buprenorphin, ferner auch kaum Vergleichsuntersuchungen beider Substitutionsmittel.

Zahlreiche Arbeiten in den 70er Jahren untersuchten mit Methadon substituierte Patienten bezüglich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Einige dieser Studien verglichen ihre Ergebnisse mit denen einer gesunden Kontrollgruppe (Gordon, 1970; Rothenberg et al., 1977; Appel, 1982). Bezüglich einfacher Reaktionsgeschwindigkeit oder Vigilanz konnten aber keine Einschränkungen in einzelnen kognitiven Funktionen gefunden werden. Andere Untersuchungen zeigten minimale Defizite der kognitiven Leistungsfähigkeit (Übersicht in Zacny, 1995). Einschränkungen in der Aussagekraft dieser Studien sind aber durch die zumeist kleine Stichprobenzahl der Patienten und die geringe Anzahl an Messparametern, sowie durch das Fehlen notwendiger vergleichbarer Kontrollgruppen gegeben (Zacny, 1995).

Hauri-Bionda et al. (1998) unterzogen 34 mit Methadon substituierte Patienten einer psychophysischen Testreihe zur Messung der Fahrtauglichkeit und verglichen diese mit den Ergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe. Messparameter waren unter anderem die Konzentrationsleistung, die Aufmerksamkeit, die Reaktionsfähigkeit und die Gedächtnisleistung. In beinahe allen Variablen erzielte die Methadon-Gruppe ein schlechteres Leistungsniveau. Die Rate illegalen Beikonsums lag bei zirka 66%. Ein Vergleich zwischen beigebrauchsfreier Gruppe und Methadonpatienten mit illegalem Beigebrauch ergab für erstere tendenziell bessere Leistungswerte, die aber dennoch gegenüber der Kontrollgruppe defizitär ausfielen (Hauri-Bionda et al., 1998).

Eine Untersuchung von Darke et al. (2000) verglich 30 australische Methadonpatienten mit einer gematchten Kontrollgruppe bezüglich ihrer kognitiven Leistungen, und weitergehend auf die Frage hin, ob frühere traumatische Kopfverletzungen einen positiven Prädiktor darstellen. Die Probanden unterzogen sich einer psychophysischen Testreihe, Messparameter waren Aufmerksamkeit, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Problemlösung und Informationsverarbeitung. In allen Parametern erreichte die Methadongruppe nicht das Leistungsniveau der Kontrollgruppe. Signifikant schlechtere Ergebnisse wurden vor allem für die Bereiche der Aufmerksamkeit, des Kurz- und Langzeitgedächtnisses und beim Problemlösen erzielt. Die größten Leistungsunterschiede und damit die größten Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen zwischen beiden Probandengruppen fand Darke et al. (2000) im Bereich der Gedächtnisfunktionen. Eine Dosisabhängigkeit der Testresultate, ebenso wie einen positiv prädiktiven Effekt früherer traumatischer Kopfverletzungen, konnten die Autoren nicht feststellen. Eine spätere Studie von Davis et al. (2002) konnte diese Ergebnisse bestätigen. Hier beinhaltete die Stichprobe drei Probandengruppen, eine mit Patienten unter stabiler Methadonsubstitution, eine zweite Gruppe mit ehemaligen, derzeit abstinenten Drogenabhängigen, und eine gesunde Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie ließ sich eine eingeschränkte kognitive Leistung nicht als Effekt früherer traumatischer Kopfverletzungen aufzeigen. Eine aktuelle Studie von Verdejo et al. (2005), die abstinente Opiatabhängige und Methadonpatienten auf selektive Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und Informationsverarbeitung hin untersuchte, konnte diese Ergebnisse bestätigen. In diese Studie wurde allerdings keine gesunde Kontrollgruppe zu Vergleichszwecken eingeschlossen, wie beispielsweise bei Davis et al. (2002).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch eine Studie von Curran et al. (2001), die an 20 opiatabhängigen Patienten, randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt, eine Methadon induzierte Verschlechterung kognitiver Leistungen untersuchte. Hierbei wurden Patienten nach einer Stabilisierungsphase von 3 Tagen, vor und nach Gabe entweder 100% einer individuellen Methadondosis, 50% dieser Dosis oder einer vergleichbaren Dosis eines Placebo, untersucht. Als Resultat diese Studie zeigte sich, dass die Patientengruppe mit 100% der Dosis, vor allem in Leistungen des episodischen Gedächtnisses, schlechter abschnitten als die beiden anderen Gruppen. Ein dosisabhängiger Effekt auf kognitive Funktionsbeeinträchtigungen konnte in dieser Untersuchung nicht gefunden werden. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem

Schluss, dass die täglich einmalige Gabe von Methadon selbst die Verschlechterung im Bereich des episodischen Gedächtnisses induziert, während die zweimalige Gabe jeweils 50% der Dosis pro Tag nicht zu diesem Leistungsdefizit führt. Eine Studie von Mintzer und Stitzer (2002) konnte diese Resultate stützen. Allerdings zeigten sich kognitive Defizite bei Methadonpatienten aus dieser Studie vor allem im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, der kognitiven Flexibilität und Informationsbearbeitung. Leistungen das Langzeitgedächtnis betreffend, fielen dagegen nicht signifikant schlechter aus.

Eine Untersuchung von Dittert et al. (1999) an 28 Methadonpatienten zur Abschätzung der Fahrtauglichkeit dieser Patienten an einem ART-90 Gerät kam zu dem Ergebnis, dass die Gruppe der Methadonpatienten in allen Leistungstests schlechtere Ergebnisse erzielte, als die gematchte Kontrollgruppe. Über 60% der Testitems fielen dabei signifikant schlechter aus. Messparameter waren hierbei die periphere Wahrnehmungsleistung, das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeitsleistung, das Reaktionsverhalten und die Reaktionsgeschwindigkeit. In einer Nachuntersuchung verglichen Soyka et al. (2001) 13 opiatabhängige Personen unter Buprenorphinsubstitution mit den 28 Methadonpatienten der vorgenannten Studie. Die mit Buprenorphin substituierten Patienten absolvierten hierbei dieselben Tests in der gleichen Reihenfolge. Für die Testparameter Reaktionsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit, sowie einzelne Werte, die das Kurzzeitgedächtnis betreffen, zeigten die Buprenorphinpatienten signifikant bessere Resultate als die mit Methadon substituierten Patienten. Soyka et al. (2001) kamen zu dem Schluss, dass Buprenorphin unter Umständen einen geringer dämpfenden Einfluss auf einige kognitive Funktionen besitzt als Methadon. Einschränkung bei dieser Studie stellten allerdings die Stichprobengröße von 13 Patienten unter Buprenorphinsubstitution und die fehlende Randomisierung dar.

Eine weitere vergleichende Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit, vor allem im Hinblick auf die Fahrtauglichkeit bei Opiatabhängigen unter stabiler Substitution schloss 28 Patienten unter Buprenorphinsubstitution und 29 Methadonpatienten ein (Kagerer, 2003). Die Daten der Methadonpatienten stammten hierbei aus der Studie von Dittert (1997). In vielen Leistungsparametern zeigten die Buprenorphinpatienten tendenziell bessere Testresultate als die mit Methadon substituierte Ver-

gleichsgruppe. Signifikant bessere Testresultate offenbarten sich vor allem im Bereich der Daueraufmerksamkeit und der Dauerbelastbarkeit. Die schlechteren Testresultate der Methadonpatienten wurden als Hinweis auf eine stärker sedierende Wirkung des Methadons im Vergleich zum Buprenorphin gewertet, die sich aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise ergibt. Ein Vergleich der Testresultate beider Gruppen mit einer gesunden Kontrollgruppe wurde nicht durchgeführt, ebenso erfolgte bei dieser Arbeit keine randomisierte Aufteilung der Patienten, was von der Autorin als möglicher Interferenzfaktor gewertet wurde.

Eine andere Studie verglich die Beeinträchtigung kognitiver Leistungen unter Substitution von Buprenorphin/Naloxon bei unterschiedlichen Dosierungen (Mintzer et al., 2004). Insgesamt wurden jeweils 8 Patienten randomisiert, in einem doppel-blind Ansatz, unterschiedliche Dosen von Buprenorphin/Naloxon verabreicht und nach einer Stabilisierungsphase von 7-10 Tagen einer Testreihe unterzogen, die die folgenden Bereiche kognitiver Funktionen maß: Psychomotorische Geschwindigkeit, kognitive Flexibilität, selektive Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass nur in der Probandengruppe mit der höchsten Substitutionsdosis Beeinträchtigungen im Langzeitgedächtnis zu finden waren. Alle anderen Parameter zeigten keine dosisabhängigen Defizite im kognitiven Bereich. Eingeschränkte Aussagekraft, diese Studie betreffend, ist aber die fehlende Vergleichbarkeit der Daten mit einer gesunden Kontrollgruppe, sowie die geringe Stichprobengröße (Mintzer et al., 2004).

Alle diese Untersuchungen sind jedoch unter „steady-state“ Bedingungen, nach stabiler Einstellung auf ein Substitutionsmittel, erfolgt. Zur Entwicklung kognitiver Leistungen vom Beginn einer Substitutionsbehandlung bis zur stabilen Einstellung auf eine individuelle Dosis, sowie einen direkten Vergleich kognitiver Funktionen unter Buprenorphin- oder Methadonsubstitution, existiert in der Literatur bisher keine kontrollierte Studie.

## **2.4 Opiatabhängigkeit in Deutschland**

Drogenabhängigkeit stellt ein weltweites Problem dar, sowohl in medizinischer und sozialer, als auch in ökonomischer Hinsicht. Die Prävalenz opiatabhängiger Patienten lässt sich nur mittels Hochrechnungen einschätzen, da eine genaue Datenerfassung

aufgrund einer hohen Dunkelziffer nicht möglich ist. Schätzungen von Behandlungsdaten ergeben zwischen 166.300-197.500 Opiatkonsumenten, Hochrechnungen von Daten der Polizei und Drogentodesstatistiken ergeben eine Prävalenz von 153.000-190.000 bzw. 126.900-169.200 problematischer Opiatabhängiger (Augustin und Kraus, 2004). Schätzungen bezüglich riskanten Konsums ergeben etwa 275.000 Patienten (Bühringer et al., 1975). An den Folgen des Rauschgiftkonsums sind im Jahre 2001 in Deutschland 1835 Menschen verstorben (Hullingshorst et al., 2003).

Eine chronische Opiatabhängigkeit hat für den Patienten weitreichende psychische und physische Folgen. Die psychische Ebene ist gekennzeichnet durch allgemeine Antriebsschwäche, Apathie und dysphorische Stimmungsschwankungen. Physische Probleme, die durch den zumeist intravenösen Opiatabusus entstehen, sind der häufig schlechte Allgemeinzustand, multiple, z.T. schwerwiegende Erkrankungen wie HIV, Hepatitis, aber auch multiple Abszesse. Insgesamt verschlechtert sich die Lebenssituation für den Abhängigen dramatisch. Drogenabhängigkeit führt zu einem nicht unerheblichen Teil in die Kriminalität, unter anderem um die finanziellen Mittel für die Unterhaltung der Sucht aufbringen zu können. Der finanzielle Schaden durch die „Beschaffungskriminalität“ in Deutschland wird auf etwa 2,5 – 3,5 Mrd. Euro geschätzt. Die Arbeitslosigkeit unter Opiatabhängigen ist extrem hoch: die Arbeitslosenquote lag im Jahr 2000 bei Männern zwischen 33,9 % und 70,7 %, bei Frauen zwischen 27,5 % und 73,4 %.

In Deutschland existiert ein breites Hilfsangebot zur Behandlung Opiatabhängiger im ambulanten, teilstationären und stationären Bereich. Ziel der Suchtkrankenhilfe ist, den riskanten und schädlichen Gebrauch psychotroper Substanzen zu minimieren bzw. zu verhindern und deren schädigende Auswirkungen zu behandeln. Hierbei wird versucht, neben kurzfristigen Zielen, wie beispielsweise der Sicherung des Überlebens, auch langfristig dem Patienten zu helfen. So wird eine soziale und berufliche Wiedereingliederung des Patienten nach Erreichen längerer Abstinenzphasen angestrebt, wobei eine gute psychophysiologische Leistungsfähigkeit eine notwendige Voraussetzung darstellt (Hullingshorst et al., 2003).

## 2.5 Substitution in Deutschland

Als eine Standard-Therapieoption zur Vermeidung eines Opiatentzugssyndroms besteht seit den 90er Jahren in Deutschland die Möglichkeit der Substitution des Suchtmittels. Die Ziele einer Substitutionsbehandlung bestehen kurzfristig in der Reduktion des Suchtverlangens und in einer Verminderung der Entzugssymptome. Langfristige Ziele einer Substitutionsbehandlung bestehen im Bereich der Vermeidung negativer Folgen des chronischen Opiatkonsums. Erwähnt seien die Senkung der Morbidität und Mortalität (Segest et al., 1990; Grönbladh et al., 1990), die Verringerung des Beigebrauchs bis hin zu einer völligen Einstellung des Opiatkonsums (Giacomuzzi et al., 2003), die Verringerung der Transmissionsrate besonders für HIV und Hepatitis C, die Senkung der Beschaffungskriminalität und eine Verbesserung der Lebens- und Arbeitssituation (Giacomuzzi et al., 2003; Fhima et al., 2001). Betrachtet man als langfristiges Ziel die Abstinenz von Opiaten, so erreichen dieses Ziel immerhin 5% der Patienten unter Substitution, bei längerer Behandlung erhöht sich dieser Anteil auf 10% (Küfner et al., 1999).

1990 wurde Methadon als erstes Medikament zur Substitution zugelassen und bereits ein Jahr danach betrug die Zahl der substituierten Patienten etwa 1500 (Rheinberger und Sander, 2000). Im Februar 2000 wurde Buprenorphin für die Substitution von Opiatabhängigen in Deutschland zugelassen. Folgende Medikamente sind derzeit in Deutschland vom Gesetzgeber für die Substitution zugelassen:

- Methadon (Methaddict®)
- Levomethadon (L-Polamidon®)
- Buprenorphin (Subutex®)
- Dihydrocodein / Codein

Im Jahr 2003 wurden etwa 56.000 Opiatabhängige substituiert, davon etwa 70 % (39.200 Patienten) mit Methadon, 16 % (9000 Patienten) mit Levomethadon und 12 % mit Buprenorphin (etwa 6.900 Patienten). Nur eine kleine Anzahl Opiatabhängiger (1,6 %; etwa 900 Patienten) wurde mit Codein / Dihydrocodein substituiert (Bundesministerium f. Gesundheit u. soziale Sicherung, 2004). Im Vergleich zum Jahr 2000 stieg die Zahl der mit Buprenorphin behandelten Patienten von anteilig 1,1 % (entsprechend etwa 500 Patienten) auf 12,3 % (entsprechend etwa 6.900 Patienten) der

substituierten Opiatabhängigen an, während die Zahl der mit Codein / Dihydrocodein substituierten Patienten von 3.700 auf unter 900 zurückging (Hullinghorst et al., 2001).

Vergleichsdaten aus Frankreich zeigen, dass dort von 84.000 substituierten Patienten etwa 74.000 (88 %) mit Buprenorphin, welches in Frankreich seit Februar 1996 zur Substitution zugelassen ist, und nur etwa 10.000 (12 %) mit Methadon behandelt wurden (OFDT, 2002).

## **2.6 Pharmakologie der applizierten Substanzen**

### **2.6.1 Buprenorphin**

#### **Allgemein**

Buprenorphin ist ein lipophiles Thebainderivat mit partiell agonistischer Wirkung an  $\mu$ -Rezeptoren und antagonistischer Wirkung an  $\kappa$ -Rezeptoren (Jasinski et al., 1978).

Die Hauptwirkungen, die über  $\mu$ -Rezeptoren vermittelt werden, sind vor allem die Schmerzlinderung, aber auch Atmungshemmung, Euphorie, Miosis und spastische Obstipation. Buprenorphin besitzt eine starke Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren, bei gleichzeitig geringerer intrinsischer Aktivität, als reine  $\mu$ -Rezeptor Agonisten. Dies erklärt zum einen die geringere analgetische und atemdepressive Wirkung im Vergleich zu reinen  $\mu$ -Rezeptor Agonisten, zum anderen aber auch einen gewissen Antagonismus: werden Opiatabhängige mit hohen Dosen Buprenorphin substituiert, können anfänglich Entzugserscheinungen auftreten, die einer Behandlung mit Naloxon, einem kompetitiven Antagonisten am  $\mu$ -Rezeptor, ähneln (Johnson et al., 2003). Die Wirkung des Buprenorphin an  $\mu$ -Rezeptor weist einen „ceiling“-Effekt auf, durch den eine weitere Dosiserhöhung keine Wirkungsverstärkung mehr nach sich zieht (Walsh et al., 1994; Lewis und Walter, 1992). Gerade dieser Effekt macht tödliche Überdosierungen unwahrscheinlich und selten, da selbst eine Applikation bis zum 100-fachen über der Normdosis ohne ausgeprägte Nebenwirkungen überstanden wird (Amass et al., 1994). Zusätzlich scheint das Abhängigkeitspotential durch diesen Mechanismus geringer als im Vergleich zu reinen  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten (Walsh et al., 1994; Bigelow, 1991).

Am  $\kappa$ -Rezeptor wirkt Buprenorphin, mit hoher Affinität, über einen kompetitiven Antagonismus, ohne eigene intrinsische Aktivität. Die Stimulation von  $\kappa$ -Rezeptoren bewirkt neben Analgesie und Atemdepression, deren Auswirkungen im Vergleich zu  $\mu$ -Rezeptor vermittelten deutlich schwächer ist, auch Sedierung, Dysphorie und Wasserdurese (Herz, 1993). Durch diesen Antagonismus blockiert Buprenorphin teilweise die dysphorische Wirkung anderer Opiate. In geringer Dosierung überwiegt die agonistische Wirkung über die  $\mu$ -Rezeptoren, erst in höherer Dosierung kommt der antagonistische Effekt, vermittelt durch  $\kappa$ -Rezeptoren, zur Geltung (Holladay et al., 1981).

Dosisverdopplung bewirkt keine dramatische Verstärkung der Nebenwirkungen, allerdings verlängert sich dadurch die Wirkdauer der Substanz. Deshalb besteht auch die Möglichkeit einer 2- oder auch 3-tägigen Applikationsweise (Amass et al., 1994; Bickel et al., 1999; Groß et al., 2001). Bei ausreichend eingestellten Patienten kann dies zu einer besseren sozialen Integration und Akzeptanz beitragen.

### **Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Aufgrund eines ausgeprägten first-pass Effektes hat Buprenorphin bei peroraler Anwendung nur eine sehr geringe Bioverfügbarkeit. Bei sublingualer Applikation liegt sie zwischen 50% und 55% (Tegeeder, 1999; Mutschler et al., 2001). Der maximale Plasmaspiegel wird bei dieser Applikationsweise nach 90 bis 120 Minuten erreicht. Der Abbau von Buprenorphin verläuft in der Leber über das Enzym Cytochrom P450 3A4. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich biliär über die Faeces und nur zu einem geringeren Teil (20-27%) renal (Heel et al., 1979).

### **Unerwünschte Wirkungen**

Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen von Buprenorphin ähnelt dem anderer Opiate. Sie äußern sich in Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen, Atemdepression, Stimmungsveränderungen (eher Euphorie, seltener Dysphorien), Übelkeit, Erbrechen und Obstipation (Heel et al., 1979).

### **Kontraindikationen und Wechselwirkungen**

Durch die intensive Interaktion mit dem Cytochrom P450 System finden sich auch wechselseitige Beeinflussungen mit anderen Medikamenten, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden. So findet man einen verstärkten atemdepressiven

Effekt bei gleichzeitiger Behandlung mit Analgetika (z.B. Alfentanil), Anxiolytika (z.B. Diazepam, Alprazolam), Antipsychotika (z.B. Chlorprothixen, Triflupromazin), Anticholinergika (z.B. Biperiden) und Hypnotika (z.B. Flurazepam, Phenobarbital).

Vorsicht ist auch geboten bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie HIV-positiver Patienten; hier blockieren Protease-Inhibitoren wie z.B. Ritonavir, Indinavir und Saquinavir den Abbau von Buprenorphin. Allerdings ergab sich in Studien kein negativer Einfluss von Buprenorphin auf die Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie, gemessen an der Viruslast (Arbter, 2001).

Im Gegensatz zu Methadon löst der Entzug von Buprenorphin bei Schwangeren offensichtlich nur geringe, zumeist aber fehlende Entzugssymptome beim Neugeborenen aus, (Marquet et al., 1997), bei gleichzeitig fehlender Embryotoxizität und Teratogenität (Peternell et al., 1999; Reisinger, 1997).

## 2.6.2 Methadon

### **Allgemein**

Methadon ist im Gegensatz zu Buprenorphin ein reiner Agonist an Opiat-Rezeptoren, im speziellen an  $\mu$ -Rezeptoren. In seiner analgetischen Wirksamkeit ist es etwa viermal stärker als Morphin. Die über  $\mu$ -Rezeptoren vermittelten Wirkungen sind hauptsächlich die Analgesie, des weiteren aber auch die Atemdepression, Euphorie und Miosis. Aufgrund positiver Erfahrungen wurde 1988 Methadon erstmals zur Substitutionsbehandlung in Deutschland zugelassen (Reuter und Kufner, 2002) und stellt, mit einem Anteil von über 80%, heutzutage das in Deutschland am häufigsten angewandte Substitutionsmedikament dar (Hullinghorst et al., 2003).

### **Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Methadon hat bei peroraler Anwendung eine Bioverfügbarkeit von 85% (Dale et al., 2002). Der maximale Plasmaspiegel wird nach zirka 2-4 Stunden erreicht (Inturissi und Verebely, 1972; Leslie et al., 1977; Wolff et al., 1997). Die Plasmaproteinbindung liegt zwischen 71% und 88%, abhängig vom Serumproteinspiegel. Das Verteilungsvolumen liegt bei 3,6 L/kg Körpergewicht (Olsen 1973; Inturissi et al. 1987). Der Abbau von Methadon verläuft zum Teil in der Leber durch das Cytochrom P450 System.

Die Ausscheidung erfolgt über die Niere, dabei bis zu 20% unverändert und über die Faeces, sowohl konjugiert, als auch unkonjugiert (Anggard et al., 1975; Verebely et al., 1975).

### **Unerwünschte Wirkungen**

Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen von Methadon ähnelt dem anderer Opiate. Sie äußern sich in Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen, Atemdepression, Stimmungsveränderungen (sowohl Euphorie als auch Dysphorie), Übelkeit, Erbrechen und Obstipation (Wolff et al., 1997; Prod. Info. Dolophine®, 2001). Bei 60-80% der Neugeborenen, mit Methadon substituierten Schwangeren, zeigt sich ein neonatales Abstinenzsyndrom, welches sich in Tremor, Unruhe, Hypertonizität, abnormalem Schreien, Erbrechen, Durchfällen und Fieber äußert (Rajegowda et al., 1972; Kreek, 1979; Kaltenbach und Finnegan, 1986).

### **Kontraindikationen und Wechselwirkungen**

Durch die Interaktion mit dem Cytochrom P450 System kommt es zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden. So erhöht sich beispielsweise der Plasmamethadonspiegel bei gleichzeitiger Behandlung mit Antimykotika (z.B. Fluconazol) und Antidepressiva (z.B. Fluvoxamin). Dadurch steigt die Toxizität von Methadon und bereits bei therapeutischen Dosen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Einen verstärkten atemdepressiven Effekt findet man bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Analgetika (z.B. Alfentanil), Anxiolytika (z.B. Diazepam, Alprazolam) und Hypnotika (z.B. Flurazepam, Phenobarbital). Andererseits können andere Medikamente über Induktion des Cytochrom P450 Systems den Abbau von Methadon beschleunigen und so den Plasmamethadonspiegel senken. Auszugsweise seien erwähnt: Antibiotika (z.B. Rifampicin, Rifabutin), Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin), Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir), reverse Transkriptaseinhibitoren (z.B. Efavirenz, Nevirapin) (Heelon und Meade, 1999; Hoffmann und Kamps, 2004).

Kontraindikationen sind eine bestehende Hypersensitivität gegenüber Methadon, erhöhter intrakranieller Druck und Schädel-Hirn Traumata. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Asthma bronchiale, COPD, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Morbus Addison oder einer vorbestehenden Prostatahypertrophie, sollte eine Behandlung mit Methadon unter besonderer Beachtung der Nebenwirkungen vorgenommen werden.

### **3 Ziel der Untersuchung und Fragestellung**

Die vorliegende Studie ist Teil der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Untersuchung „Optimierung der substitutionsgestützten Therapie Drogenabhängiger (OSTD)“ im Rahmen des „ASAT-Netzwerkes“ („Allocating substance abuse treatments to patients heterogeneity“) des Suchtforschungsverbundes Bayern (Buehringer et al., 2004).

Ziel der im folgenden dargestellten Untersuchung ist es, die Unterschiede in verschiedenen Aspekten kognitiver Leistungsfähigkeit zwischen Buprenorphin und Methadon festzustellen und deren Entwicklung vom Beginn der Substitution, bis zu einer stabilen Einstellung auf das jeweilige Substitutionsmittel zu beurteilen. Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit zielt auf mögliche Zusammenhänge zwischen erlebtem chronischem Stress und kognitiver Leistungsfähigkeit unter Substitution mit Buprenorphin und Methadon ab.

### **4 Methodik**

#### **4.1 Testpersonen**

Diese klinisch kontrollierte, randomisierte Studie umfasst insgesamt 75 Personen, die von verschiedenen Institutionen rekrutiert und sowohl ärztlich, als auch psychologisch betreut wurden. So waren 29 Patienten der Concept-Praxis in München eingeschlossen, 32 Patienten wurden in der Westend-Praxis in München betreut, 10 Patienten wurden in der Psychiatrischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses in Regensburg substituiert und 4 Patienten betreute die Psychiatrische Klinik in München.

Alle Patienten erfüllten die Kriterien einer Opiatabhängigkeit gemäß ICD-10 und DSM-IV, das Mindestalter für die Teilnahme lag bei 18 Jahren. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende längerfristige Substitution, das Vorliegen einer hirnganischen Schädigung oder einer Epilepsieerkrankung, des weiteren Symptome akut bestehender Psychosen. Ein vorzeitiger Ausschluss aus der Studie erfolgte nach mehrmaligem Fernbleiben von der betreuenden Substitutionsambulanz.

Die Patienten wurden über Zielsetzung der Studie informiert, die Teilnahme erfolgte freiwillig. Allen Patienten wurde randomisiert ein Substitutionsmedikament zugeteilt, eine Verblindung konnte aufgrund der Applikationsform nicht erfolgen. Die Patienten wurden individuell auf eine stabile Dosis Buprenorphin oder Methadon eingestellt, ein Wechsel des Substitutionsmittel erfolgte nur bei erheblichen Entzugserscheinungen oder Nebenwirkungen des Medikamentes. Unter Substitution wurden regelmäßig Urinkontrollen zur Bestimmung des Beigebrauchs durchgeführt. Von 75 Patienten wurden 40 stabil auf Methadon und 35 Patienten auf Buprenorphin eingestellt. Von den 40 Patienten aus der Methadongruppe absolvierten 33 beide Testzeitpunkte, 6 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, ein Patient verweigerte die zweite Testung. Aus der Buprenorphingruppe konnten 25 Patienten beide Testungen absolvieren, 8 wurden im Zeitraum zwischen erstem und zweitem Testzeitpunkt von der Studie ausgeschlossen oder brachen die Studie selbstständig ab, zwei Patienten verweigerten die Tests zum zweiten Zeitpunkt. Bei zwei Patienten aus der Methadongruppe konnten die verbalen Tests (RWT) aufgrund sprachlicher Probleme nicht ausgewertet werden, die anderen Testergebnisse flossen allerdings mit in die Auswertung ein. Das Alter der Methadongruppe lag zwischen 20 und 48 Jahren (MW 30,7), das Patientenalter der Buprenorphingruppe lag zwischen 20 und 45 Jahren (MW 32,6). Die durchschnittliche Dauer der Opiatabhängigkeit lag in der Methadon-Gruppe bei 10,8 Jahren, innerhalb der Buprenorphingruppe bei 11,2 Jahren. Durchschnittlich erhielten die Patienten zirka 53 mg Methadon, die Spannweite reichte von 6,5 mg bis 90,0 mg. Die Buprenorphin substituierten Patienten erhielten zwischen 2,0 und 20,0 mg Buprenorphin (MW 10,4 mg). Der Bildungsstand beider Patientengruppen ist vergleichbar. Eine detaillierte Auflistung relevanter Patientendaten liefert Tabelle 1.

## **4.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe besteht aus 24 gesunden Probanden, die dieselben Tests absolvierten wie die Patientengruppen zum zweiten Testzeitpunkt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig gegen eine geringe Aufwandsentschädigung in den Räumlichkeiten der Psychiatrischen Klinik in München. Die Kontrollgruppe entspricht in Alter, Geschlecht und Bildungsgrad den Patientengruppen zum Testzeitpunkt zwei. Eine Auflistung relevanter Daten der Kontrollgruppe liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Charakterisierung der Patientengruppen und der Kontrollgruppe

	Methadongruppe (n=40)	Buprenorphingruppe (n=35)	Kontrollgruppe (n=24)
Alter (MW, Spannweite)	30,7 (20-48)	32,6 (20-45)	31,2 (20-49)
Geschlecht	15 F / 25 M	14 F / 21 M	15 F / 9 M
Dosis (mg; MW, Spannweite)	52,9 (6,5-90,0)	10,4 (2,0-20,0)	-
Dauer der Abhängigkeit (MW)	10,8 Jahre	11,2 Jahre	-
Kein Abschluss	4	5	1
Hauptschulabschluss	14	15	5
mittlere Reife / Lehre	18	14	13
Abitur	4	1	5
mittlerer Bildungsgrad	2,51	2,31	2,92

### 4.3 Testverfahren

#### 4.3.1 D2 – Aufmerksamkeits-Belastungs-Test

Der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test fällt in die Kategorie der allgemeinen Leistungstests, er fokussiert die visuelle Aufmerksamkeit und wird allgemein zur Einschätzung von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen verwendet. Als „paper-pencil“ Test hat er den Vorteil, dass er leicht und fast überall ohne aufwändige Apparatur durchführbar ist. Bei diesem Test sollen, in einer vorgegebenen Zeit, zeilenweise, möglichst schnell und fehlerfrei Zeichen bearbeitet werden. Als Zeichen werden die Buchstaben „d“ und „p“ verwendet, die zusätzlich noch mit insgesamt ein bis vier Strichen oberhalb und/oder unterhalb des jeweiligen Buchstabens markiert sind. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, handlungsrelevante, hierbei handelt es sich um alle Buchstaben „d“, die mit zwei Strichen markiert sind, von handlungsirrelevanten Stimuli, alle anderen Zeichen, zu unterscheiden und durchzustreichen. In jeder der 14 Zeilen finden sich 21 oder 22 handlungsrelevante Zeichen. Pro Zeile stehen dem Probanden 20 Sekunden zur Verfügung, danach schließt sich sofort die Bearbeitung der folgenden Zeile an. Die Gesamtdauer des Tests beträgt für die vorgegebene Anzahl von 14 Zeilen 4 Minuten 40 Sekunden. Bei der Bearbeitung des

Tests unterlaufen dem Probanden Fehler, die in zwei Fehlerkategorien unterteilt werden. Zum einen die häufigeren Auslassungsfehler (Fehler erster Ordnung), die aus einem „überlesen“ eines relevanten Zeichens resultieren, zum anderen die selteneren Verwechslungsfehler (Fehler zweiter Ordnung), die durch fälschliche Markierung irrelevanter Stimuli entstehen. Aus der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ) kann durch Subtraktion aller entstandenen Fehler die Gesamtleistung (GZ-F) berechnet werden. Durch Subtraktion aller Fehler zweiter Ordnung von der Gesamtzahl aller richtig bearbeiteten Zeichen ergibt sich der Konzentrationsleistungswert (KL) (Brickenkamp, 2002).

Messparameter: Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen, Konzentrationsleistungswert.

Dieser Test dient zur Erfassung der Konzentrationsleistung des Probanden. Nach Brickenkamp (2002) ergibt sich diese aus der individuellen Koordination dreier Verhaltenskomponenten, nämlich aus dem Arbeitstempo, der Qualität und dem zeitlichen Verlauf der Leistung. Der 1994 neu eingeführte Konzentrationsleistungswert (KL) gewichtet die Fehlerrate stärker und ist damit besser geeignet, Extremfälle in der Bearbeitung einzuschätzen, als die früher gebräuchliche fehlerkorrigierte Mengenleistung (GZ-F), und wurde daher für diese Studie zur Auswertung der Ergebnisse herangezogen.

Die Reliabilität des Tests ist ausreichend nachgewiesen, ebenso wurde die Gültigkeit des Tests durch eine große Anzahl von Untersuchungen belegt (Brickenkamp, 2002). Die Testresultate sind abhängig vom Alter, ein Unterschied zwischen Geschlecht und eine Abhängigkeit vom Bildungsgrad oder der Intelligenz konnte nicht gefunden werden.

#### 4.3.2 VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Dieser Test dient zur Erfassung der Gedächtnisleistung des Probanden.

Der VLMT besteht aus einer Lern- und einer Interferenzliste, die jeweils 15 unabhängige Wörter enthalten, sowie einer Wiedererkennensliste, die neben den Begriffen der Lern- und Interferenzliste zusätzlich 20 weitere Wörter enthält, die entweder semantisch oder phonetisch denen der Lern- oder Interferenzliste ähneln. Dem Probanden werden in der Lernphase, bestehend aus 5 Lerndurchgängen, die 15 Begriffe

der Lernliste immer in der gleichen Reihenfolge vorgetragen. Nach jedem Durchgang erfolgt die freie Reproduktion durch die Testperson. Nach Abschluss der Lernphase wird einmalig die Interferenzliste vorgetragen und abgerufen. Im Anschluss daran erfolgt, ohne erneute Darbietung, die freie Präsentation der zuerst erlernten Liste. Nach einer zeitlichen Verzögerung von zirka 30 Minuten, innerhalb derer weitere nichtsprachliche Tests bearbeitet werden, folgt der erneute Abruf der 1. Wortliste. Im Anschluss daran wird die Wiedererkennensliste vorgelesen, und der Proband muss entscheiden, ob der vorgetragene Begriff Bestandteil der Lernliste ist oder nicht (Helmstaedter et al., 2001).

Messparameter: Gesamtlernleistung (Summe der Durchgänge (DG) 1-5), Abrufleistung Interferenzliste, Abrufleistung Lernliste nach Interferenz, Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung, Verlust nach Interferenz (Differenz der Lernleistung DG6 - DG5), Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Differenz der Lernleistung DG7 - DG5), Korrigierte Wiedererkennensliste (Anzahl der positiv erkannten Begriffe, abzüglich der verzeichneten Fehler).

Mit diesem Test wird ein spezifischer Bereich des Gedächtnisses überprüft: zum einen das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis, zum anderen das verbale deklarative episodische Gedächtnis, welches einen Teil des Langzeitgedächtnisses repräsentiert (Tulving, 1972; Squire, 1982). Die Validierung erfolgte im Rahmen faktorenanalytischer Studien und durch Korrelation mit anderen Verfahren zur Gedächtnisprüfung (Weidlich und Lamberti, 1980; Benton, 1990; Helmstaedter et al., 1998). Hinsichtlich der Korrelation von Leistungsparametern und Alter zeigt sich eine gewisse Altersabhängigkeit. Bezüglich eines Einflusses des Geschlechts auf die Lernleistung, zeigten Frauen aus dem Normkollektiv tendenziell bessere Testresultate als Männer. Eine Abhängigkeit der Testresultate von der Intelligenz konnte nicht nachgewiesen werden (Helmstaedter et al., 2001).

#### 4.3.3 RWT – Regensburger Wortflüssigkeitstest

Dieser Test gehört in die Kategorie der Problemlösetests, bei dem divergentes Denken gefordert ist.

Der Test gliedert sich in zwei Aufgabenbereiche, die jeweils nacheinander geprüft werden, einen formallexikalischen und einen semantischen.

Der Proband wird aufgefordert, innerhalb von 2 Minuten nach bestimmten formalen Regeln (u.a. keine Repetitionen, keine Eigennamen und keine Wortstammverlängerungen), möglichst viele Wörter mit bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen. In einem zweiten Test wird die formallexikalische Wortflüssigkeit anhand von 2 Buchstaben geprüft, die der Proband jeweils abwechselnd zur Wortfindung nutzen soll. Dieser Buchstabenwechsel stellt zusätzliche Anforderungen an die kognitive Flexibilität (Rosen, 1980). Die semantische Überprüfung erfolgt analog. Hier muss der Proband Wörter zu bestimmten Kategorien (z.B. Tiere, Lebensmittel) finden, in einem ersten Testteil nur mit einer Kategorie, danach alternierend mit zwei vorgegebenen Kategorien (Aschenbrenner et al., 2000).

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde zu beiden Testzeitpunkten durchgeführt. Um bei der zweiten Testung Trainingseffekte zu vermeiden, wurden zu diesem Testzeitpunkt andere Untertests bei gleicher Aufgabenstellung ausgewählt:

1. Testzeitpunkt: S-Wörter, Wechsel G-Wörter/R-Wörter, Tiere, Wechsel Sportarten – Früchte.
2. Testzeitpunkt: P-Wörter, Wechsel H-Wörter / T-Wörter, Lebensmittel, Wechsel Kleidungsstücke – Blumen

Messparameter: Anzahl der korrekten Wörter 1.+2. Minute.

Zur Beurteilung divergenten Denkens haben sich in der neuropsychologischen Diagnostik Wortflüssigkeitstests, wie der oben beschriebene, durchgesetzt. Divergente Aufgabenstrukturen stellen offene Probleme dar, bei denen weder das Ziel noch der Lösungsweg eindeutig definiert ist, im Gegensatz zu konvergentem Denken, welches als logisches, schlussfolgerndes Denken zu verstehen ist, bei dem ein spezifischer Lösungsweg gesucht wird (König, 1986). Wie bei allen Problemlöseaufgaben liegen dem Lösungsprozess zahlreiche kognitive Leistungen (z.B. Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Vigilanz, Motivation, etc.) zugrunde. Mit Wortflüssigkeitstests können Defizite im kognitiven Bereich, wie sie auch zum Teil bei Multisystemerkrankungen, bei der Depression, der Schizophrenie oder auch bei Alkoholabhängigen auftreten können (Aschenbrenner et al., 2000), aufgezeigt werden. Die Validität des

Tests ist durch Validierungsstichproben und Korrelation mit anderen anerkannten Testverfahren ausreichend nachgewiesen. Normwerte wurden für 5 Altersgruppen herausgegeben, wobei keine Geschlechts- und nur geringe Bildungsunterschiede festgestellt wurden.

#### 4.3.4 TMT – Trail making test

Der Pfadfinder Test dient zur Erfassung der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Dazu soll der Proband in möglichst kurzer Zeit 25 Ziffern, die über ein DIN-A4 Blatt verteilt sind, in einer numerisch aufsteigenden Reihenfolge von 1-25 nacheinander mit einem Stift verbinden. In einem zweiten Teil wird das abwechselnde Verbinden von zuerst einer Ziffer, dann einem Buchstaben, gefordert. Die Ziffernspanne reicht hierbei von 1-13, die Buchstabenspanne von A-L. Gemessen wird hierbei der Zeitaufwand zur Bewältigung der Aufgabe (Reitan und Wolfson 1995).

Messparameter: Bearbeitungszeit Test A bzw. B.

Der Trail Making Test Teil A (TMT-A) erfasst die kognitive Leistungsgeschwindigkeit, die visumotorische Grundgeschwindigkeit, die Geschwindigkeit der Verarbeitung von Information und die Koordination einer Testperson (Gass und Daniel 1990). Der Trail Making Test Teil B erfordert zusätzlich komplexere exekutive Funktionen, wie beispielsweise kognitive Umschaltfähigkeit und Flexibilität (Bradford 1992), Symbolmanipulation im Arbeitsgedächtnis und die Unterdrückung präpotenter Handlungsimpulse (Montag 2000). Bei jungen Erwachsenen gilt für Teil A ein Wert über 39 Sekunden, bei Teil B von über 89 Sekunden als Hinweis für eine kortikale Schädigung. Allerdings finden sich erhöhte Bearbeitungszeiten auch bei Patienten mit Defiziten im Bereich der Informationsverarbeitung, so zum Beispiel bei der Depression oder der Schizophrenie (Shimizu et al. 2005).

#### 4.3.5 TICS2 – Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress

Der TICS2-K ist ein Fragebogen, der verschiedene Arten von Stresserleben misst. Zur Beantwortung der 30 Fragen, stehen jeweils fünfstufige Häufigkeitsratings zur Verfügung. Der Proband wird aufgefordert zu beurteilen, wie häufig er bestimmte Er-

fahrungen gemacht hat. Durch einen dazugehörigen Hinweis „im Hinblick auf die letzten 3 Monate“ soll sichergestellt werden, dass der Proband ausschließlich vergangenheitsorientierte Angaben macht und keine zukunftsorientierten. Im Durchschnitt dauert die Beantwortung des Fragebogens 15 Minuten, allerdings wird kein Zeitlimit festgesetzt. Durch Aufsummieren der Angaben der Testperson werden 10 Skalen erfasst, die unterschiedliche Bereiche von Stresserleben messen. Je höher der jeweilige Wert, desto intensiver und chronischer die Einwirkung von Stress in der jeweiligen Dimension (Schulz und Schlotz, 2002).

Messparameter: Arbeitsüberlastung, soziale Überlastung, Überforderung bei der Arbeit, Mangel an sozialer Anerkennung, Unzufriedenheit mit der Arbeit, soziale Spannungen, Leistungsdruck bei der Arbeit, Leistungsdruck bei der Kommunikation, soziale Isolation, Besorgnisneigung.

Die Validität dieses Test wurde unter anderem durch Korrelation mit stressrelevanten Variablen anderer Fragebogendaten nachgewiesen. Die Interkorrelation der einzelnen Stressskalen des TICS2-K ergab bis auf die Dimensionen „Leistungsdruck bei der Arbeit“ und „Leistungsdruck bei der Kommunikation“ eine weitgehende Unabhängigkeit. Bezüglich vorhandener Geschlechtsunterschiede, zeigte sich eine höhere Besorgnisneigung bei Frauen, zusätzlich erzielte der Bereich „soziale Überlastung“ bei Frauen höhere Punktwerte als bei Männern. Eine Altersabhängigkeit einzelner Skalen wurde zwar gefunden, aber aufgrund geringer Unterschiede wurde eine altersspezifische Normierung nicht vorgenommen (Schulz und Schlotz, 2002).

#### **4.4 Versuchsablauf**

Die kognitive Testung der Patienten erfolgte an zwei Testzeitpunkten. Die erste Testung wurde frühzeitig nach Aufnahme in die Studie und damit zu Beginn der Substitution durchgeführt. Die zweite Testung erfolgte nach stabiler Einstellung auf das Substitutionsmedikament, zirka 8 Wochen nach dem ersten Testzeitpunkt. Die erste Testung wurde in der betreuenden Substitutionseinrichtung von erfahrenen Ärzten und Psychologen durchgeführt, die 2. Testung erfolgte in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Patienten, die im Bezirkskrankenhaus in Regensburg betreut wurden und aufgrund der Entfernung nicht in München

getestet werden konnten, absolvierten beide Testzeitpunkte im BKH Regensburg. Alle Teilnehmer beider Testungen erhielten eine geringe Aufwandsentschädigung.

Der Testablauf war für alle Teilnehmer gleich, des weiteren wurde darauf geachtet, dass die 2. Testung jeweils am Vormittag stattfand, auch bei den anderen Rahmenbedingungen wurde Wert auf möglichst große Übereinstimmung gelegt (u. a. gleiche Beleuchtung im fensterlosen Raum, gleiche Instruktionen durch den Testleiter). Die Untersuchungsdauer lag für den ersten Testzeitpunkt bei zirka 25 Minuten, die zweite Testung beanspruchte etwa eine Stunde. Aus Gründen der Compliance der Patienten und aufgrund möglicher Trainingseffekte wurde für die erste Testung nur ein Teil der Tests des zweiten Testzeitpunkt durchgeführt. Der Testablauf zu beiden Zeitpunkten gestaltete sich folgendermaßen:

1. Testzeitpunkt:

- D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest
- RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest
- TICS2-K, Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress

2. Testzeitpunkt:

- Dokumentationsblatt zur Substitutionsbehandlung (Soziodemographische Daten, Dauer der Abhängigkeit, Dosis des Substitutionsmittels)
- VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
- D2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
- TMT, Trail making test, Teil A und B
- TICS2-K, Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress
- VLMT, Teil 2, Abruf- und Wiedererkennensliste
- RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest

## **4.5 Angewandte statistische Methoden**

Die Auswertung der Testergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 13.0). Vor dem Vergleich der Stichproben wurde zuerst mittels Komolgorov-Smirnov Test die Verteilung der Ergebnisse überprüft, bei Normalverteilung wurden die Testleistungen mittels T-Test für unabhängige Stichproben untersucht, zum Testzeitpunkt 2 wurde aufgrund der zusätzlichen Kontrollgruppe eine One-Way ANOVA mit anschließendem Post-Hoc Test nach Duncan verwendet. Der Vergleich der Testergebnisse des ersten Testzeitpunktes mit den Leistungen des zweiten Testzeitpunktes erfolgte bei Normalverteilung mittels T-Test für verbundene Stichproben. Nicht normalverteilte Daten wurden zum ersten Testzeitpunkt mittels U-Test für unabhängige Stichproben von Mann-Whitney ausgewertet, einem nicht-parametrischen Test, der unempfindlich gegenüber Ausreißern ist. Für verbundene Stichproben kam der U-Test von Wilcoxon zur Anwendung. Zum zweiten Testzeitpunkt wurde zuvor eine Kruskal-Wallis Analyse bei mehr als zwei vorhandenen Stichproben durchgeführt, bei Signifikanz dieses Tests schloss sich ein U-Test nach Mann-Whitney zum Vergleich der Stichproben untereinander an. Bei verbundenen Stichproben mit dichotomer Ausprägung der Variablen wurde zur Testauswertung der McNemar Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

Um den Zusammenhang der Testleistung zwischen Alter, Dauer der Suchterkrankung und Dosis des verabreichten Medikaments zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

Entsprechend der Zielsetzung der Untersuchung wurde zunächst die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden ausgewertet. Hierfür wurden sämtliche Parameter der einzelnen Leistungstests aus allen Gruppen miteinander verglichen, zuerst die Ergebnisse der beiden Testsubstanzen zum ersten Testzeitpunkt, als nächstes die Testergebnisse der Einzelsubstanzen im Hinblick auf die Veränderung vom ersten zum zweiten Testzeitpunkt. Zuletzt wurden die Unterschiede der Resultate der Testsubstanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt zwei hinsichtlich signifikanter Unterschiede analysiert.

### 5.1 D2 – Aufmerksamkeitsbelastungstest

Nach der Untersuchung der einzelnen Testresultate der Probanden auf Normalverteilung mittels des Komolgorov-Smirnov Tests wurden die Testergebnisse mit dem T-Test und der Vergleich der Testergebnisse der Substanzen mit der Kontrollgruppe mittels der One-Way ANOVA und anschließendem Post-Hoc Test nach Duncan durchgeführt.

#### Vergleich der Testergebnisse der Substanzen zum ersten Testzeitpunkt

Tabelle 2: Ergebnisse des T-Tests für unabhängige Stichproben

Test D2	Methadon-Gruppe (n=30)		Buprenorphin-Gruppe (n=24)		p
	MW	SD	MW	SD	
Gesamtzahl	434,37	89,34	411,21	79,01	0,266
Konzentrationsleistungswert	143,67	37,37	138,50	30,96	0,589

\*p < 0,05

Zum ersten Testzeitpunkt unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der bearbeiteten Zeichen und des Konzentrationsleistungswertes nicht signifikant, die Methadongruppe wies allerdings eine größere Streuung sowohl in der Gesamtzahl der be-

arbeiteten Zeichen als auch in der Konzentrationsleistung auf. Die genauen Testergebnisse sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

### Vergleich der Entwicklung der Testergebnisse der Einzelsubstanzen

Tabelle 3: Ergebnisse des T-Tests für verbundene Stichproben, Medikation: Methadon

Methadon (n=30)	Gesamtzahl		p	Konzentrationsleistungswert		p
	T1	T2		T1	T2	
MW	437,37	472,70	0,018*	143,67	174,27	0,000*
SD	89,34	74,89		37,37	35,23	

\*p < 0,05

Tabelle 4: Ergebnisse des T-Tests für verbundene Stichproben, Medikation: Buprenorphin

Buprenorphin (n=24)	Gesamtzahl		p	Konzentrationsleistungswert		p
	T1	T2		T1	T2	
MW	411,21	443,54	0,005*	138,50	160,58	0,000*
SD	79,01	81,35		30,96	28,44	

\*p < 0,05

In Tabelle 3 und Tabelle 4 wird eine hochsignifikante Besserung der Testleistung bei der Probandengruppen beim Vergleich von Testzeitpunkt 1 und Testzeitpunkt 2 deutlich. Bei annähernd ähnlichen Standardabweichungen konnte sich die Patientengruppe, die Methadon erhalten hatte, im Mittelwert bei der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen um 8 % verbessern, ebenso auch die Buprenorphingruppe. Die Verbesserung des Konzentrationsleistungswertes, als Maß für die Diskriminationsfähigkeit zwischen falschen und richtigen Zeichen, lag in der Methadongruppe im Mittelwert bei 21,2 %, Patienten mit Buprenorphin als Substitutionsmittel erzielten eine Verbesserung der Testergebnisse um zirka 16%. Im Verlauf der Studie konnten sich

in der Gruppe der Methadon substituierten Patienten für das Testitem „Konzentrationsleistung“ 29 Patienten verbessern, nur ein Patient erbrachte eine unveränderte Leistung. Innerhalb der Probandengruppe unter Buprenorphinsubstitution konnten 20 Patienten ihre Leistung im Vergleich zum ersten Testzeitpunkt verbessern, ein Patient konnte das Leistungsniveau halten, 3 Patienten erbrachten schlechtere Leistungen. In Abbildung 1 sind die Mittelwerte zu den einzelnen Testitems im Verlauf zu Testzeitpunkt 1 und Testzeitpunkt 2 für die jeweilige Substanzgruppe dargestellt.

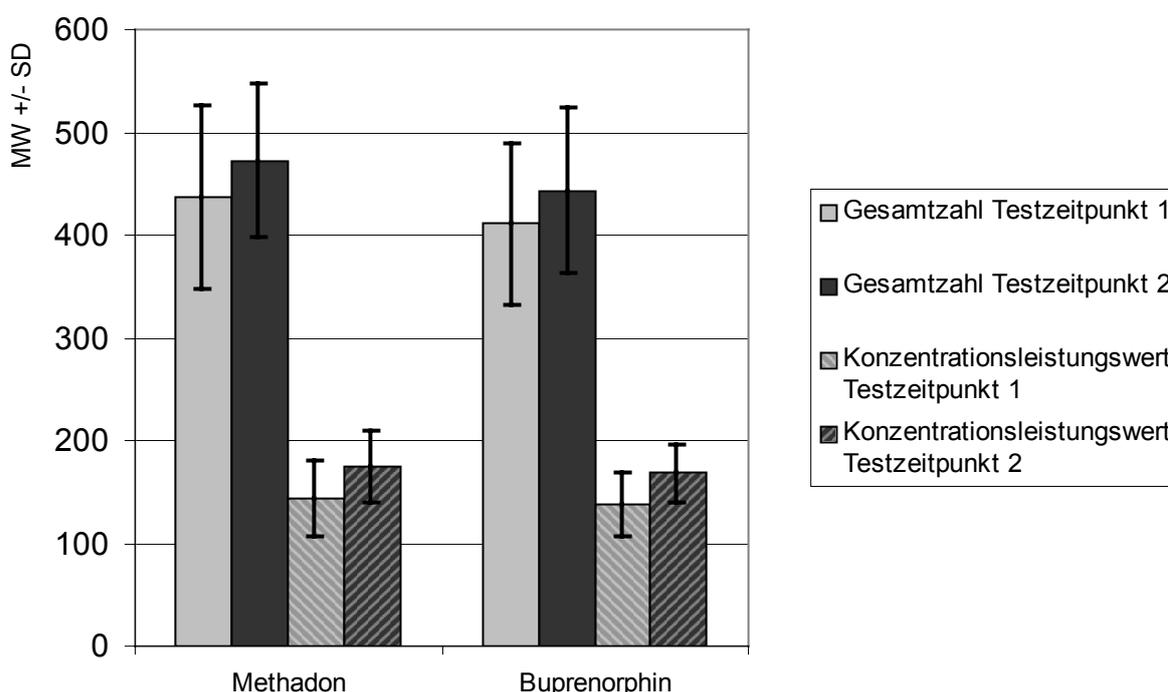


Abbildung 1: Aufmerksamkeitsbelastungstest D2

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen zum 2. Testzeitpunkt mit der Kontrollgruppe

Tabelle 5 veranschaulicht die Mittelwerte der Testitems „Gesamtzahl Bearbeitete“ und „Konzentrationsleistung“, die Berechnung der Signifikanz erfolgte mit dem Post-Hoc Test nach Duncan. Die Probandengruppen konnten ihre Testleistung nach stabiler Einstellung auf das Substitutionsmedikament vom ersten zum zweiten Testzeitpunkt signifikant steigern (s.o.). Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten zum Testzeitpunkt 2 keine signifikanten Unterschiede im Leistungsniveau gefunden werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Kontrollgruppe vor allem im Vergleich zur Buprenorphingruppe,

tendenziell bessere Testresultate erbrachte. So lag der Mittelwert bei der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen bei der Buprenorphin-Gruppe bei 445,40 Zeichen, die Kontrollgruppe erreichte in derselben Kategorie 481,63 Zeichen. Auch ist die Standardabweichung in der Kontrollgruppe kleiner als bei beiden Patientengruppen, insgesamt erreichte die Kontrollgruppe ein homogeneres Leistungsniveau. Abbildung 2 und Abbildung 3 heben die Ergebnisse der einzelnen Gruppen mit Mittelwerten und Standardabweichung grafisch hervor.

Tabelle 5: D2 – Vergleich der Testergebnisse mittels Post-Hoc Tests nach Duncan

Test D2	Methadon-Gruppe (n=33)		Buprenorphin-Gruppe (n=25)		Kontrollgruppe (n=24)		p*
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Gesamtzahl	468,58	74,56	445,40	80,18	481,63	67,35	-
Konzentrationsleistungswert	173,91	34,42	160,84	27,87	178,63	32,30	-

\* Post-Hoc Test nach Duncan

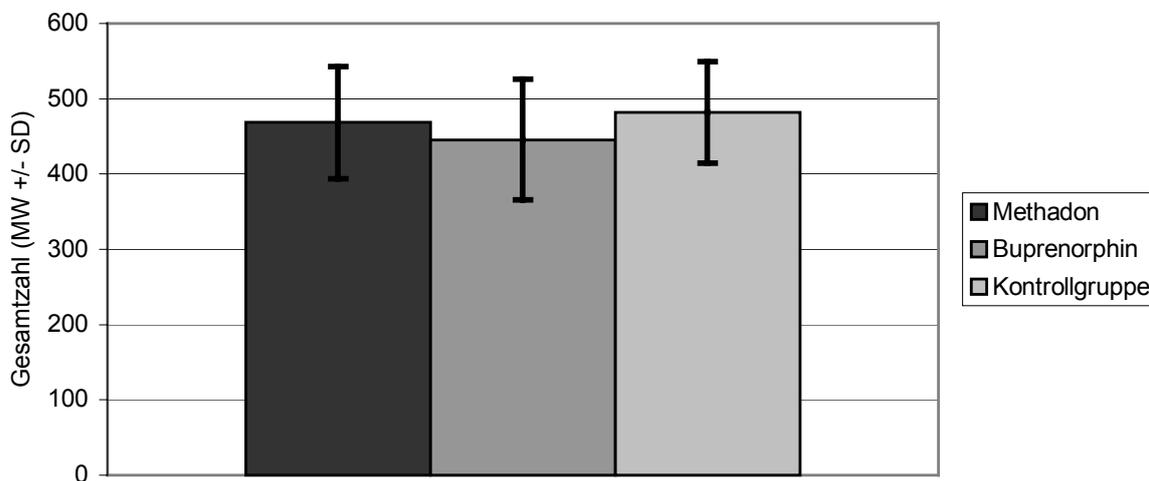


Abbildung 2: D2 – Gesamtzahl Bearbeitete, Mittelwerte +/- Standardabweichung

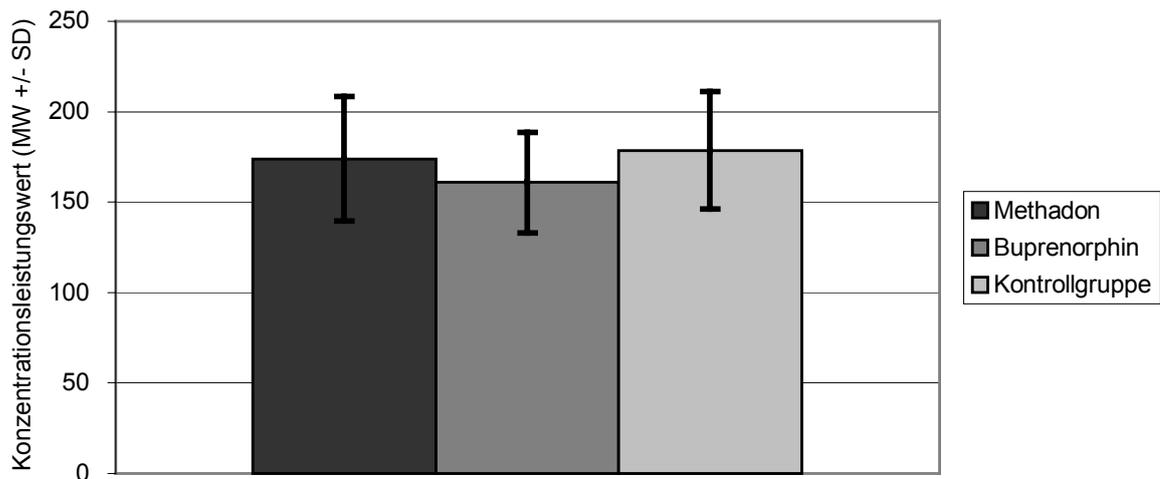


Abbildung 3: D2 – Konzentrationsleistungswert, Mittelwerte +/- Standardabweichung

## 5.2 VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der Komolgorov-Smirnov Test ergab für die Testergebnisse keinen Hinweis auf Normalverteilung der Daten, deshalb wurde der Vergleich der Stichproben untereinander nach signifikantem Ergebnis des Kruskal-Wallis-H Tests mittels Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Da für diesen Test signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Testleistung gefunden wurden, wurden die weiteren Analysen nach Geschlechtern getrennt durchgeführt.

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen mit der Kontrollgruppe;

#### Geschlecht: weiblich

Betrachtet man die in Tabelle 6 aufgeführten Werte, so fällt innerhalb der Medikamentengruppen ein tendenziell besseres Abschneiden der Methadongruppe auf. So liegt der Mittelwert der Gesamtlernleistung, die sich aus der Summe der in den Einzeldurchgängen gemerkten Begriffe zusammensetzt, bei den weiblichen Methadonpatienten bei 54,92, Buprenorphin substituierte Patientinnen erreichten einen Mittelwert von 50,08. Auch nach zeitlicher Verzögerung von zirka 20 Minuten schnitt die Methadongruppe beim Abfragen der Wiedererkennensliste tendenziell besser ab. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der Kontrollgruppe, so fallen bei beiden Patientengruppen schlechtere Ergebnisse für die Testitems Kurzzeitgedächtnis, wel-

ches sich in der Gesamtlernleistung widerspiegelt, und Langzeitgedächtnis, welches im Test durch zeitlich verzögerte Wiedergabe und der Wiedererkennensliste repräsentiert wird, auf. So lag die Gesamtlernleistung nach Durchgang eins bis fünf innerhalb der Kontrollgruppe bei den Frauen im Mittelwert bei 62,07 und damit signifikant höher als bei beiden Patientengruppen. Bei der Präsentation noch erinnerter Begriffe nach zeitlicher Verzögerung, nannte die Kontrollgruppe signifikant mehr Wörter als die mit Buprenorphin substituieren Patientinnen. Im Vergleich zur Methadongruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bei der Abfrage der Wiedererkennensliste konnte sich die Kontrollgruppe im Mittelwert (14,67) signifikant mehr korrekte Begriffe merken als die Buprenorphingruppe, hier lag der Mittelwert bei 11,83, die weiblichen Methadonpatienten zeigten auch hier nur tendenziell schlechtere Ergebnisse (MW 13,46). Abbildung 4 stellt die Ergebnisse der einzelnen Gruppen nach Geschlecht getrennt für die Gesamtlernleistung und die korrigierte Wiedererkennensliste grafisch dar.

Tabelle 6: VLMT – Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests, weibliches Geschlecht

	Methadon-Gruppe (n=13)		Buprenorphin-Gruppe (n=12)		Kontrollgruppe (n=15)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Gesamtlernleistung	54,92	7,48	50,08	7,62	62,07	4,48
Verlust nach Interferenz	1,46	1,89	2,42	2,11	1,07	1,16
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	1,08	2,46	2,83	2,48	0,60	1,12
Korrigierte Wiedererkennensliste	13,46	2,40	11,83	3,16	14,67	0,82

	Methgr.-Bupgr.	Methgr.-Kontrollgr.	Bupgr.-Kontrollgr.
	p	p	p
Gesamtlernleistung	0,102	0,006*	0,000*
Verlust nach Interferenz	0,303	0,687	0,113
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	0,032*	0,905	0,006*
Korrigierte Wiedererkennensliste	0,098	0,185	0,001*

\*p < 0,05

**Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen mit der Kontrollgruppe;  
Geschlecht: männlich**

Tabelle 7: VLMT – Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests, männliches Geschlecht

	Methadon-Gruppe (n=20)		Buprenorphin-Gruppe (n=13)		Kontrollgruppe (n=9)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Gesamtlernleistung	45,45	8,90	41,23	8,36	52,67	6,08
Verlust nach Interferenz	2,15	2,06	1,85	2,38	2,56	1,88
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	2,10	1,94	2,00	2,59	1,67	1,41
Korrigierte Wiederkennensliste	11,75	3,43	11,23	3,11	12,78	2,33

	Methgr.-Bupgr.	Methgr.-Kontrollgr.	Bupgr.-Kontrollgr.
	p	p	p
Gesamtlernleistung	0,285	0,033*	0,004*
Verlust nach Interferenz	0,852	0,579	0,520
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	0,896	0,665	0,786
Korrigierte Wiederkennensliste	0,393	0,562	0,199

\*p < 0,05

Tabelle 7 veranschaulicht die Testergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die männlichen Probandengruppen. Innerhalb der medikamentös substituierten Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Testleistung. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe erbrachten beide Patientengruppen ein signifikant schlechteres Testresultat bezüglich der Gesamtlernleistung. Während der Lerndurchgänge eins bis fünf, die durch Aufsummierung der gemerkten Begriffe die Gesamtlernleistung widerspiegelt, erlangte die mit Methadon substituierte Gruppe im Mittelwert ein fast 14 % schlechteres Ergebnis, die Buprenorphingruppe schnitt nahezu 22 % schlechter ab als die Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede für die Testresultate, die das Langzeitgedächtnis repräsentieren, ließen sich im Gegensatz zu den weibli-

chen Probanden nicht finden. In Abbildung 4 sind die Testergebnisse einzelner Items nach Geschlecht getrennt zur besseren Illustration noch einmal grafisch demonstriert.

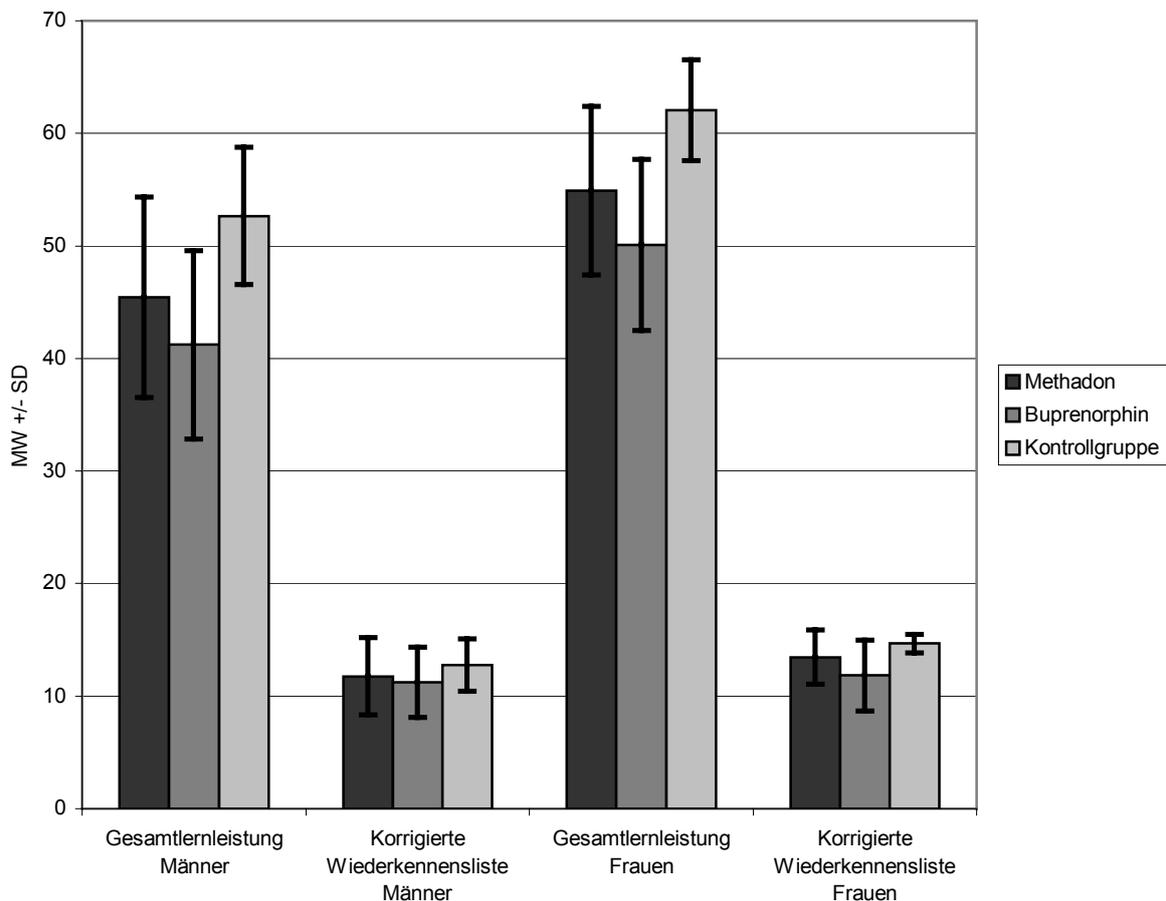


Abbildung 4: VLMT – Mittelwerte ausgewählter Testitems

### 5.3 RWT – Regensburger Wortflüssigkeitstest

Nach dem Nachweis von normalverteilten Stichproben, wurde für die Untersuchung zum Testzeitpunkt 1 der T-Test für unabhängige Stichproben ausgewählt. Zum Vergleich hinsichtlich signifikanter Unterschiede zum Testzeitpunkt 2 kam die One-Way ANOVA mit anschließendem Post-Hoc Test nach Duncan zur Anwendung. Aufgrund unterschiedlicher Testaufgaben konnte die Veränderung der Testresultate im Verlauf

der Untersuchung zwischen erstem und zweitem Testzeitpunkt nicht durchgeführt werden.

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen zum ersten Testzeitpunkt

Tabelle 8: RWT – Ergebnisse des T-Tests für unabhängige Stichproben

Test: RWT	Methadon-Gruppe (n=38)		Buprenorphin-Gruppe (n=35)		p
	MW	SD	MW	SD	
Anzahl S-Wörter	19,87	7,242	19,20	4,581	0,636
Anzahl Wechsel G-R-Wörter	18,55	5,708	19,26	4,368	0,554
Anzahl Tiere	30,84	7,239	30,71	6,341	0,933
Anzahl Wechsel Sportarten - Früchte	22,34	5,079	21,86	4,551	0,670

\*p < 0,05

Zum ersten Testzeitpunkt zeigten die Patienten hinsichtlich der geforderten Aufgaben ein insgesamt homogenes Ergebnis. Zu Beginn wurde der formallexikalische Bereich mittels Aufzählung von Wörtern mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben geprüft, in diesem Falle war es zuerst der Buchstabe „S“, als nächstes abwechselnde Präsentation von Wörtern mit den Anfangsbuchstaben „G“ und „R“. Es folgte die Testung des semantischen Bereiches mittels Darbietung von Wörtern des Tierreiches. Zuletzt wurde die Anzahl der korrekt gefundenen Begriffe addiert, die abwechselnd aus dem Bereich Sport und dem Tierreich stammen sollten.

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen zum 2. Testzeitpunkt mit der Kontrollgruppe

Tabelle 9 veranschaulicht die Ergebnisse des Regensburger Wortflüssigkeitstests zum zweiten Testzeitpunkt. Hinsichtlich der ersten Aufgabe des Präsentierens möglichst vieler Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „P“, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen messen. Bei der zweiten Aufgabe, der Aufzählung möglichst vieler Wörter mit Anfangsbuchstaben „H“ im Wechsel mit Wörtern mit Anfangsbuchstaben „T“, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwi-

schen der Methadon- und der Buprenorphingruppe. Innerhalb der Testzeit von 2 Minuten benannte die Probandengruppe mit Methadon als Substitutionsmittel im Mittelwert 14 % mehr Wörter als die Buprenorphingruppe. Auch die Kontrollgruppe erbrachte ein tendenziell besseres Ergebnis als die mit Buprenorphin substituierten Patienten, wenngleich das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Bei der dritten Aufgabe, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Lebensmittel aufzuzählen, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und beiden Substitutionsmitteln. Im Mittel erreichte die Kontrollgruppe im Vergleich zu den Methadon substituierten Patienten ein 21 % besseres Ergebnis, bei der Buprenorphin substituierten Gruppe betrug der Unterschied im Mittelwert sogar 23 %. Die vierte Aufgabe bestand in der Aufzählung möglichst vieler Begriffe zum Thema Kleidung im Wechsel mit verschiedenen Blumen. Hier erreichte die Kontrollgruppe im Vergleich zur Buprenorphin-Gruppe ein signifikant besseres Ergebnis, die Methadon-Gruppe erbrachte tendenziell schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, das Signifikanzniveau wurde hierbei allerdings nicht erreicht. Insgesamt unterschieden sich beide Probandengruppen unter Substitution nur bei der zweiten Testaufgabe signifikant, ansonsten lagen die Ergebnisse auf einem ähnlichen Niveau. In Abbildung 5 sind zur besseren Veranschaulichung die Mittelwerte der Testergebnisse, nach den einzelnen Unter- tests sortiert, dargestellt.

Tabelle 9: RWT – Ergebnisse des Post-Hoc Tests nach Duncan

Test: RWT	Methadon-Gruppe (n=31)		Buprenorphin-Gruppe (n=25)		Kontrollgruppe (n=24)		Signifikante Unterschiede zwischen:*
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Anzahl P-Wörter	15,48	4,42	15,32	6,12	16,06	6,29	-
Anzahl Wechsel H-T-Wörter	22,61	4,59	19,8	5,28	22,21	4,45	Meth.-Bupr.
Anzahl Lebensmittel	30,29	8,44	30,84	5,59	37,38	8,03	Meth.-Kontr./ Bupr.-Kontr.
Anzahl Wechsel Kleidung- Blumen	19,61	4,39	18,88	5,36	22,04	4,12	Bupr.-Kontr.

\* Post-Hoc Test nach Duncan

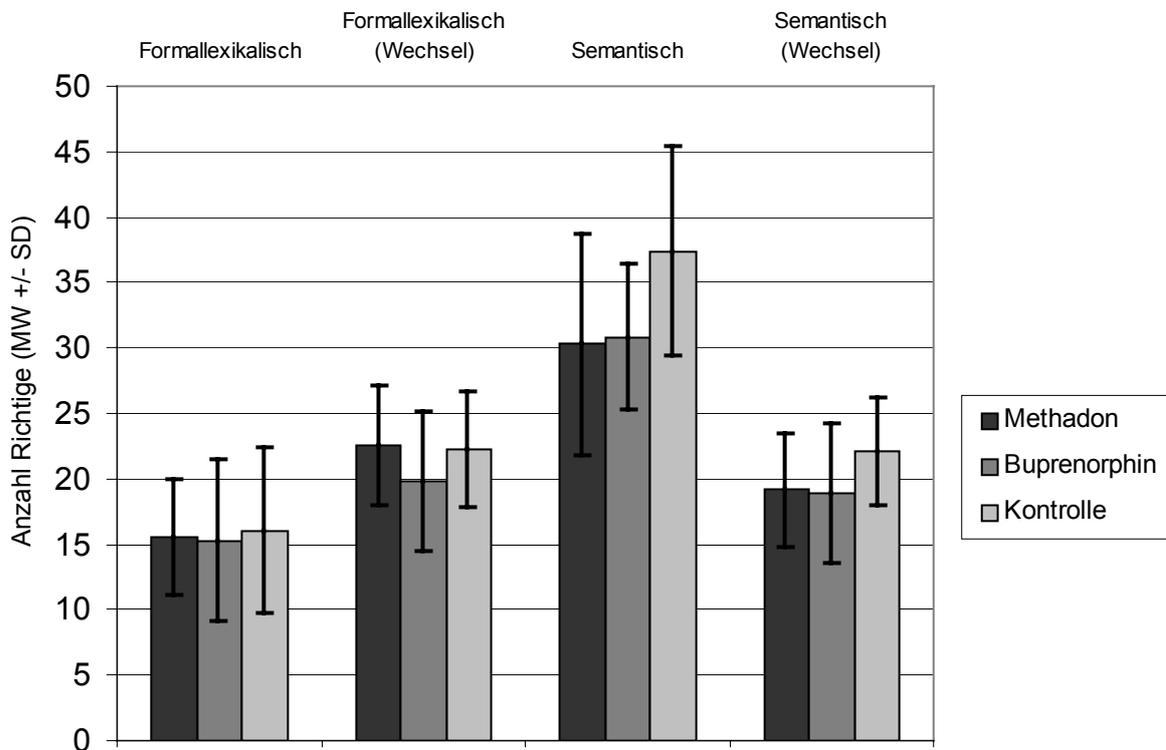


Abbildung 5: Regensburger Wortflüssigkeitstest: Mittelwerte der Testergebnisse

## 5.4 TMT – Trail making Test

Für diesen Test konnte eine Normalverteilung der einzelnen Ergebnisse der Gruppen mittels Komolgorov-Smirnov Tests nachgewiesen werden. Um die Stichproben hinsichtlich signifikanter Unterschiede zu untersuchen wurde eine One-Way ANOVA mit anschließendem Post-Hoc Test nach Duncan durchgeführt.

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen mit der Kontrollgruppe

Bei diesem Test geht es darum, in möglichst kurzer Zeit mit einem Stift über ein Blatt verstreute Ziffern beziehungsweise abwechselnd Ziffern und Buchstaben in aufsteigender und alphabetischer Reihenfolge zu verbinden. Dabei gehen Fehler in der Ausführung zu Lasten der bearbeiteten Zeit. Vergleicht man die in Tabelle 10 aufgeführten Werte, benötigte die Buprenorphin-Gruppe für den Teil A im Mittelwert 29,68

Sekunden und damit signifikant mehr Zeit als die Kontrollgruppe mit 24,17 Sekunden. Auch die Methadon-Gruppe absolvierte diese Aufgabe tendenziell langsamer als die Kontrollgruppe, der Mittelwert lag hier bei 27,37 Sekunden. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Im zweiten Teil des Tests benötigten beide Patientengruppen signifikant länger für die Lösung der Aufgabe. Die Mittelwerte der Testzeiten lagen für Methadon substituierte Patienten 29 % höher im Vergleich zur Kontrollgruppe, Buprenorphin substituierte Patienten benötigten sogar zirka 42 % mehr Zeit. Zwischen den Testergebnissen der Methadon- und der Buprenorphingruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Abbildung 6 dient zur grafischen Veranschaulichung der Testergebnisse.

Tabelle 10: TMT – Ergebnisse des Post-Hoc Tests nach Duncan

	Methadongruppe (n=33)		Buprenorphingruppe (n=25)		Kontrollgruppe (n=24)		*p < 0,05:
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
TMT Teil A	27,37	8,36	29,68	9,97	24,17	6,87	Buprenorphingr.-Kontrollgr.
TMT Teil B	76,45	31,83	84,68	24,68	59,38	24,02	Methadongr.-Kontrollgr.; Buprenorphingr.-Kontrollgr.

\* Post-Hoc Test nach Duncan

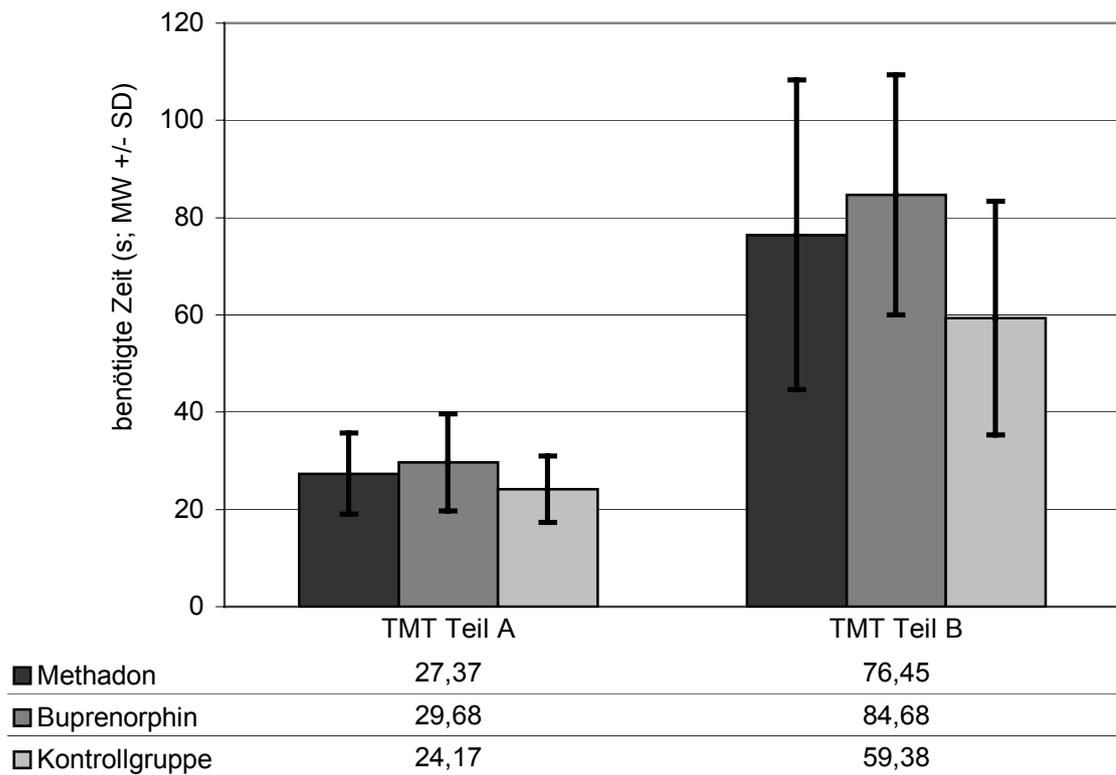


Abbildung 6: TMT – Mittelwerte der Testzeiten für Teil A und Teil B

## 5.5 TICS – Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen zum ersten Testzeitpunkt

Tabelle 11: TICS – Testzeitpunkt 1 (Auswahl)

	Methadon (n=40)		Buprenorphin (n=35)		p
	MW	SD	MW	SD	
Leistungsdruck bei der Arbeit	4,4	2,9	5,4	2,9	0,117
Leistungsdruck bei der Kommunikation	5,0	2,2	4,3	2,0	0,115
Soziale Isolation	5,8	2,7	5,1	2,7	0,253

\*p < 0,05

Zu Beginn der Untersuchung ließen sich bei beiden Testgruppen keine signifikanten Unterschiede in den unterschiedlichen Bereiche von subjektivem Stresserleben finden. Tabelle 11 zeigt lediglich tendenzielle Unterschiede bei einigen ausgewählten Bereichen. So fiel die Einstufung der Bereiche „Leistungsdruck bei der Kommunikation“ und „Soziale Isolation“ bei Methadon substituierten Patienten im Schnitt um 0,7 Punkte höher aus, als im Vergleich zur Buprenorphingruppe; diese jedoch bewertete die Skala „Leistungsdruck bei der Arbeit“ tendenziell höher als die Methadon-Gruppe. Eine komplette Übersicht der Mittelwerte mit Standardabweichung ist in Tabelle 13 dargestellt.

### Vergleich der Entwicklung der Testergebnisse der Einzelsubstanzen

Tabelle 12: TICS – Ergebnisse des Wilcoxon Tests im Vergleich Testzeitpunkt 1 – Testzeitpunkt 2 (Auswahl)

		Testzeitpunkt 1 (MW/SD)	Testzeitpunkt 2 (MW/SD)	p
Überforderung	Methadon (n=30)	3,2 / 1,9	2,8 / 1,9	0,534
	Buprenorphin (n=24)	3,6 / 2,4	2,7 / 2,1	0,023*
Besorgnisneigung	Methadon (n=30)	6,4 / 2,6	6,2 / 2,6	0,338
	Buprenorphin (n=24)	5,6 / 2,8	5,1 / 2,5	0,175

\*p < 0,05

Nach stabiler Einstellung auf ein bestimmtes Substitutionsmittel zeigte sich, im Vergleich zu den Ergebnissen zu Beginn der Studie, eine signifikante Besserung der Einstufung im Bereich „Überforderung“ bei Buprenorphin substituierten Patienten um 33% vom Mittelwert und tendenziell niedrigerer Einstufung des Stressempfindens im Bereich „Besorgnisneigung“. Tabelle 12 spiegelt eine Auswahl der Testergebnisse wider, alle anderen untersuchten Testresultate zeigen keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Untersuchung und sind in Tabelle 13 aufgeführt.

### Vergleich der Testergebnisse der Substanzgruppen zum 2. Testzeitpunkt mit der Kontrollgruppe

Tabelle 13 veranschaulicht die Ergebnisse der im TICS-2K untersuchten Bereiche für erlebten chronischen Stress. Da eine Normalverteilung der Testresultate nicht nach-

gewiesen werden konnte, wurden die Probandengruppen mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Beurteilung von erlebtem Stress der beiden medikamentös substituierten Probandengruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe im Bereich „Arbeitsunzufriedenheit“ und „Soziale Isolation“. Im Verlauf der Untersuchung änderte sich die Bewertung dieser Bereiche innerhalb der Medikamentengruppe kaum, lag damit aber für den Bereich „Arbeitsunzufriedenheit“ im Schnitt 45 % höher als das „Rating“ der Kontrollgruppe. Methadonpatienten maßen der Skala „soziale Isolation“ nahezu 66 % höhere Stresswerte bei als die Kontrollgruppe, bei Buprenorphinpatienten lagen die Werte für diesen Bereich noch 39% höher. Im Gegensatz dazu erreichte die Kontrollgruppe für die Skalen „Leistungsdruck bei der Arbeit“ und „Mangel an sozialer Anerkennung“ im Vergleich mit beiden Gruppen zum Teil signifikant höhere Werte.

Tabelle 13: TICS – Mittelwerte der Ergebnisse der Testitems; p-Werte nach dem Mann-Whitney-U-Test zwischen Methadon- und Buprenorphin-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe

	Methadon (Testzeitpunkt 1)	Methadon (Testzeitpunkt2)	Buprenorphin (Testzeitpunkt 1)	Buprenorphin (Testzeitpunkt 2)	Kontrollgruppe
Arbeitsüberlastung	5,3 (SD: 2,2)	4,9 (SD: 2,2)	4,8 (SD: 2,3)	4,6 (SD: 2,0)	5,3 (SD: 2,3)
Soziale Überlastung	4,5 (SD: 2,5)	4,5 (SD: 2,4)	3,8 (SD: 2,2)	4,6 (SD: 2,8)	4,3 (SD: 1,8)
Überforderung b.d. Arbeit	3,2 (SD: 1,9)	2,8 (SD: 1,9)	3,6 (SD: 2,4)	2,7 (SD: 2,1)	2,9 (SD: 2,3)
Mangel an sozialer Anerkennung	4,0 (SD: 2,1)	4,3 (SD: 2,3)	3,6 (SD: 2,5)	<b>3,4 (SD: 2,1)</b> <b>p=0,04</b>	5,0 (SD: 2,7)
Arbeitsunzufriedenheit	<b>6,0 (SD: 2,5)</b> <b>p=0,005</b>	<b>6,2 (SD: 2,8)</b> <b>p=0,006</b>	<b>6,0 (SD: 2,6)</b> <b>p=0,008</b>	<b>6,0 (SD: 2,1)</b> <b>p=0,004</b>	4,2 (SD: 2,3)
Soziale Spannungen	4,3 (SD: 2,2)	4,1 (SD: 2,3)	4,5 (SD: 2,1)	4,1 (SD: 2,5)	4,1 (SD: 1,9)
Leistungsdruck bei der Arbeit	<b>4,4 (SD: 2,9)</b> <b>p=0,025</b>	4,9 (SD: 2,4)	5,4 (SD: 2,9)	<b>4,4 (SD: 3,3)</b> <b>p=0,029</b>	6,0 (SD: 2,8)
Leistungsdruck bei der Kommunikation	5,0 (SD: 2,2)	5,1 (SD: 1,9)	4,3 (SD: 2,0)	3,9 (SD: 2,2)	4,6 (SD: 2,1)
Soziale Isolation	<b>5,8 (SD: 2,7)</b> <b>p=0,002</b>	<b>6,0 (SD: 2,7)</b> <b>p=0,002</b>	<b>5,1 (SD: 2,7)</b> <b>p=0,045</b>	<b>5,0 (SD: 2,4)</b> <b>p=0,048</b>	3,6 (SD: 2,8)
Besorgnisneigung	<b>6,4 (SD: 2,6)</b> <b>p=0,05</b>	6,2 (SD: 2,6)	6,1 (SD: 2,8)	5,6 (SD: 2,5)	5,1 (SD: 2,5)

## 5.6 Entwicklung Beigebrauch Testzeitpunkt 1 -Testzeitpunkt 2

Tabelle 14: Anzahl positiv getesteter Patienten auf Opiat- und Benzodiazepin-Beigebrauch; Ergebnisse des McNemar Tests

Opiat-Beigebrauch	Anzahl pos. UK Tzp1	Anzahl pos. UK Tzp2	p
Methadon-Gruppe (n=31)	17	9	0,050*
Buprenorphin-Gruppe (n=24)	12	6	0,105
Benzodiazepin-Beigebrauch	Anzahl pos. UK Tzp1	Anzahl pos. UK Tzp2	p
Methadon-Gruppe (n=31)	13	7	0,109
Buprenorphin-Gruppe (n=24)	5	5	1,000

\* p < 0,05

Im Verlauf der Studie wurden bei den Patienten regelmäßig Urinkontrollen auf einen möglichen Beigebrauch von psychotropen Substanzen untersucht, speziell im Hinblick auf Opiat- und Benzodiazepin-Abusus. Der Nachweis psychotroper Substanzen erfolgte hierbei qualitativ. Tabelle 14 zeigt die Anzahl der positiv auf Opiate und Benzodiazepine getesteten Patienten beider Substitutionsmittel zum ersten und zweiten Testzeitpunkt. Zum Nachweis signifikanter Unterschiede wurde hierbei der McNemar Test angewandt. In beiden Patientengruppen sank die Rate illegalen Beigebrauchs unter stabiler Substitution erheblich, so halbierte sich die Rate des Opiat-Beigebrauchs innerhalb der Methadongruppe und lag zum zweiten Testzeitpunkt bei zirka 29 %. Damit fiel der Opiatbeikonsum zum zweiten Testzeitpunkt signifikant niedriger aus als noch zu Beginn der Studie. Für den Beigebrauch an Benzodiazepinen konnte in der Methadongruppe eine ähnliche Tendenz nachgewiesen werden. So fiel die Häufigkeit illegalen Konsums an Benzodiazepinen von anfangs 49 % auf 22 % ab. Innerhalb der Buprenorphin substituierten Patienten zeigte sich ebenfalls ein Trend zu geringerem Beikonsum an psychotropen Substanzen, vor allem für Opiate. So halbierte sich die Rate des Opiatbeikonsums und betrug unter stabiler Substitution zum zweiten Testzeitpunkt nur noch 25 %. Der Konsum von Benzodiazepinen verbesserte sich nicht, wenngleich auch von 5 zum ersten Testzeitpunkt positiv auf Benzodiazepine getesteten Patienten 3 zum zweiten Testzeitpunkt negative Urin-

kontrollergebnisse erbrachten. Jedoch fielen die Urinkontrollen bei 3 Patienten, die anfangs ohne Benzodiazepinbeigebrauch waren, zum zweiten Zeitpunkt positiv aus. Zwischen beiden Medikamentengruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich illegalen Beikonsums eruieren. Fasst man die entweder positiv auf Opiate oder positiv auf Benzodiazepine getesteten Patienten zusammen, lag der Beigebrauch psychotroper Substanzen für die Methadon-Gruppe zum zweiten Testzeitpunkt bei 43 % und unterschied sich im Vergleich zu Buprenorphin substituierten Patienten mit einer Beigebrauchsrate von zirka 41 % nur marginal. Abbildung 7 hebt die Rate des illegalen Beikonsums für beide Medikamentengruppen zum ersten, beziehungsweise zweiten Testzeitpunkt, jeweils für Opiate und Benzodiazepine getrennt, hervor.

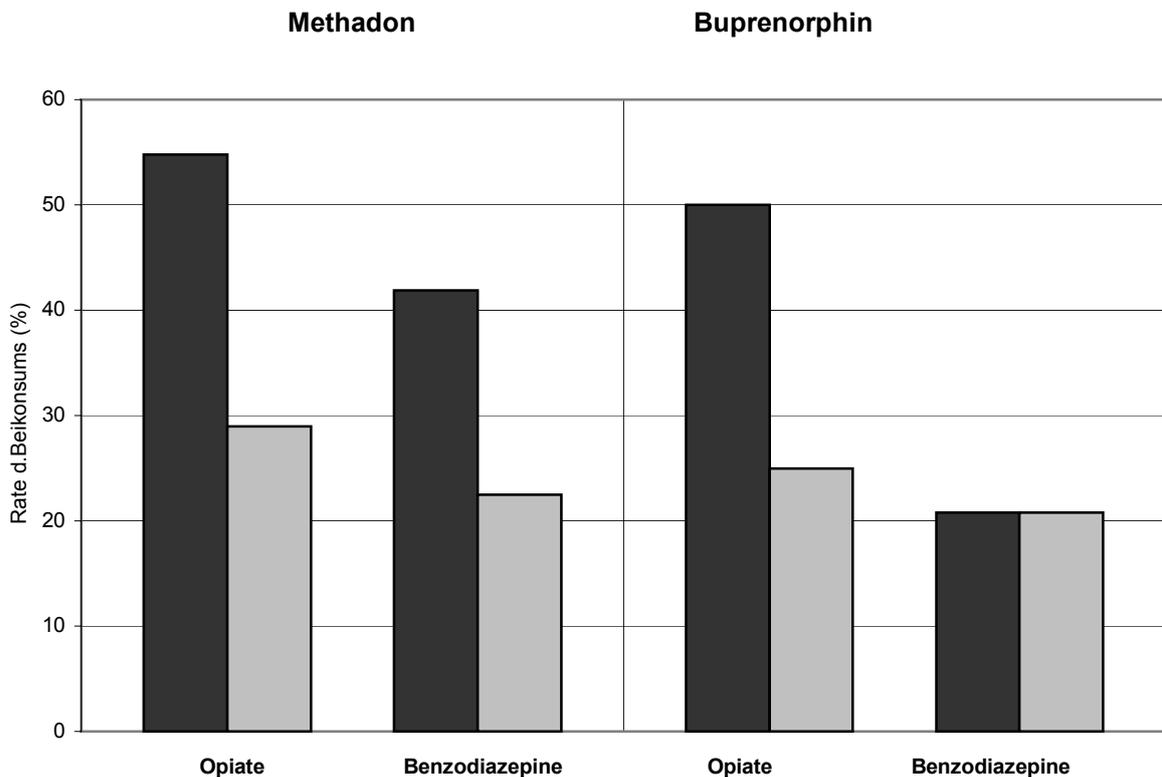


Abbildung 7: Entwicklung Beigebrauch Testzeitpunkt 1/Testzeitpunkt 2 für Opiate und Benzodiazepine

## 5.7 Korrelationsanalysen

Zur Untersuchung, ob die erbrachten Testleistungen der Patienten in Zusammenhang mit dem Patientenalter oder der Dosis des verabreichten Substitutionsmittels stehen, wurde innerhalb der Gruppen eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

### 5.7.1 Korrelation zwischen Testleistung und Alter

Tabelle 15: Korrelation zwischen Testleistung und Alter der Methadonpatienten

<b>Methadon</b>			
<b>Tests TZP1</b>	<b>Item</b>	<b><math>\rho</math></b>	<b>p</b>
D2	Gesamtzahl	-0,064	0,694
	Konzentrationsleistung	-0,003	0,983
RWT	formal-lexikalisch	0,287	0,081
TICS	Besorgnisneigung	0,006	0,970
<b>Tests TZP2</b>			
D2	Gesamtzahl	-0,396	0,023*
	Konzentrationsleistung	-0,288	0,105
RWT	formal-lexikalisch	-0,110	0,556
TICS	Besorgnisneigung	-0,012	0,946
VLMT	Gesamtlernleistung	-0,411	0,017*
	Wiedererkennen	-0,402	0,020*
TMT	Teil A	0,036	0,842
	Teil B	-0,002	0,991

\* signifikant nach Spearman  $p < 0,05$

In der Gruppe der Methadon substituierten Patienten fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Testleistung nur zum zweiten Testzeitpunkt. Für den Aufmerksamkeitsbelastungstest D2 konnte ein solcher Zusammenhang für die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen gefunden werden. Bei dem VLMT zeigte sich eine signifikanter Zusammenhang bezüglich Alter und Testresultat für die Bereiche

Gesamtlernleistung und Wiedererkennen nach zeitlicher Verzögerung. Wie auch in der Validierungsstudie für den VLMT festgestellt, erbringen ältere Patienten besonders im Bereich der Gesamtlernleistung und der Wiedererkennensliste schlechtere Testresultate. Für alle weiteren Testergebnisse fand sich kein statistischer Zusammenhang zwischen Alter und Testleistung. In Tabelle 15 sind die signifikanten Testergebnisse dargestellt und zusätzlich stellvertretend je ein Item für jeden Test. In Abbildung 8 ist für die Skala „Gesamtlernleistung“ des VLMT die Korrelation zwischen Alter und Testleistung aus der Gruppe der Methadon substituierten Patienten grafisch dargestellt.

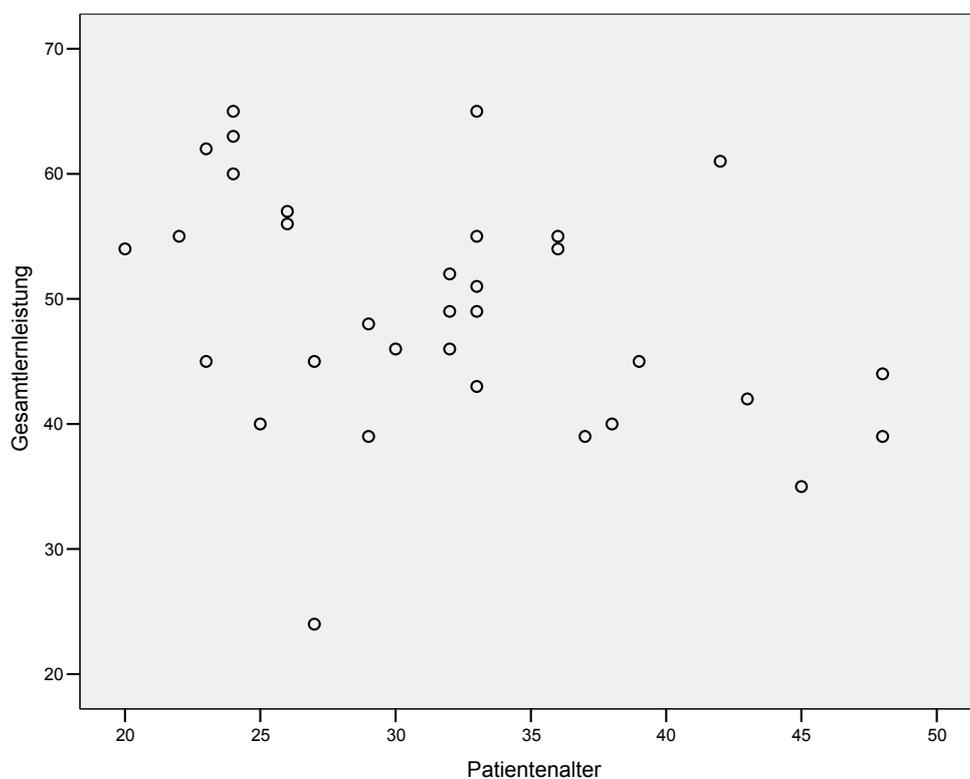


Abbildung 8: Korrelation des Testresultates für die Gesamtlernleistung des VLMT mit dem Alter bei Methadonpatienten (2. Testzeitpunkt )

In der Gruppe der Buprenorphin substituierten Patienten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Testresultat lediglich zum ersten Testzeitpunkt für die Skala „Besorgnisneigung“ aus dem TICS. Ältere Probanden schätzten die „Besorgnisneigung“ geringer ein als jüngere. Alle anderen Testresultate zeigten keine signifikanten Korrelationen zwischen Alter und Testleistung. Tabelle 16 hebt die signifikanten Ergebnisse und einzelne Items stellvertretend für jeden Test hervor.

Tabelle 16: Korrelation zwischen Testleistung und Alter der Buprenorphinpatienten

<b>Buprenorphin</b>			
<b>Tests TZP1</b>	<b>Item</b>	<b><math>\rho</math></b>	<b>p</b>
D2	Gesamtzahl	-0,104	0,560
	Konzentrationsleistung	0,181	0,306
RWT	formal-lexikalisch	-0,053	0,764
TICS	Besorgnisneigung	-0,378	0,025*
<b>Tests TZP2</b>			
D2	Gesamtzahl	0,161	0,442
	Konzentrationsleistung	0,199	0,339
RWT	formal-lexikalisch	0,226	0,278
TICS	Besorgnisneigung	0,104	0,619
VLMT	Gesamtlernleistung	0,192	0,357
	Wiedererkennen	0,079	0,707
TMT	Teil A	-0,054	0,799
	Teil B	-0,155	0,460

\* signifikant nach Spearman  $p < 0,05$

### 5.7.2 Korrelation zwischen Testleistung und Medikamentendosis

Innerhalb der Patientengruppe, die Methadon als Substitutionsmittels verabreicht bekam, zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Testergebnissen und der Dosierung des Substitutionsmittels. Eine Auswahl verschiedener Ergebnisse zum zweiten Testzeitpunkt stellt Tabelle 17, repräsentativ für jeden Test, dar.

Tabelle 17: Korrelation zwischen Testleistung und Medikamentendosis der Methadonpatienten

<b>Methadon TZP2</b>			
	<b>Item</b>	<b><math>\rho</math></b>	<b>p</b>
D2	Gesamtzahl	-0,140	0,436
	Konzentrationsleistung	-0,122	0,500
RWT	formal-lexikalisch	0,129	0,489
TICS	Besorgnisneigung	-0,012	0,946
VLMT	Gesamtlernleistung	0,010	0,957
	Wiedererkennen	-0,012	0,947
TMT	Teil A	0,219	0,221
	Teil B	-0,166	0,356

\* signifikant nach Spearman  $p < 0,05$

Tabelle 18: Korrelation zwischen Testleistung und Medikamentendosis der Buprenorphinpatienten

<b>Buprenorphin TZP 2</b>			
	<b>Item</b>	<b><math>\rho</math></b>	<b>p</b>
<b>D2</b>	Gesamtzahl	0,077	0,715
	Konzentrationsleistung	0,050	0,813
<b>RWT</b>	formal-lexikalisch	-0,191	0,361
<b>TICS</b>	Besorgnisneigung	0,401	0,047*
	Arbeitsüberlastung	0,486	0,014*
	Mangel an sozialer Anerkennung	0,400	0,048*
<b>VLMT</b>	Gesamtlernleistung	-0,122	0,563
	Wiedererkennen	-0,480	0,015
<b>TMT</b>	Teil A	0,153	0,464
	Teil B	0,175	0,404

\* signifikant nach Spearman  $p < 0,05$

Zum zweiten Testzeitpunkt zeigte sich auch innerhalb der Buprenorphingruppe, wie vorher bei der Methadongruppe, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Testresultaten und der verabreichten Substitutionsdosis für die Aufmerksamkeitstests D2 und TMT, sowie für den Merkfähigkeitstest VLMT und den Sprachtest RWT. Es fand sich jedoch für den TICS, der chronisches Stresserleben in verschiedenen Unterkategorien misst, in den 3 Kategorien „Besorgnisneigung“, „Arbeitsüberlastung“ und „Mangel an sozialer Anerkennung“ ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis und Höhe des subjektiv wahrgenommenen Stresses. So wird von den Patienten mit steigender Dosis des Substitutionsmittels ein höherer Score der genannten Unterkategorien erreicht. Allerdings erweist sich der Zusammenhang als nicht sehr stark, je nach Unterkategorie zwischen  $\rho=0,40$  und  $\rho=0,48$ . Aus Tabelle 18 können die signifikanten Ergebnisse und, repräsentativ für jeden Test, einzelne ausgewählte Ergebnisse entnommen werden.

### 5.7.3 Korrelation Testleistung und Stressscores

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Testleistung und Stressscore dargestellt. Allerdings werden aufgrund der Fülle der Daten und aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die signifikanten und tendenziell korrelierten Zusammenhänge demonstriert. Alle übrigen Testkorrelationen erreichten das Signifikanzniveau nicht. Anhand von Tabelle 19 wird ersichtlich, dass die Testergebnisse hauptsächlich mit der Stressskala „Überforderung“ negativ korreliert sind. Für die Methadongruppe gilt dies vor allem für die Tests, die mit der Aufmerksamkeit und den Gedächtnisleistungen verknüpft sind. Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich für den Messparameter „Konzentrationsleistung“ aus dem D2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Die Stärke des Zusammenhangs liegt zwischen  $\rho=-0,32$  und  $\rho=-0,39$ . Statistisch signifikante Korrelationen für die Methadonpatienten finden sich außerdem zwischen der Stressskala „Leistungsdruck bei der Kommunikation“ und der „Gesamtlernleistung“ des VLMT als Maß für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses ( $\rho=-0,35$ ;  $p=0,05$ ) und zwischen der Skala „Soziale Isolation“ und dem Trail Making Test Teil B ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,04$ ). Auch bei Patienten unter Buprenorphinsubstitution lassen sich für den Aspekt „Überforderung“ signifikante und annähernd signifikante Zusammenhänge zu einigen Testresultaten zeigen. Die Stärke des Zusammenhang

liegt, je nach Test, zwischen  $-0,42$  und  $-0,51$ . Damit ist eine stärkere Verknüpfung der einzelnen Ergebnisse für diese Patientengruppe zu finden, als in der Methadongruppe. Signifikante Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit, bei höher eingeschätzter Überforderung, liegen vor allem im Bereich der Aufmerksamkeit und in exekutiven Funktionen wie zum Beispiel der kognitiven Umschaltfähigkeit und Flexibilität. Weitere signifikante Zusammenhänge bezüglich der Testresultate der Buprenorphingruppe finden sich für die Skala „Mangel an sozialer Anerkennung“ sowie „Soziale Isolation“ und einzelnen Kategorien des RWT. Die Stärke des Zusammenhangs kann mit  $\rho=-0,40$  und  $r=-0,53$  als mäßig stark beurteilt werden. Im Vergleich dazu zeigt die Kontrollgruppe für die untersuchten Tests zumeist lediglich tendenzielle Zusammenhänge, hierbei vor allem, in Analogie zu den substituierten Patienten, im Bereich „Überforderung“. Allerdings kann die Korrelation meist nur als „schwach“ gewertet werden.

Tabelle 19: Korrelation Testleistung und Stressscores, ausgewählte signifikante bzw. tendenzielle Ergebnisse (Spearman  $\rho$ /  $p$ )

		Überforderung b. d. Arbeit	Mangel sozialer Anerkennung	Leistungsdruck Kommunikation	Soziale Isolation	Besorgnis- neigung
<b>VLMT</b>	Gesamtlern- leistung	M: <b>-0,32/0,07<sup>#</sup></b> B:0,03/0,89 K:0,11/0,61		<b>M:-0,35/0,05*</b> B:0,01/0,97 K:-0,14/0,52		
	Korrigierte Wie- dererkennensliste	M: <b>-0,33/0,06<sup>#</sup></b> B:-0,12/0,56 K: <b>0,39/0,06<sup>#</sup></b>				M:-0,20/0,27 B:-0,37/0,07 <sup>#</sup> K:-0,09/0,66
<b>D2</b>	Gesamtzahl	M: <b>-0,34/0,06<sup>#</sup></b> B: <b>-0,48/0,02*</b> K:0,09/0,69				
	Konzentrations- leistung	M: <b>-0,39/0,02*</b> B: <b>-0,51/0,01*</b> K: <b>0,36/0,08<sup>#</sup></b>				
<b>RWT</b>	formal-lexikalisch (Wechsel)	M:0,05/0,79 B: <b>-0,42/0,04*</b> K:0,15/0,50			M:0,03/0,86 B: <b>-0,40/0,05*</b> K:0,03/0,90	
	semantisch		M:0,07/0,72 B: <b>-0,53/0,01*</b> K:0,03/0,89		M:-0,13/0,49 B: <b>-0,43/0,03*</b> K:0,22/0,29	
<b>TMT</b>	Teil A	M:0,29/0,10 B: <b>0,44/0,03*</b> K:-0,12/0,56				
	Teil B	M: <b>0,32/0,07<sup>#</sup></b> B: <b>0,52/0,01*</b> K:-0,23/0,29			<b>M:0,35/0,04*</b> B:0,25/0,24 K: <b>0,36/0,08<sup>#</sup></b>	M:0,24/0,17 B: <b>0,37/0,07<sup>#</sup></b> K: <b>0,43/0,04*</b>

M: Methadon; B: Buprenorphin; K: Kontrolle (Spearman  $\rho$ /  $p$ )

\* signifikant nach Spearman  $p < 0,05$  # Tendenz  $p < 0,10$

## 6 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung dient der Beurteilung verschiedener Aspekte kognitiver Leistungsfähigkeit bei opiatabhängigen Patienten unter Substitution. Kognitive Störungen können sich in verschiedenen Bereichen äußern (Prosiegel, 1991): Störungen der Aufmerksamkeit, Lern- und Gedächtnisstörungen, Störungen räumlicher Leistungen, Denkstörungen.

Zu Beginn der Substitutionsbehandlung zeigen sich für die Aufmerksamkeits- und die Konzentrationsleistung keine auffälligen Unterschiede zwischen den Substitutionsmitteln. Für beide Substitutionsgruppen lässt sich nach der Stabilisierungsphase eine signifikante, zum Teil auch hochsignifikante Besserung der Testergebnisse feststellen. Nach Brickenkamp (2002) setzt sich die Konzentrationsleistung aus mehreren Komponenten zusammen: (1) dem Tempo (Quantität), (2) der Güte (Qualität) und (3) dem zeitlichen Verlauf der Leistung. In diesem Zusammenhang können sich beide Substitutionsgruppen in Leistungen, sowohl die Quantität als auch die Qualität betreffend, steigern. Die Verbesserung der Testresultate aus dem Bereich der Aufmerksamkeit und Konzentration in beiden Substitutionsgruppen kann als Hinweis auf eine verbesserte Lebenssituation gewertet werden. Ein weiteres Indiz dafür sind einerseits die niedrigeren Stressscores, vor allem bezüglich „Überforderung“ und „Besorgnisneigung“, andererseits der teilweise signifikant niedrigere Beigebrauch illegaler psychotroper Substanzen. Dass die Steigerung der Testleistungen auf einem Trainingseffekt beruhen, erscheint unwahrscheinlich, da die Patienten erst nach einem Intervall von 2 Monaten erneut getestet wurden, und ihnen der Testaufbau nicht bekannt war. Wenn auch nicht signifikant, so zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe auch nach stabiler Einstellung auf das jeweilige Substitutionsmittel zum zweiten Testzeitpunkt, dass die substituierten Patienten immer noch schlechtere Testresultate erbringen als die Kontrollgruppe. Dies gilt vor allem für Patienten unter Buprenorphinsubstitution. Diese Beeinträchtigungen bestätigen auch frühere Studien von Curran et al. (2001) und Kagerer (2003). Ein Vergleich mit der Untersuchung von Kagerer (2003) zeigt aber keine verbesserte Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung für die Buprenorphingruppe. Allerdings kamen bei der Studie andere Testverfahren zur Aufmerksamkeitsmessung zur Anwendung, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind.

Im Hinblick auf die Gedächtnisleistung der Probanden ist es notwendig, die Testresultate für das Arbeitsgedächtnis und für das Langzeitgedächtnis getrennt zu betrachten. Da in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede der Testergebnisse geschlechtsspezifisch aufgetreten sind, wurden diese auch nach Geschlecht getrennt ausgewertet. Ein ähnlicher Trend konnte auch in der Normstichprobe für den VLMT aufgezeigt werden (Helmstaedter et al. 2001) und fand sich auch bei anderen verbalen Leistungstests (Bolla-Wilson und Bleecker 1986; Bleecker et al. 1988; Vakil und Blachstein 1994). Im Bereich der Gedächtnisleistung das Arbeitsgedächtnis betreffend, weisen beide medikamentös substituierten Patientengruppen Defizite auf, unabhängig vom Substitutionsmittel und vom Geschlecht. Zwischen beiden Substitutionsmitteln findet sich kein signifikanter Unterschied. Für die Speicherung relevanter Informationen im Langzeitgedächtnis sind Prozesse der Enkodierung und Konsolidierung notwendig. Diesbezüglich zeigen Patientinnen unter Buprenorphinsubstitution signifikante Einbußen im Vergleich zur Kontrollgruppe für Leistungen, die die Konsolidierung und den Abruf von Gedächtnisinhalten betreffen. Weibliche Drogenabhängige, die unter Methadonsubstitution stehen, sowie männliche Patienten, unabhängig vom Substitutionsmittel, zeigen diese Defizite nicht, bzw. nicht signifikant. Die Kontrollgruppe erbringt auch für das Langzeitgedächtnis zumeist tendenziell bessere, vor allem aber homogenere Testresultate. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Einbußen kognitiver Leistungen im Bereich des Gedächtnisses für substituierte Patienten, unabhängig vom Substitutionsmittel, vor allem die Datenakquisition und damit das Arbeitsgedächtnis betreffen, während sich nur geringe Defizite im Bereich des Langzeitgedächtnisses finden lassen. Diese Ergebnisse stehen zum Teil in Einklang mit früheren Untersuchungen. Gleichfalls beeinträchtigte Leistungen für den Bereich des Arbeitsgedächtnisses, bei annähernd adäquaten Leistungswerten bezüglich des Langzeitgedächtnisses, konnten Untersuchungen von Mintzer und Stitzer (2002) an Methadon substituierten Patienten aufzeigen. Im Gegensatz dazu fand Darke et al. (2000), neben signifikant schlechteren Testresultaten für das Kurzzeitgedächtnis, zusätzlich schlechtere Ergebnisse das Langzeitgedächtnis betreffend bei mit Methadon substituierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für mit Buprenorphin substituierte Patienten konnten Mintzer et al. (2004), bei einer dosisabhängigen Vergleichsstudie, Defizite im Bereich des episodischen Gedächtnisses, nur für die Höchstdosis Buprenorphin im Vergleich zu niedrigeren Dosen nachweisen, dagegen keinerlei Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis.

Dieser scheinbare Widerspruch zur vorliegenden Studie ergibt sich aus der Tatsache einer fehlenden gesunden Vergleichsgruppe ohne Substitution bei der Untersuchung von Mintzer et al. (2004). Dadurch beschränkt sich die Aussagekraft dieser Studie nur auf Opiatabhängige unter Buprenorphinsubstitution.

Divergentes Denken, z. B. Problemlösung, gehört zu den höheren kognitiven Prozessen und wird den exekutiven Funktionen zugeordnet. Zur Beurteilung divergenten Denkens haben sich in der neuropsychologischen Diagnostik Wortflüssigkeitstests, wie beispielsweise der RWT, durchgesetzt. Der Vergleich beider Patientengruppen unter Substitution zu Beginn der Behandlung zeigt, wie zu erwarten, keine Unterschiede in den Testresultaten und betont die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen.

Nach stabiler Einstellung auf ein Substitutionsmittel und erneuter Testung zeigen sich im Vergleich beider Substitutionsgruppen mit der Kontrollgruppe, dass die medikamentös substituierten Patienten, vor allem im Bereich der semantischen Tests, Defizite in der Leistung aufweisen. Bei Buprenorphin sind die Unterschiede der Testergebnisse für beide semantische Kategorien signifikant. Mit Methadon substituierte Patienten zeigen nur für den einkategoriellen semantischen Test signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe, die Testergebnisse des zweiten semantischen Subtests fallen nur tendenziell schlechter als die Resultate der Kontrollgruppe aus. Beide medikamentös substituierten Patientengruppen erbringen in den formal-lexikalischen Subtests im Großen und Ganzen ausgeglichene Testresultate (siehe Tabelle 9).

Diese Daten lassen den Schluss zu, dass bei opiatabhängigen Patienten unter Substitution für Problemlöseaufgaben, hier im Speziellen im sprachlichen Bereich, vor allem Beeinträchtigungen bei der Bearbeitung semantischer Aufgabenstrukturen vorliegen und weniger für formal-lexikalische, unabhängig vom Substitutionsmittel. Ähnliche Testergebnisse fanden sich auch unter anderem bei Patienten mit Morbus Parkinson, bei denen Wortflüssigkeitstests, wie der RWT, ebenso vor allem im semantischen Bereich Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, ohne Defizite im formal-lexikalischen aufzuweisen (Gotham et al., 1988; Raskin et al., 1992).

Diese Ergebnisse bezüglich divergenten Denkens bestätigen die der vorhergehenden Untersuchungen von Darke et al. (2000) und Davis et al. (2002), die ebenfalls signifikante Einschränkungen bei Testleistungen von Methadonpatienten in Problem-

löseaufgaben bzw. Wortflüssigkeitstests fanden. Allerdings wurden diese Studien nicht an Buprenorphinpatienten durchgeführt, sodass hierzu noch keine Vergleichswerte herangezogen werden können.

Die Integrität exekutiver Funktionen zeigt sich auch in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, der kognitiven Umschaltfähigkeit und auch der kognitiven Flexibilität. Dies sind Parameter, die durch den Trail Making Test erfasst werden können. Im TMT Teil A, der die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erfasst, erzielt die Buprenorphingruppe signifikant schlechtere Resultate, die Methadongruppe konnte das Leistungsniveau der Kontrollgruppe ebenfalls nicht erreichen, allerdings war dieses Ergebnis nicht signifikant. Im Testteil B, der zusätzliche Anforderungen an die kognitive Flexibilität und die kognitive Umschaltfähigkeit stellt, zeigen sich sowohl für die Methadon- als auch für die Buprenorphingruppe signifikante Beeinträchtigungen in der Bearbeitungszeit. Zwischen den Substitutionsmitteln finden sich keine signifikanten Unterschiede. Vorangegangene Untersuchungen an Methadonpatienten zeigten anhand des TMT ähnliche Verzögerungen in der Bearbeitungszeit (vgl. Mintzer und Stitzer, 2002). Untersuchungen an Buprenorphin substituierten Patienten wurden von Mintzer et al. (2004) durchgeführt. Hierbei wurden allerdings nur unterschiedliche Dosierungen eines Kombinationspräparates von Buprenorphin und Naloxon ohne gesunde Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich für den TMT nur eine geringe Dosisabhängigkeit der Testergebnisse. Einschränkungen bei dieser Untersuchung sind allerdings durch die geringe Stichprobenanzahl sowie die fehlende gesunde Vergleichsgruppe gegeben.

In der persönlichen Einschätzung der Patienten, bezüglich der einzelnen Untergruppen chronisch erlebten Stresses, erscheinen beide Patientengruppen zum ersten Testzeitpunkt gut vergleichbar, was für eine gelungene Randomisierung spricht. Es zeigen sich keinerlei signifikante Unterschiede im Vergleich beider Gruppen. Der Beginn einer Substitutionsbehandlung stellt für die opiatabhängigen Patienten eine Chance dar, der Teufelskreis der Abhängigkeit, auch in Bezug auf die Beschaffungskriminalität und den sozialen Abstieg, zu durchbrechen. Als Hinweis auf verbesserte Lebensumstände können veränderte Testresultate in einzelnen Untergruppen des TICS2 gewertet werden. Für die Subskalen „Überforderung bei der Arbeit“ und „Besorgnisneigung“ finden sich für die Buprenorphingruppe zum Teil signifikant niedrigere Werte. Die Methadongruppe zeigt keine signifikanten Änderungen in der Beurtei-

lung chronischen Stresses. Ebenfalls erbringt der Vergleich beider Medikamentengruppen zum Testzeitpunkt zwei für diese Subskalen keine signifikanten Unterschiede. Der Vergleich beider Patientengruppen mit der gesunden Kontrollgruppe weist vor allem für die Subskalen „Arbeitsunzufriedenheit“ und „soziale Isolation“ signifikant höhere Stresswerte für die substituierten Patienten auf. Die höheren Werte für die Skala „Arbeitsunzufriedenheit“ sind durchaus verständlich, da die meisten opiatabhängigen Patienten aufgrund ihrer zumeist niedrigen Schulbildung einerseits, andererseits wegen einer meist ausgeprägten Unzuverlässigkeit, häufig arbeitslos sind. Die hohen Werte für den Bereich „Soziale Isolation“ spiegeln das Bild opiatabhängiger Patienten in der Bevölkerung wider. In Deutschland stellen opiatabhängige Patienten eine soziale Randgruppe dar. Zum einen liegt dies an Vorurteilen der Bevölkerung über drogenabhängige Patienten, zum anderen trägt die Interaktion der Patienten mit ihrer Umwelt dazu bei. Spannungen, die zur sozialen Isolation führen, erscheinen dadurch nahezu unvermeidbar. Signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe finden sich für die Methadongruppe zum ersten Testzeitpunkt, tendenziell niedriger auch nach stabiler Einstellung, und für die Buprenorphingruppe zum Testzeitpunkt zwei für die Skala „Leistungsdruck bei der Arbeit“. Höhere Werte für diese Skala werden zumeist dann angegeben, wenn Leistungsanforderungen nicht bewältigt werden können und dies unter Umständen negative Konsequenzen mit sich führt, z. B. Statusverlust, soziale Zurückweisung oder auch Kritik an der eigenen Person (Schulz und Schlotz, 2002). Da opiatabhängige Personen häufig entweder arbeitslos sind oder niedrig qualifizierte Arbeiten verrichten, ist die Verantwortung und damit auch der Leistungsdruck in diesem Bereich niedriger. Für die Subkategorie „Besorgnisneigung“ gibt vor allem die Methadongruppe höhere Stresswerte an. Höhere Neigung zur Besorgnis kann die Wahrnehmung von Stress negativ beeinflussen und unter Umständen dadurch die Bewertung von chronischem Stress in Tests wie z. B. dem TICS verändern. Allerdings liegen die angegebenen Werte für die Skala „Besorgnisneigung“ bei Methadonpatienten im Mittelwert bei 6,2 (SD: 2,6) und damit noch nicht im Bereich hoher Einstufung bezüglich dieser Skala, sodass eine Beeinflussung anderer Skalen durch erhöhte Besorgnisneigung nicht zu erwarten ist.

Um den Zusammenhang von erlebtem chronischem Stress auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierbei

zeigt sich, dass vor allem die Skala „Überforderung bei der Arbeit“ meist mit schlechteren Leistungswerten einzelner Tests einhergehen, und zwar sowohl für die Methadon-, als auch für die Buprenorphingruppe. Die Stärke des Zusammenhangs kann hierbei als mäßig gewertet werden, die Korrelationskoeffizienten ( $\rho$ ) liegen zumeist zwischen 0,3 und 0,5. Überforderung bei der Arbeit wird häufig empfunden, wenn bei der Bewältigung der Alltagsaufgaben (zu) viele Fehler gemacht werden, und trotz intensiver Anstrengung, die erwartete Leistung nicht erreicht werden kann (Schulz und Schlotz, 2002). Insofern ist es durchaus möglich, dass sich eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit auf die Bewältigung der Alltagsaufgaben und damit auf die Einschätzung bzw. die Wahrnehmung von chronischem Stress negativ auswirkt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass auch nach stabiler Einstellung der opiatabhängigen Patienten auf ein Substitutionsmittel Beeinträchtigungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit bestehen bleiben. Diese Defizite liegen in der vorliegenden Studie vor allem im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktionen, wie beispielsweise Planung und Problemlösung, sowie kognitiver Flexibilität und psychomotorischer Geschwindigkeit. Nur geringe Beeinträchtigungen lassen sich für die Bereiche Aufmerksamkeit und Konzentration herausfinden, ebenso wie für das Langzeitgedächtnis. Desgleichen können keine gravierenden Unterschiede in kognitiven Basisleistungen zwischen den Patienten unter Methadon- bzw. Buprenorphin-substitution festgestellt werden. Damit unterstützt diese Untersuchung Ergebnisse früherer Studien, die allerdings hauptsächlich Methadonpatienten einschlossen (vgl. Darke et al., 2000; Curran et al., 2001; Davis et al., 2002; Mintzer und Stitzer, 2002; Lyvers und Yakimoff, 2003; Verdejo et al., 2005). Nur wenige Untersuchungen wurden bisher an Buprenorphinpatienten zu ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt (Soyka et al., 2001; Kagerer, 2003). Diese Studien zeigten ebenfalls einen dämpfenden Effekt auf kognitive Leistungen, der für Methadonpatienten im Vergleich zu Buprenorphinpatienten in einzelnen Ergebnissen stärker ausfiel. Die Schlussfolgerung einer eventuell geringeren Beeinträchtigung auf kognitive Leistungen unter Buprenorphin-substitution können allerdings die dieser Dissertation zugrunde liegenden Ergebnisse nicht unterstützen. In allen Leistungsparametern erwiesen sich die Testleistungen der Methadonpatienten als vergleichbar, in wenigen Items sogar als signifikant besser.

Die eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit unter Substitution kann zum einen Beeinträchtigungen im normalen Tagesablaufs nach sich ziehen, zum anderen beeinflusst sie auch die soziale Interaktion des Patienten mit seiner Umwelt. Beispielsweise können sich Probleme in der Aneignung neuer Gedächtnisinhalte, z. B. Terminabsprachen oder komplexe ärztliche Anweisungen, ergeben.

Erfreulich in diesem Zusammenhang erweist sich der Nachweis der gebesserten Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung vom Beginn der Substitution bis zur stabilen Einstellung auf das jeweilige Substitutionsmittel anhand des D2-Aufmerksamkeits-Belastungstests. Für beide Substitutionsmittel findet sich eine erhebliche, signifikante Steigerung der Konzentrationsleistung, sodass sich beide medikamentös substituierten Patientengruppen nach stabiler Einstellung zum zweiten Testzeitpunkt nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden.

Der Erfolg einer Substitutionsbehandlung zeigt sich unter anderem anhand des Rückgangs illegalen Beigebrauchs psychotroper Substanzen. In beiden medikamentös substituierten Patientengruppen halbierte sich die Rate illegalen Opiatkonsums von über 50% auf zirka 25%. Die Rate des Missbrauchs von Benzodiazepinen sank auf zirka 20% ab. Zwischen den Substitutionsmitteln lassen sich keine Unterschiede im Beigebrauch feststellen.

Defizite dieser Studie bestehen in der nicht vollständig auszuschließenden Beeinflussung der Ergebnisse durch den Beigebrauch psychotroper Substanzen ergeben. Damit besteht die Möglichkeit einer Überbewertung der Leistungseinschränkungen unter Substitution. Allerdings lag der Beigebrauch psychotroper Substanzen nach stabiler Einstellung der Patienten bei „nur“ noch zirka 42% für beide Patientengruppen und damit niedriger als bei vergleichbaren anderen Studien (vgl. Hauri-Bionda et al. 1998). Eine Untersuchung dieses Sachverhaltes unter kontrollierten stationären Bedingungen schließt die Möglichkeit illegalen Beikonsums nahezu aus, wie beispielsweise in der Untersuchung von Mintzer et al. (2004). Illegaler Beikonsum ist in der realen Welt bei Opiatabhängigen jedoch regelmäßig anzutreffen, weswegen die kognitiven Funktionen dadurch häufig negativ beeinflusst werden. Unter dieser Sichtweise spiegeln die Ergebnisse einen realistischen Querschnitt der kognitiven Leistungen opiatabhängiger Patienten wider.

## **7 Zusammenfassung**

Die psychophysische Leistungsfähigkeit ist eng mit der Alltagssituation verknüpft. Eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen kann daher weitreichende Folgen für das tägliche Handeln eines Menschen haben.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Dissertation stand die differentielle Betrachtung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei opiatabhängigen Patienten unter Substitution mit Methadon und Buprenorphin zu Beginn der Substitutionsbehandlung, und deren Entwicklung nach stabiler Einstellung auf das jeweilige Substitutionsmittel. Außerdem wurden beide Gruppen auf einen Zusammenhang zwischen erlebtem chronischem Stress und psychophysischer Beeinträchtigung untersucht.

Zu diesem Zweck wurde eine neuropsychologische Testbatterie verwendet, die unter anderem folgende Bereiche kognitiver Funktionen umfasste: Aufmerksamkeit und Konzentration, Kurz- und Langzeitgedächtnis und exekutive Funktionen, wie beispielsweise Problemlösung, kognitive Flexibilität, psychomotorische Grundgeschwindigkeit und divergentes Denken. Für die Erfassung von chronischem Stress kam der TICS2-K zur Anwendung.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden 75 opiatabhängige Patienten, die randomisiert auf ein Substitutionsmittel eingestellt wurden. 40 Patienten bekamen eine individuelle stabile Dosis Methadon, 35 Patienten wurden stabil mit Buprenorphin substituiert. Zum Vergleich der Ergebnisse wurde eine gesunde Kontrollgruppe mit 24 Probanden herangezogen. Alle Patienten erfüllten die Kriterien einer Opiatabhängigkeit gemäß ICD-10 und DSM-IV, das Mindestalter für die Teilnahme lag bei 18 Jahren. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende längerfristige Substitution, das Vorliegen einer hirnganischen Schädigung oder einer Epilepsieerkrankung, des weiteren Symptome akut bestehender Psychosen. Bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung sowie dem Ausbildungsstand waren die Gruppen miteinander vergleichbar.

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde zuerst bei Aufnahme in die Studie und nach stabiler Einstellung auf das randomisiert zugewiesene Substitutionsmittel nach zirka 8 Wochen überprüft. Zu beiden Testzeitpunkten konnten 33 Patienten aus der Methadongruppe und 25 Patienten aus der Buprenorphingruppe getestet werden. Ein

möglicher Beigebrauch illegaler psychotroper Substanzen wurde mittels Urinkontrollen erfasst. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows, Version 13.0.

In der vorliegenden Arbeit konnten kognitive Beeinträchtigungen bei substituierten Patienten festgestellt werden. Bezüglich der Bereiche Kurzzeitgedächtnis (VLMT) und exekutive Funktionen (RWT und TMT) konnten signifikante Unterschiede der medikamentös substituierten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe unabhängig vom Substitutionsmittel gefunden werden. Im Bereich des Langzeitgedächtnisses und der Konzentration bzw. der Aufmerksamkeit, erreichten die Patientengruppen ähnliche Ergebnisse wie die Kontrollgruppe, wobei das Leistungsniveau leicht unterhalb der Ergebnisse der Kontrollgruppe lag und insgesamt eine größere Streuung aufwies. Damit unterstützt diese Untersuchung vorangegangene Studien, bei denen allerdings keine Vergleichsuntersuchungen zwischen Methadon und Buprenorphin stattfanden. Somit erweisen sich die kognitiven Leistungen bei Patienten unter Buprenorphin- oder Methadonsubstitution als vergleichbar.

In dieser Untersuchung konnten wir eine Verbesserung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung vom Beginn der Substitution bis zur stabilen Einstellung auf das jeweilige Substitutionsmittel anhand des D2-Aufmerksamkeits-Belastungstests nachweisen. Für beide Substitutionsmittel konnte eine signifikante, erhebliche Steigerung der Konzentrationsleistung aufgezeigt werden. Bisher existierte noch keine Studie, die diesen Effekt im Verlauf der Einstellung auf ein Substitutionsmittel untersuchte.

Bezüglich der Einstufung chronischen Stresserlebens zeigten beide Substitutionsmittel höhere Werte für die Subskalen „Arbeitsunzufriedenheit“ und „soziale Isolation“ als die Kontrollgruppe. Methadonpatienten wiesen außerdem eine höhere Beurteilung der Besorgnisneigung auf. Niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden für die Skala „Leistungsdruck bei der Arbeit“ angegeben, was möglicherweise auf einer höheren Arbeitslosenquote unter opiatabhängigen Patienten basieren kann.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leistungen der kognitiven Tests chronischem Stresserleben konnte für beide Patientengruppen für die Skala „Überforderung bei der Arbeit“ aufgezeigt werden. Patienten mit höherer Einschätzung für diese Skala erbrachten in einigen kognitiven Tests schlechtere Resultate.

Eine Abhängigkeit der Ergebnisse der kognitiven Tests vom Alter der Patienten zeigte sich bei einigen Items für die Konzentrationsleistung und bei Tests, die die Gedächtnisleistung erfassen.

Eine Abhängigkeit der Testleistungen von der Dosis des applizierten Substitutionsmittels sowie eine Abhängigkeit vom Bildungsgrad konnte für keine Probandengruppe nachgewiesen werden.

Der Beigebrauch illegaler psychotroper Substanzen sank nach stabiler Einstellung auf das jeweilige Substitutionsmittel von zirka 65% auf 42% und kann als Erfolg der Substitutionsbehandlung angesehen werden.

## Literaturverzeichnis

- Amass L, Bickel WK, Higgins ST, Badger GJ. 1994: A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. *J Addict Dis.* 13, S.33-45.
- Anderson JR: Kognitive Psychologie. 1996: Heidelberg, Spektrum der Wissenschaft, 2. Auflage
- Anggard E, Gunne LM, Holmstrand J. 1975: Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther.* 17, S.258-266.
- Appel PW. 1982: Sustained attention in methadone patients. *Int J Addict.* 17, S.1313-1327.
- Arbter PA. 2001: Substitution mit Buprenorphin bei HIV-positiven Patienten: Wechselwirkungen mit Proteaseinhibitoren? *Suchtmedizin.* 3 (2), S.117-118.
- Ardila A, Roselli M, Strumwasser S. 1991: Neuropsychological effects of cocaine use. *Int J Neurosci.* 57, S.73-79.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. 2000: RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest, Testmanual. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. Hogrefe.
- Atkinson RC, Shiffrin RM. 1968: Human memory: a proposed system and its control processes. Hrsg.: Spence KW, Spence JT: *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory.* New York, Academic Press, 2. Band, S.89-195.
- Augustin R., Kraus L. 2004: Changes in prevalence of problem opiate use in Germany between 1990-2000. *Eur Addict Res.* 10 (2), S.61-67.
- Azrin RL, Millsaps CL, Burton DB, Mittenberg W. 1992: Recovery of memory and intelligence following chronic cocaine abuse. *Clin Neuropsychol.* 6, S.344.
- Baddeley A. 1986: The central executive and its malfunction. In: *Working memory.* New York, Oxford University Press.
- Benton AL. 1990: Der Benton Test. Deutsche Bearbeitung von Otfried Spreen., Bern, Hans Huber Verlag.

- Bickel WK, Amass L, Crean JP, Badger GJ. 1999: Buprenorphine dosing every 1, 2 or 3 days in opioid-dependent patients. *Psychopharmacology*. 146, S.111-118.
- Bigelow GE. 1991: Human drug abuse liability assessment: Opioids and analgetics. *Br J Addiction*. 86. S.1615-1628.
- Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Agnew J, Meyers DA. 1988: Age-related sex differences in verbal memory. *J Clin Psych*. 44, S.403-411.
- Bolla-Wilson K, Bleecker ML. 1986: Influence of verbal intelligence, sex, age, and education on the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Develop Neuropsych*. 2, S.203-211.
- Bradford DT. 1992: Interpretive reasoning and the halstead-reitan tests. Vermont, Clinical Publishing Psychology Comp., Inc.
- Brickenkamp R, Karl GA. 1986: Geräte zur Messung von Aufmerksamkeit, Konzentration und Vigilanz. Hrsg.: Brickenkamp R: Handbuch apparativer Verfahren in der Psychologie., Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Brickenkamp, R. 2002: Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. 9. überarbeitete u. neu normierte Auflage. Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Buehriner G, Kroeger C, Kuefner H, Lieb R, Schuetz C, Soyka M, Wittchen HU. 2004: Substance abuse research network ASAT: allocating substance abuse treatments to patient heterogeneity (german). *Suchtmed*. 6, S.7-13.
- Bühringer G, Adelsberger F, Heinemann A, Kirschner J, Knauß I, Kraus L, Püschel K, Simon R. 1997: Schätzverfahren und Schätzungen 1997 zum Umfang der Drogenproblematik in Deutschland. *Sucht*. 43 (2).
- Bundesministerium f. Gesundheit u. soziale Sicherung. 2004: Drogen- und Suchtbericht, Berlin.
- Curran HV, Kleckham J, Bearn J, Strang J, Wanigaratne S. 2001: Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: a dose-response study. *Psychopharmacology*. 154, S.153-160.

- Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. 2002: Disposition of nasal, intravenous and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 72 (5), S.536-545.
- Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W. 2000: Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction.* 95, S.687-695.
- Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. 2002: Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Dependence.* 67, S.105-108.
- Dittert S, Naber D, Soyka M. 1999: Methadonsubstitution und Fahrtauglichkeit. *Nervenarzt.* 70, S.457-462.
- Dittert S. 1997: Methadonsubstitution und Fahrtauglichkeit. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Eckenrode J. 1984: Impact of chronic and acute stressors on daily reports of mood. *J pers soc psychol.* 46, S.907-918.
- Fhima A, Henrion R, Lowenstein W, Charpak Y. 2001: Zweijährige Beobachtung einer Kohorte opiatabhängiger Patienten unter der Therapie mit hoch dosiertem Buprenorphin (Übersetzung aus d. frz.). *Ann Med Interne.* 152 (3), S.26-36.
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. 1998: The functional role of prefrontal cortex in episodic memory. *Brain.* 121, S.1239-1256.
- Gass CS, Daniel SK. 1990: Emotional impact on trail making test performance. *Psychol Rep.* 67 (2), S.435-438.
- Giacomuzzi SM., Riemer Y., Ertl M., Kemmler G., Rössler H., Hirthuber H., Kurz M. 2003: Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction.* 98, S.693-702.
- Gordon NB. 1970: Reaction-times of methadone treated ex-heroin addicts. *Psychopharmacologia.* 16, S.337-344.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 1988: "Frontal" cognitive functions in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain.* 111, S.299-321.

- Grant I. 1987: Alcohol and the brain: neuropsychological correlates. *J Consult Clin Psychol.* 55, S.310-324.
- Grönbladh L, Öhlund LS, Gunne LM. 1990: Mortality in heroin addiction impact of methadone treatment. *Acta Psych Scand.* 82, S.223-227.
- Groß A, Jacobs EA, Petry NM, Badger GJ, Bickel WK. 2001: Limits to buprenorphine dosing: a comparison between quintuple and sextuple the maintenance dose every 5 days. *Drug and alcohol dependence.* 64, S.111-116.
- Hauri-Bionda R, Bar W, Friedrich-Koch A. 1998: Driving fitness/diving capacity of patients treated with methadone. *Schweiz Med Wochenschr.* 128, S.1538-1547.
- Heel RC, Brodgen RN, Speight TM, Avery GS. 1979: Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency. *Drugs.* 17 (2), S.81-110.
- Heelon MW, Meade LB. 1999: Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine. *Pharmacotherapy.* 19, S.471-472.
- Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleißner U, Elger CE. 1997: Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn.* 35, S.110-131.
- Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. 1998: Ecological validity of laboratory tests and self-reported memory in individuals with temporal lobe epilepsy and healthy subjects. *J Clin Exper Neuropsych.* 20 (3), S.365-375.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. 2001: VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Testmanual, Göttingen, Beltz Test GmbH
- Herz A. 1993: Opioids I and II. *Handbook of experimental pharmacology.* Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer Verlag, S.104.
- Hoffmann C, Kamps BS, et al. 2004: *HIV.Net*, Steinhäuser Verlag.
- Holladay JW, Tortella FC, Belenky GL. 1981: Electroconvulsive shock (ECS) results in a functional activation of endorphin systems. Hrsg.: Emrich HM: *The role of endorphins in neuropsychiatry*, Basel, Karger, S.142-157.

- Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. 2000: The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience*. 3, S.284-291.
- Hullinghorst R, Kaldewei D, Lindemann F, Merfert-Diete C. 2003: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen: Jahrbuch Sucht. Geesthacht, Neuland Verlag.
- Hullinghorst R, Merfert-Diete C., Lindemann F. 2001: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren: Jahrbuch Sucht. Geesthacht, Neuland Verlag.
- Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM. 1987: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 41, S.392-401.
- Inturrisi CE, Verebely K. 1972: Disposition of methadone in man after a single oral dose. *Clin Pharmacol Ther*. 13, S.923-930.
- Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. 1978: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiatry*. 35, S.501-516.
- Johnson RE, Strain EC, Amass L. 2003: Buprenorphine: how to use it right. *Drug and alcohol dependence*. 70, S.59-77.
- Kagerer S. 2003: Psychopharmaka und Fahrtauglichkeit, Empirische Untersuchungen zum Einfluss von Buprenorphin und atypischen Neuroleptika auf fahrrelevante psychomotorische Leistungen. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Kaltenbach K, Finnegan LP. 1986: Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 8, S.353-355.
- Kolb B, Whishaw IQ. 1996: *Neuropsychologie.*, Heidelberg, SpektrumVerlag, 2. Auflage.
- König F. 1986: Kreativitätsdiagnostik als essentieller Bestandteil der Intelligenzdiagnostik. *Diagnostica*. 4, S.345-357.
- Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. 1993: Relationship of depression to psychosocial stressors in heroin addicts. *J Nerv Ment Dis*. 171, S.97-104.
- Kreek MJ. 1979: Methadone disposition during the perinatal period in humans. *Pharmacol Biochem Behavior*. 11, S.7-13.

- Krueger DW,. 1981: Stressful life events and return to heroin use. *J Human Stress.* 7, S.3-8.
- Küfner H., Vogt M., Weiler D. 1999: Medizinische Rehabilitation und Methadon Substitution: Modellprojekt zur Vorbereitung und Durchführung einer ambulanten medizinischen Rehabilitation von Drogenabhängigen. Baltmannsweiler, Schneider Verlag.
- Laux L. 1983: Psychologische Stresskonzepte. Hrsg.: Thomae H: Enzyklopädie der Psychologie: Themenbereich C Theorie und Forschung, Serie IV Motivation und Emotion. Band 1, Göttingen, Hogrefe Verlag, S.453-535.
- Leckliter IN, Matarazzo JD. 1989: The influence of age, education, IQ, gender, and alcohol abuse on Halstead-Reitan neuropsychological test battery performance. *J Clin Psychol.* 45, S.485-512.
- Leslie St, Miller RB, Borada C. 1977: Methadone: evidence of accumulation. *Br Med J.* 1, S.375.
- Lewis JW, Walter D. 1992: Buprenorphine – Background to it's development as a treatment for opiate dependence. *NIDA Research Monograph.* 121, S.5-11.
- Linn BS, Zeppa R. 1984: Stress in junior medical students: relationship to personality and performance. *J Med Educ.* 59, S.7-12.
- Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P, Merle L, Lachatre G. 1997: Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Ther.* 62, S.569-571.
- McEwen BS, Sapolsky RM. 1999: Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.* 5, S.205-216.
- Mesulam M. 1985: Attention, confusional states and neglect. Hrsg.: Mesulam M: Principles of behavioral neurology. Philadelphia, F.A. Davis.
- Miller GA. 1956: The magical number seven, plus minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev.* 63, S.81-97.
- Milner B, Squire LR, Kandel ER. 1998: Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron.* 20, S.445-468.

- Mintzer M, Stitzer M. 2002: Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Dependence*. 67, S.41-51.
- Mintzer MZ, Correia CJ, Strain EC. 2004: A dose-effect study of administration of buprenorphine/naloxone on performance in opioid-dependent volunteers. *Drug Alcohol Dependence*. 74, S.205-209.
- Montag C. 2000: Psychomotorische Umstellfähigkeit, Perseveration und psychomotorisches Tempo bei Depressionen. Dissertation der med. Fakultät Charité der Humboldt-Universität, Berlin.
- Mutschler E. 2001: Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie. 8. Auflage
- Naghavi HR, Nyberg L. 2005: Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: shared demands on integration?. *Conscious Cogn*. 14, S.390-425.
- OFDT. 2002 : Drogues et Toxicomanies, indicateurs et tendances. Paris.
- Olsen G. 1973: Methadone binding to human plasma proteins. *Clin Pharmacol Ther*. 14, S.338.
- Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino, AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ, Robbins TW. 2000: Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*. 23, S.113-126.
- Pardo JV, Pardo P, Janer K, Raichle ME. 1990: The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop conflict paradigm. *Proc Nat Acad Sci*. 87, S.256-259.
- Peternell A, Eder H, Fischer G, Topitz A, Habeler A. 1999: Opiaterhaltungstherapie bei graviden drogenabhängigen Frauen und ihre Auswirkungen auf die Neugeborenen. *Suchtmedizin*. 1 (1), S.47-53.
- Posner E, Rafal G. 1987: Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. Hrsg.: Meier M, Benton A, Diller L: *Neuropsychological Rehabilitation*., Edinburgh, Churchill Livingstone, S.182-201.
- Posner M, Petersen E. 1990: The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 13, S.25-42.

- Pratt LI, Barling J. 1988: Differentiating between daily events, acute and chronic stressors: a framework and its implications. Hrsg.: Hurrell JJ, Murphy LR, Sauter SL, Cooper CL: Occupational stress: issues and developments in research., New York, Taylor & Francis, S.41-53.
- Product Information: Dolophine ® hydrochloride, methadone hydrochloride tablets. Hrsg.: Roxane Laboratories: 02/2001, Columbus OH.
- Prosiegel M. 1991: Neuropsychologische Störungen und ihre Rehabilitation. Hirnläsionen, Syndrome, Diagnostik, Therapie., München, Pflaum,
- Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 1999: Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med.* 61, S.197-204.
- Rajegowda BK, Glass L, Evans HE, Maso G, Swartz DP, Leblanc W. 1972: Methadone withdrawal in newborn infants. *J Pediatr.* 81, S.532-534.
- Rapp G. 1982: Aufmerksamkeit und Konzentration: Erklärungsmodelle - Störungen - Handlungsmöglichkeiten. Bad Heilbrunn, Klinkhardt Verlag
- Raskin SA, Sliwinski M, Borod JC. 1992: Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 30, S.95-99.
- Ratcliff R. 1978: A theory of memory retrieval. *Psychol Rev.* 85, S.59-108.
- Reisinger M. 1997: Use of buprenorphine during pregnancy. *Research and Clinical Forums,* 19 (2), S.43-45.
- Reitan RM, Wolfson D. 1995: Category Test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist.* 9, S.50-56.
- Reuter B, Küfner H. 2002: Ergebnisse der Methadonsubstitution in Deutschland – eine qualitative und quantitative Zusammenfassung. *Suchtmedizin.* 4, S.31-45.
- Rheinberger P, Sander G. 2000: Methadon Substitution – Steigende Akzeptanz. *Deutsches Ärzteblatt.* 97 (36), S.1947-1948.
- Rosen AC, Rao SM, Caffarra P, Scaglioni A, Bobholz JA, Woodley SJ, Hammeke TA, Cunningham JM, Prieto TE, Binder JR. 1999: Neural basis of endogenous and

- exogenous spatial orienting. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci.* 11, S.135-152.
- Rosen WG. 1980: Verbal Fluency in Aging and Dementia. *J Clin Neuropsych.* 2, S.135-146.
- Rothernberg S, Schottenfeld S, Meyer RE, Krauss B, Gross K. 1977: Performance differences between addicts and non addicts. *Psychopharmacology.* 52, S.299-306.
- Rützel E. Aufmerksamkeit. Hrsg.: Herrmann T: *Handbuch psychologischer Grundbegriffe.* 1977, S.49-58.
- Säring W. 1988: Aufmerksamkeit. Hrsg.: von Cramon D, Zihl J: *Neuropsychologische Rehabilitation.* Berlin, Springer, S.61-97.
- Schulz P, Schlotz W. 2002: Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress – Version 2 (TICS2). Hrsg.: Universität Trier, Fachbereich 1- Psychologie: *Trierer Psychologische Berichte.* Trier.
- Scoville W, Milner B. 1957: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 20, S.11-21.
- Segest E., Mygind O., Bay H. 1990: The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment: an 8-year follow-up. *Int J Addict.* 25, S.53-63.
- Selby MJ, Azrin RL. 1998: Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug Alcohol Dependence.* 50, S.39-45.
- Shimamura AP, Squire LR. 1987: A neuropsychological study of fact memory and source amnesia. *J Exp Psychol.* 13, S.464-473.
- Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, Okamura N, Ohgake S, Koizumi H, Matsuzawa D, Zhang L, Watanabe H, Nakazato M, Shinoda N, Komatsu N, Morita F, Iyo M. 30. July 2005: Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res.* Onlineausgabe.

- Smith EE, Jonides J. 1999: Storage and executive processes in the frontal lobes . Science. 283, S.1657-1661.
- Soyka M, Horak M, Dittert S, Kagerer S. 2001: Less driving impairment on buprenorphine than methadone in drug-dependent patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 13, S.527-528.
- Spitzer M. 1997: A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. Schizophr Bull. 23, S.29-50.
- Squire LR, Zola SM. 1998: Episodic memory, semantic memory an amnesia. Hippocampus. 8, S.205-211.
- Squire LR. 1982: The neuropsychology of human memory. Annu Rev Neurosci. 5, S.241-273.
- Squire LR. 1987: Memory and brain. New York, Oxford university press.
- Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. 1999: Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz. Der Schmerz. 13, S.183-195.
- Tulving E, Markowitsch HJ. 1998: Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. Hippocampus. 8, S.198-204.
- Tulving E. 1972: Episodic and semantic memory. Hrsg.: Tulving E, Donaldson W: Organisation of memory. New York, Academic Press, S.381-403.
- Tulving E. 1991: Concepts in human memory. Hrsg.: Squire LR, Weinberger NM, Lynch G, MCGaugh J: Memory: organisation and locus of change. New York, Oxford University Press.
- Vakil E, Blachstein H. 1994: A supplementary measure in the Rey AVLT for assessing incidental learning of temporal order. J Clin Psych. 50, S.240-245.
- Verdejo A, Torbio I, Orozco C, Puente KL, Perez-Garcia M. 2005: Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. Drug Alcohol Dependence. 78, S.283-288.
- Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R. 1975: Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. Clin Pharmacol Ther. 18, S.180-190.

- Vondras DD, Powless MR, Olson AK, Wheeler D, Snudden AL. 2005: Differential effects of everyday stress on the episodic memory test performances of young, mid-life, and older adults. *Aging Ment Health*. 9, S.60-70.
- Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. 1994: Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther*. 55 (5), S.569-580.
- Weidlich S, Lamberti G. 1993: DCS Diagnosticum für Cerebralschädigung. Bern, Hans Huber Verlag.
- Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Shires S, Hay AW, Feely M, Calvert R, Raistrick D, Tucker GT. 1997: The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. *Br J Clin Pharmacol*. 44, S.325-334.
- Wüst S, Federenko I, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 2000: Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*. 25, S.707-720.
- Zacny JP. 1995: A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 3, S.432-466.
- Zomeran von A, Brouwer W. 1987: Head injury and concepts of attention. Hrsg.: Levin H, Grafman J, Eisenberg H: *Neurobehavioral recovery from head injury.*, New York, Oxford University Press, S.398-416.

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
ART-90 Gerät	Act-and-Reakt Gerät (Computer gestütztes Testverfahren)
ASAT	Allocating substance abuse treatments to patients heterogeneity
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
D2	D2-Aufmerksamkeits-Belastungstest
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen (4.Revision)
ICD-10	International Classification of Diseases (10. Revision)
MW	Mittelwert
OSTD	Optimierung der substitutionsgestützten Therapie Drogenabhängiger
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical package for social sciences
TICS-2K	Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (2. Revision, Kurzfassung)
TMT	Trail Making Test
TZP1/2	Testzeitpunkt 1/2
UK	Urinkontrolle
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

## **Lebenslauf**

Name Robert Lehnert  
Geburtsdatum 14.Mai 1979  
Geburtsort Dresden  
Eltern Dipl. Phys. Andreas Lehnert  
Dipl. Ing-päd. Sabine Lehnert, geb. Tenschert

### Schulbildung

1985 – 1989 Grundschule in Bergstein  
1989 – 1998 Franziskus-Gymnasium in Vossenack

### Studium

10/99-10/05 Studium der Humanmedizin an der  
Ludwig-Maximilians-Universität in München  
10/04-09/05 Praktisches Jahr:  
1. Tertial: Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus  
München-Neuperlach  
2. Tertial: Chirurgie, Städtisches Krankenhaus  
München-Neuperlach  
3. Tertial: Dermatologie, Klinik und Poliklinik für  
Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-  
Universität München  
11.10.2005 III. Staatsexamen  
02.02.2006 Approbation

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Michael Soyka, für die Überlassung dieses interessanten Themas und die freundliche Unterstützung bei auftretenden Fragen und Schwierigkeiten.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei Frau Dr. Kagerer und Herrn Dr. Lieb, die mich über die gesamte Zeit betreut haben und mir nicht nur während der Entstehungsphase dieser Arbeit bei Fragen mit Rat zur Seite standen sondern auch bei der Durchsicht des Manuskripts nach inhaltlichen, orthographischen und grammatikalischen Gesichtspunkten.

Ein großes Dankeschön geht an Frau Prof. Dipl. Ing. Dr. Monika Skalicky, die souverän meine Fragen und Probleme bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit löste.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Testpersonen, die sich für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben und allen Mitarbeitern der Concept-Praxis und der Westend Praxis in München, sowie des BKH Regensburg für die freundliche Betreuung und Auswahl der Probanden, insbesondere Frau Dr. Möller, Frau Vogel, Frau Wiese und Herrn Dr. Grundmüller.

Zu tiefstem Dank bin ich meiner Familie verpflichtet, für den Rückhalt und ihre liebevolle und großzügige Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit.

Nicht zuletzt ein herzliches Dankeschön an Tine. Sie war in der gesamten Zeit für mich da und stand mir auch in schweren Zeiten zur Seite. Vielen Dank für die Geduld bei der Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit.