

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

Direktor: Professor Dr. Peter Falkai

**Sucht in Bildgebung und klinischer Praxis:
Neurobiologische und therapeutische Aspekte bei
Substanzabhängigkeit**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der
Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felicia Theresa Kamp

aus

Minden

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Gabriele Koller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Axel Steiger Prof. Dr. Peter Brieger
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Joseph Kambeitz
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	22.04.2020



Eidesstattliche Versicherung

Kamp, Felicia Theresa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Sucht in Bildgebung und klinischer Praxis: Neurobiologische und therapeutische Aspekte bei Substanzabhängigkeit“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 27.04.2020

Ort, Datum

Felicia Theresa Kamp

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	3
2.	Publikationsliste	4
3.	Zusammenfassung.....	5
4.	Summary	6
5.	Einleitung.....	7
5.1	Hintergrund des Forschungsvorhabens	7
5.2	Diagnostik von Abhängigkeitserkrankungen.....	10
5.3	Neurobiologische Erkenntnisse.....	12
5.4	Erkenntnisse aus der Psychotherapieforschung	13
5.5	Eigenanteil der Autorin.....	15
6.	Veröffentlichung I	17
7.	Veröffentlichung II	18
8.	Literaturverzeichnis	19
9.	Danksagung	22

1. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
APA	American Psychiatric Association
ATS	Amphetamin typische Stimulanzen
BDI-II	Becks Depression Inventar II
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
D2/D3	Dopaminrezeptoren Typ D2 und D3
DAT	Dopamintransporter
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Version 5
HAMD	Hamilton Depressions Rating Scale
ICD 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10
IPR	Inventar personaler Ressourcen
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
m	Mittelwert
MA	Methamphetamin
MaCs	Mannheimer Craving Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SCL	Symptom Checklist 90 R
SCL GSI	Symptom Checklist 90 R: Index für grundsätzliche psychische Belastung
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SPECT	Single photon emission computed tomography
T0	Baseline Messung zu Therapiebeginn
T1	Messung zu Therapieende
TAU	Treatment as usual
TMT	Trail Making Test
VTA	Ventrales tegmentales Areal
WHO	World Health Organization

2. Publikationsliste

In der Dissertation herangezogene Publikationen:

Kamp, F., Proebstl, L., Penzel, N., Adorjan, K., Ilankovic, A., Pogarell, O., ... Kambeitz, J. (2019). Effects of sedative drug use on the dopamine system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(4), 660–667. DOI:10.1038/s41386-018-0191-9

Impact factor nach Journal Citation Report (2018): **7.160**

- Rang 11 (von 267) innerhalb der Kategorie *Pharmacology & Pharmacy*
- Rang 21 (von 267) innerhalb der Kategorie *Neurosciences*
- Rang 11 (von 146) innerhalb der Kategorie *Psychiatry*

Kamp, F., Proebstl, L., Hager, L., Schreiber, A., Riebschläger, M., Neumann, S., ... Koller, G. (2019). Effectiveness of methamphetamine abuse treatment: Predictors of treatment completion and comparison of two residential treatment programs. *Drug and Alcohol Dependence*, 201, 8–15. DOI:10.1016/j.drugalcdep.2019.04.010

Impact factor nach Journal Citation Report (2018): **3.466**

- Rang 4 (von 19) innerhalb der Kategorie *Substance Use*
- Rang 48 (von 146) innerhalb der Kategorie *Psychiatry*

Beide Journals weisen entsprechend jeweils einen fachspezifischen Impact Factor auf, der sie unter die geforderten besten 80% listet.

3. Zusammenfassung

Der Konsum psychotroper Substanzen ist weltweit verbreitet und geht mit weitreichenden gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Schäden einher. Forschung zu Grundlagen von Abhängigkeitserkrankungen und zur Anwendung von Therapieverfahren ist dringend notwendig, um die Versorgung substanzkonsumierender Individuen zu verbessern. Die vorliegende Dissertation bestätigt bisherige Studien, dass auf biologischer Ebene das dopaminerge Transmittersystem bei Konsumenten von Alkohol oder Opioiden im Vergleich zu Nichtkonsumenten Veränderungen aufweist. Diese zeichnen sich durch reduzierte D2/D3 Dopaminrezeptoren bei beiden Substanzen sowie eine reduzierte Dopamintransporter- Verfügbarkeit bei Opioid Konsumenten aus. Bei Cannabis- Konsumenten fallen Studien zu dopaminergen Veränderungen hingegen uneinheitlich aus. Weiterhin evaluiert die vorliegende Arbeit zwei stationäre Therapiekonzepte zur Methamphetamin- Entwöhnung und zeigt, dass beide Behandlungen zu einer signifikanten Verbesserung psychiatrischer Beschwerden führen. Eine zum *treatment as usual* zusätzlich angebotene, stimulanzienspezifische Therapie scheint diesem nicht überlegen. Die beobachtete Abbruchrate ist mit 40% ähnlich zu anderen Studien im Suchtbereich, verdeutlicht aber die Notwendigkeit einer Optimierung bestehender Behandlungsmethoden. Konsumenten mit einem früheren injizierenden Gebrauch stellen eine Risikogruppe für einen Therapieabbruch dar und sollten in der Therapie besonders beachtet werden. Weitere Forschung sollte vermehrt den Fokus auf die Verbindung der Grundlagen- und Anwendungsforschung legen, um biologische Parameter mit klinischen Symptomen zu verknüpfen und so geeignete pharmakologische und psychotherapeutische Interventionen weiter zu entwickeln und zu evaluieren. Zudem sind weitere Längsschnittstudien unerlässlich, um beurteilen zu können, welche biologischen und psychologischen Faktoren einer Suchterkrankung vorausgehen, sie begleiten oder ihr folgen.

4. Summary

Use of psychotropic substances is globally spread and is associated with extensive health, social and economic harms. Basic addiction research and investigation of therapeutic treatment techniques is urgently needed to improve the medical care of substance using individuals. The present dissertation confirms previous research on biological aspects showing alterations in the dopaminergic transmitter system in users of the sedative substances alcohol and opioids compared to non-users. These changes are characterized by reduced D2/D3 dopamine receptor availability in both substances as well as by reduced dopamine transporter availability in opioid users. In cannabis users, however, studies on dopaminergic changes are inconsistent.

Additionally, the present work evaluates two inpatient therapy concepts for methamphetamine treatment and shows that both treatments significantly improve psychiatric symptoms. Adding a stimulant-specific therapy to treatment as usual does not seem to be superior to TAU. The observed drop-out rate of 40% is similar to other studies on addiction treatment, but highlights the need to optimize existing treatment conditions. Users with a history of injecting use represent a risk group for treatment drop-out and they should be given special attention in treatment. Further research should focus on combining basic and applied research to link biological parameters to clinical symptoms and thus develop and evaluate appropriate pharmacological and psychotherapeutic interventions. Furthermore, other longitudinal studies are crucial to evaluate which biological and psychological factors precede, accompany or follow substance use disorders.

5. Einleitung

5.1 Hintergrund des Forschungsvorhabens

Der Konsum psychotroper Substanzen ist ein kulturübergreifendes und vermutlich seit Beginn der Menschheit bekanntes Phänomen. Schon früh wurden negative Auswirkungen bei exzessivem Gebrauch beobachtet (Nathan, Conrad, & Skinstad, 2016), und auch heute stellen der Missbrauch von Rauschmitteln und die damit verbundenen Folgen eine weltweite Herausforderung für Medizin, Gesellschaft und Politik dar. So konsumierten 2016 weltweit 43% der Bevölkerung Alkohol und circa 5.6% illegale Substanzen mit teils schwerwiegenden Konsequenzen: Über drei Millionen globale Todesfälle sind auf Alkoholkonsum zurückzuführen und circa 450.000 auf den Gebrauch illegaler Substanzen (United Nations, 2018; World Health Organization, 2018). Letztere Zahlen werden vor allem durch Überdosierungen von opioidhaltigen Substanzen verursacht. Weltweit liegt die 12-Monatsprävalenz des Opioid Gebrauchs bei circa 0.7% (United Nations, 2018). In Deutschland haben 2015 0.3% der 18-64jährigen Opiode konsumiert (Matos, Atzendorf, Kraus, & Piontek, 2016) und circa 150.943 Personen zeigten dabei einen hochriskanten Gebrauch (EMCDDA, 2018b). Der Anteil an Personen in Deutschland, die einen injizierenden Gebrauch praktizieren, ist unter Opioid Konsumenten am höchsten, und 5% der neu diagnostizierten HIV Fälle stehen im Zusammenhang mit injizierendem Substanzkonsum (EMCDDA, 2018b).

Auch der massiv verbreitete Alkoholkonsum zieht gravierende Folgen nach sich. So berichtet die WHO 2018 eine weltweite 12-Monats Prävalenz von alkoholbezogenen Störungen (d.h. Alkoholabhängigkeit und schädlicher Gebrauch zusammengefasst) von 5.1%, wobei hier ein deutlicher Anstieg von 2014 (damals 4.1%) zu sehen ist (World Health Organization, 2014; World Health Organization, 2018). In Europa ist die Prävalenz der alkoholbezogenen Störungen mit 8.8% am höchsten, gefolgt von den amerikanischen Regionen mit 8.1%. Bezogen auf Deutschland weisen 6.8% der Bevölkerung eine alkoholbezogene Störung auf (World Health Organization, 2018) und 15.2% einen riskanten Alkoholkonsum mit über 12 g (Frauen) bzw. 24 Gramm (Männer) Reinalkohol pro Tag (Matos et al., 2016). Aus der ökonomischen

Perspektive entstehen Deutschland pro Jahr circa 39 Milliarden Euro volkswirtschaftliche Kosten als direkte und indirekte Folgen des schädlichen Alkoholkonsums (Schaller & Kahnert, 2017).

Die größtenteils illegale Droge Cannabis konsumierten im Jahr 2016 weltweit 192 Millionen (3.9%) User (United Nations, 2018). In Deutschland haben 2015 13.3% der 15-34jährigen und 6.1% der 18-64jährigen Cannabis konsumiert (EMCDDA, 2018b) und bei 1.2% liegt ein klinisch relevanter Konsum vor (Matos et al., 2016). Weiterhin stellen Cannabiskonsumenten mit 39% den größten Anteil an Patienten in Deutschland dar, die eine suchtspezifische Behandlung beginnen, gefolgt von Heroinkonsumenten (32%) und Konsumenten von Amphetaminen (17%) (EMCDDA, 2018b).

Bei der Gruppe der Amphetamine wurde in den letzten Jahren weltweit vor allem eine Ausbreitung von Methamphetamin (MA; „Crystal“) beobachtet, wobei genaue Prävalenzzahlen eher selten sind, da in Erhebungen oft Methamphetamin und Amphetamin zusammengefasst werden, so auch im World Drug Report, der eine 12-Monats Prävalenz von 0.7% für beide Substanzgruppen angibt (United Nations, 2018). Weiterhin scheint der Konsum von Methamphetamin regional recht unterschiedlich auszufallen, so wurde für Deutschland eine 12-Monats Prävalenz des Methamphetaminkonsums von 0.2% nachgewiesen (Matos et al., 2016), in östlichen Bundesländern zeigt sich jedoch eine deutlich höhere Belastung (Matos, Hannemann, Atzendorf, Kraus, & Piontek, 2018; SLS, 2019). Dies lässt sich vor allem durch die Nähe zur Tschechischen Republik erklären, in der die Hauptproduktionsstätten von Methamphetamin liegen (EMCDDA, 2018a).

Die Prävalenzraten verdeutlichen, dass weiteres Wissen zur Reduktion des Suchtmittelkonsums und der damit verbundenen weitreichenden Konsequenzen erforderlich ist. Die vorliegende Dissertation hat daher als übergeordnetes Ziel, Faktoren zu identifizieren, die die Suchtentstehung, Aufrechterhaltung und Behandlung potenziell beeinflussen und diese Erkenntnisse zur Optimierung der Versorgung substanzkonsumierender Individuen zu nutzen. In der ersten Veröffentlichung wird die bisherige Forschung zu neurobiologischen Veränderungen bei Konsum sedierender Substanzen in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Der Fokus liegt hierbei auf dem Vergleich dopaminerger Strukturen, erfasst mit Hilfe der

bildgebenden Verfahren SPECT (Single photon emission computed tomography) und PET (Positronen-Emissions-Tomographie), bei Alkohol-, Opiat- und Cannabiskonsumenten im Vergleich zu nicht konsumierenden Kontrollprobanden. Eine solche umfangreiche Zusammenfassung lag nach persönlichem Kenntnisstand bis dato nicht vor, sodass die durchgeführte Meta-Analyse einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung neurobiologischer Faktoren innerhalb der Suchtforschung liefert. Die Arbeit ist dementsprechend grundlagenorientiert, während die zweite Publikation einen anwendungsorientierten Ansatz verfolgt. Hier werden bestehende Therapiemöglichkeiten bei Methamphetamin- Abhängigkeit evaluiert, um hieraus Ansätze zur Optimierung des therapeutischen Angebots abzuleiten. Dabei werden Patienten aus zwei deutschen Kliniken mit unterschiedlichen Therapiekonzepten zu Beginn und Ende einer sechsmonatigen Methamphetamin- Entwöhnungstherapie verglichen. Weiterhin wird untersucht, ob verschiedene psychologische und kognitive Variablen als Prädiktoren für die Vorhersage des Therapieerfolgs in Frage kommen. Da es bis dato keine Studien gibt, die die Effektivität von Therapiemöglichkeiten in Deutschland bei Crystal- Abhängigkeit untersucht haben, schließt auch die zweite Publikation eine weitere Lücke in der bisherigen Suchtforschung.

5.2 Diagnostik von Abhängigkeitserkrankungen

Eine Abhängigkeit von einer psychotropen Substanz liegt nach dem aktuell gültigen Diagnosesystem der WHO, der ICD 10, dann vor, wenn mindestens drei von den folgenden sechs Kriterien über den Zeitraum von 12 Monaten vorliegen (Dilling, 2006):

Kriterien nach ICD 10 für Abhängigkeitssyndrom

(nach Dilling, 2006)

-
- 1 Ein starkes Verlangen (Craving) oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren
 - 2 Verminderte Kontrolle über Substanzgebrauch, d.h. über Beginn, Beendigung oder die Menge des Konsums, deutlich daran, dass oft mehr von der Substanz oder über längere Zeit konsumiert wird als geplant, oder an erfolglosen Versuchen, den Konsum zu kontrollieren
 - 3 Ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird
 - 4 Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen der Substanz. Um den gewünschten Effekt zu erreichen, müssen größere Mengen konsumiert werden oder es treten bei fortgesetztem Konsum derselben Menge deutlich geringe Effekte auf
 - 5 Einengung auf den Substanzgebrauch, deutlich an der Vernachlässigung anderer wichtiger Vergnügungen oder Interessensbereiche zugunsten des Substanzkonsums, oder hoher Zeitaufwand, um Substanz zu bekommen, zu konsumieren oder sich davon zu erholen
 - 6 Anhaltender Substanzkonsum trotz eindeutig schädlicher Folgen
-

Diese Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom gelten substanzübergreifend, je nach konsumierter Substanz wird entsprechend eine Abhängigkeit von Alkohol, Opioiden, Cannabinoiden, Sedativa, Kokain, Stimulanzien, Halluzinogenen, Tabak oder Lösungsmitteln diagnostiziert. Während das ICD 10 noch zwischen Abhängigkeit und schädlichem Gebrauch unterscheidet, hat das Klassifikationssystem der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (APA), das DSM 5, diese Unterscheidung in seiner aktuellsten Fassung aufgegeben. Stattdessen wurden 11 Kriterien für die sogenannte Substanzgebrauchsstörung definiert, die je nach Anzahl

vorliegender Kriterien als eine moderate (2-3 erfüllte Kriterien) bis schwere (> 4 Kriterien) Störung differenziert werden kann (Baumgärtner & Soyka, 2013). Folgende Kriterien werden im DSM 5 definiert, von denen für die Diagnosestellung mindestens zwei innerhalb eines Zeitraums von zwölf Monaten vorliegen müssen (Baumgärtner & Soyka, 2013):

Kriterien nach DSM 5 für Substanzgebrauchsstörung

(nach Baumgärtner & Soyka, 2013)

- 1 Wiederholter Konsum, welcher zu einem Versagen in der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen in den Bereichen Arbeit, Schule oder zu Hause führt
 - 2 Wiederholter Konsum, obwohl dieser zu einer physischen Schädigung führt
 - 3 Wiederholter Konsum trotz wiederkehrender sozialer oder interpersoneller Probleme
 - 4 Toleranzentwicklung, welche durch eine verminderte Wirkung oder nötige Dosissteigerung gekennzeichnet ist
 - 5 Entzugssymptome bei Nichtkonsum der Substanz oder Vermeidung von Entzugssymptomen durch erneuten Substanzkonsum
 - 6 Höherer Konsum oder länger andauernder Konsum als ursprünglich geplant (Kontrollverlust)
 - 7 Anhaltender Wunsch, die Substanz zu konsumieren oder erfolglose Versuche der Kontrolle des Konsums
 - 8 Erhöhter Zeitaufwand für die Beschaffung und den Konsum der Substanz, sowie längere Dauer einer Erholung von der Wirkung nach Substanzkonsum.
 - 9 Vernachlässigung wichtiger Aktivitäten oder Reduktion von Aktivitäten zugunsten des Substanzkonsums
 - 10 Fortgesetzter Konsum trotz Kenntnis von körperlich oder psychischen Folgen
 - 11 Craving, starkes Verlangen oder Drang die Substanz zu konsumieren
-

5.3 Neurobiologische Erkenntnisse

Abhängigkeitserkrankungen stellen ein komplexes Störungsbild hinsichtlich Entstehung, Aufrechterhaltung und Therapie dar und werden durch verschiedene biologische, psychologische, wie auch gesellschaftliche Faktoren beeinflusst (Küfner, 2019). Die Bedeutung neurobiologischer Prozesse wurde vor vielen Jahren durch Experimente zur intrakraniellen Selbststimulation (Olds & Milner, 1954) herausgearbeitet. Die Studien lieferten Hinweise auf die Existenz eines Belohnungszentrums im Gehirn, dessen Aktivierung mit starken positiven Anreizen und als Folge dessen mit dem Verlangen nach weiterer Stimulation verbunden ist. Weitere Forschung zeigte, dass die mesolimbische Bahn, die vom ventralen tegmental Areal (VTA) unter anderem zum ventralen Striatum (Nucleus accumbens) projiziert, „das Belohnungszentrum“ darstellt (Güntürkün, 2019; Walter, Müller, & Heinz, 2019). Aufgrund der dopaminergen Innervation dieser Gehirnstruktur wird seit langer Zeit die Ausschüttung von Dopamin als verantwortlich für den stark angenehm erlebten Zustand bei Aktivierung des mesolimbischen Systems angesehen (Nutt, Lingford-Hughes, Erritzoe, & Stokes, 2015). Dementsprechend speichert das Gehirn das positive Erlebnis (erlebt durch die Freisetzung von Dopamin) mit der damit verbundenen Handlung (Substanzeinnahme), sodass eine Motivation zur Wiederholung dieses Erlebens entsteht. Bei diesem belohnungsassoziierten Lernen wird bei wiederholtem Konsum jedoch nicht nur der belohnende Effekt der Substanzeinnahme selbst gespeichert, es finden vielmehr Konditionierungseffekte statt, sodass Reize, die dem Substanzkonsum vorausgehen, mit dem Belohnungserleben gepaart werden und aufgrund der Belohnungserwartung bereits zur Dopaminausschüttung im mesolimbischen System führen (Güntürkün, 2019; Hazy, Frank, & O'Reilly, 2010). Dies wiederum erklärt auch hohe Rückfallraten trotz jahrelanger Abstinenz. Trotz vieler Studien, die die wichtige Rolle des dopaminergen Systems bei Drogenkonsum und -missbrauch belegen, zeigen sich auch nach jahrelanger Forschung noch Widersprüche und Unklarheiten, wie welche Substanzen auf das dopaminerge System oder aber auch andere Transmittersysteme einwirken (Nutt et al., 2015). Die erste Publikation fasst daher systematisch in einer Meta-Analyse die Ergebnisse und gefundenen Effekte bisheriger Studien zu

dopaminergen Veränderungen bei Alkohol-, Opiat- und Cannabiskonsum zusammen.

Neben funktionellen Veränderungen der Neurotransmittersysteme stellen jedoch auch strukturelle Gehirnveränderungen (Nock, Minnes, & Alberts, 2017) wie auch genetische Faktoren (Dick & Agrawal, 2008) wichtige biologische Parameter bei Abhängigkeitserkrankungen dar.

5.4 Erkenntnisse aus der Psychotherapieforschung

Substanzgebrauchsstörungen sind in der Regel chronisch verlaufende Erkrankungen, die mit weiteren körperlichen, psychischen und psychosozialen Belastungen einhergehen (Dürsteler, Vogel, & Walter, 2019) und somit hohe Anforderungen an die Therapie stellen. Viele Studien belegen hohe psychiatrische Komorbiditäten bei substanzkonsumierenden oder -abhängigen Individuen (Kelly & Daley, 2013; Kessler, 2004) und verdeutlichen damit den dringenden Bedarf an geeigneten Psychotherapiemethoden. Gleichzeitig zeigen Studien eine deutlich optimierungsbedürftige Versorgungssituation von Individuen mit Substanzgebrauchsstörungen mit einer niedrigen Behandlungsquote (Wittchen & Jacobi, 2001) und hohen Therapien- Abbruchraten (Dutra et al., 2008). Neben dem allgemeinen Wirkfaktor der therapeutischen Beziehung, der auch bei der Behandlung substanzkonsumierender Individuen nachgewiesen werden konnte (Meier, Barrowclough, & Donmall, 2005), belegen Studien grundsätzlich die Effektivität verschiedener Psychotherapieverfahren bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen (Dutra et al., 2008). In ihrer Meta-Analyse fanden Dutra et al. (2008) die höchsten Effektstärken für Kontingenzmanagement plus kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) und Kontingenzmanagement alleine, gefolgt von Rückfallprävention und KVT alleine. Weitere Evidenzen liegen auch für das Motivational Interviewing vor, wobei sich hier nicht immer eine langfristige Überlegenheit abzeichnet (DiClemente, Corno, Graydon, Wiprovnick, & Knoblach, 2017; Smedslund et al., 2011). Bezogen auf die

unterschiedlichen Substanzen scheinen gewisse Therapieverfahren je nach Substanz wirksamer zu sein als andere (Dürsteler et al., 2019) und in den letzten Jahren entstanden mehr und mehr substanzspezifische Therapieprogramme. So zeigt sich bei der Stimulanzien- Abhängigkeit vor allem das Kontingenzmanagement als effektiv (Prendergast, Podus, Finney, Greenwell, & Roll, 2006; Rawson et al., 2006). In den USA wurde zudem das Matrix Manual als spezialisierte, ambulant durchgeführte Intervention zur Stimulanzien- Entwöhnung entwickelt und positiv evaluiert (Rawson et al., 1995; Rawson et al., 2004). In Deutschland wurde an der Bezirksklinik in Hochstadt aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse aus den USA ein eigenes Konzept („ATS- Gruppe“) für Methamphetamin- Konsumenten entwickelt, das auf dem Matrix Modell basiert. Dieses ist jedoch auf die deutschen Therapiebedingungen angepasst, sodass das Programm als Zusatz im Rahmen einer stationären Entwöhnungstherapie angeboten wird und nicht, wie das ursprüngliche Modell als intensive ambulante Behandlung. Die zweite Publikation prüft die Effektivität dieses Programms, sowie einer weiteren stationären Entwöhnungstherapie für Methamphetamin- Abhängigkeit, die keine zusätzliche ATS-Gruppe anbietet.

Neben der Forschung zur Effektivität von Therapien hinsichtlich typischer Outcomes wie Therapie Drop-Outs- und Haltequoten, Konsumreduktion oder Abstinenz sowie psychiatrischer Beschwerden wurden in einer Vielzahl von Studien auch mögliche Risikofaktoren untersucht, die sich auf die Behandlung von substanzkonsumierenden Individuen auswirken können. So fanden zum Beispiel Fernández-Montalvo, López-Goñi, Azanza, Arteaga, and Cacho (2017) eine signifikant höhere Drop-Out Rate bei Frauen, in einer früheren Meta-Analyse von Brorson, Ajo Arnevik, Rand-Hendriksen, und Duckert (2013) konnte jedoch kein Einfluss des Geschlechts festgestellt werden, da jeweils Studien mit höheren Drop-Outs bei Frauen wie auch mit höheren Drop-Outs bei Männern vorlagen. Ausgehend von der Arbeit von Brorson et al. (2013) scheinen die Ergebnisse aus Studien zu Risikofaktoren in der Behandlung suchtkranker Menschen sehr heterogen auszufallen. Die von der Arbeitsgruppe als am konsistentesten bewerteten Risikofaktoren waren kognitive Defizite, geringe therapeutische Allianz, Persönlichkeitsstörungen und ein jüngeres Alter (Brorson et al., 2013). Neuere Studien zeigen unter

anderem auch den Einfluss gewalttätigen und kriminellen Verhaltens (López-Goñi, Fernández-Montalvo, Arteaga, & Cacho, 2015) oder die Arbeits- und Beziehungssituation (Prangle, Pit, Rees, & Nealon, 2018) als wichtige Faktoren für den Therapieerfolg. Auch wir untersuchten daher mögliche Prädiktoren für einen Therapie Drop-Out, um potenzielle Risikogruppen zu identifizieren.

5.5 Eigenanteil der Autorin

Die Idee der Meta-Analyse aus der ersten Publikation wurde gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Kambeitz, damaliger Facharzt für Psychiatrie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Klinik der Universität München, und Frau PD Dr. Koller entwickelt. Ich führte eigenständig die Literatursuche, -analyse und -auswahl sowie die vollständige Datenextraktion aus den relevanten Arbeiten durch. Bei fehlenden Daten kontaktierte ich die Autoren. Bei Unsicherheit, ob eine Publikation eingeschlossen werden soll, zog ich die Mitautoren zu Rate. Die ersten Hauptberechnungen zu den Effektstärken und die Erstellung der Forest Plots wurden ebenfalls eigenständig erstellt und anschließend durch Herrn Kambeitz überprüft und vertieft (durch Moderatorenanalyse und Erstellen der weiteren Grafiken).

Die zweite Veröffentlichung ist Teil eines vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projektes, das von Herrn Prof. Dr. Soyka und Frau PD Dr. Koller beantragt wurde. Als Projektkoordinatorin war ich beteiligt an der Planung des Studienablaufs, der Zusammenstellung der Erhebungsinstrumente, dem Aufbau standardisierter Durchführungsabläufe und der Implementierung dieser vor Ort in den Studienzentren. Als hauptverantwortlicher Ansprechpartner für die Klinik Hochstadt habe ich dortige Mitarbeiter in die Studie sowie die einzelnen Erhebungsinstrumente eigearbeitet (in Fragebögen und PC- Testungen) bzw. zunächst rekrutiert (studentische Hilfskräfte). Zur Klärung von Fragen und der Abholung der Daten bin ich monatlich bis zum Abschluss der T1 Erhebungen in die Klinik gefahren und habe selbst vor Ort wie auch telefonisch vereinzelt T0 Erhebungen

durchgeführt. Weiterhin habe ich die Datenmatrix für alle Daten aus der angeführten Veröffentlichung erstellt und überprüft; die Dateneingabe erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Proebstl und Frau Hager. Die in der Publikation genutzten Fragebögen wertete ich zunächst aus und arbeitete dann Frau Hager darin ein. Die statistische Datenauswertung für die herangezogene Publikation führte ich nach Austausch mit Frau Manz eigenständig durch, die dann von ihr nochmals kontrolliert und ergänzt wurden.

Beide Publikationen wurden durch mich verfasst, anschließende Korrekturvorschläge durch Mitautoren und spätere Reviewer wurden ebenfalls von mir umgesetzt.

6. Veröffentlichung I

“Effects of sedative drug use on the dopamine system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies”

Kamp, F., Proebstl, L., Penzel, N., Adorjan, K., Ilankovic, A., Pogarell, O., Koller, G., Soyka, M., Falkai, P., Koutsouleris, N, Kambeitz, J. (2019). Effects of sedative drug use on the dopamine system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(4), 660–667. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0191-9>

7. Veröffentlichung II

“Effectiveness of methamphetamine abuse treatment: Predictors of treatment completion and comparison of two residential treatment programs”

Kamp, F., Proebstl, L., Hager, L., Schreiber, A., Riebschläger, M., Neumann, S., Straif, M., Schacht-Jablonowsky, M., Manz, K., Soyka, M., Koller, G. (2019). Effectiveness of methamphetamine abuse treatment: Predictors of treatment completion and comparison of two residential treatment programs. *Drug and Alcohol Dependence*, 201, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.010>

8. Literaturverzeichnis

- Baumgärtner, G., & Soyka, M. (2013). DSM-5--Was ändert sich für die Suchttherapie und -forschung? [DSM-5--what has changed in therapy for and research on substance-related and addictive disorders?]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 81(11), 648–654. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355618>
- Brorson, H. H., Ajo Arnevik, E., Rand-Hendriksen, K., & Duckert, F. (2013). Drop-out from addiction treatment: a systematic review of risk factors. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1010–1024. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.007>
- Dick, D. M., & Agrawal, A. (2008). The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol Research & Health : the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 31(2), 111–118.
- DiClemente, C. C., Corno, C. M., Graydon, M. M., Wiprovnick, A. E., & Knoblach, D. J. (2017). Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychology of Addictive Behaviors : Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 31(8), 862–887. <https://doi.org/10.1037/adb0000318>
- Dilling, H. (Ed.). (2006). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10* (3., vollst. überarb. und erw. Aufl. unter Berücksichtigung der German Modification (GM) der ICD-10). Bern: Huber.
- Dürsteler, K. M., Vogel, M., & Walter, M. (2019). Psychotherapieforschung bei Suchterkrankungen. In M. Soyka, A. Batra, A. Heinz, F. Moggi, & M. Walter (Eds.), *Suchtmedizin* (pp. 67–79). München: Elsevier.
- Dutra, L., Stathopoulou, G., Basden, S. L., Leyro, T. M., Powers, M. B., & Otto, M. W. (2008). A Meta-Analytic Review of Psychosocial Interventions for Substance Use Disorders. *AJP*, 165(2), 179–187. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111851>
- EMCDDA. (2018a). *European drug report 2018: Trends and developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- EMCDDA. (2018b). *Germany, Country Drug Report 2018*. Lissabon.
- Fernández-Montalvo, J., López-Goñi, J. J., Azanza, P., Arteaga, A., & Cacho, R. (2017). Gender differences in treatment progress of drug-addicted patients. *Women & Health*, 57(3), 358–376. <https://doi.org/10.1080/03630242.2016.1160967>
- Güntürkün, O. (2019). *Biologische Psychologie* (2., aktualisierte Auflage). *Psychlehrbuchplus*. Göttingen: Hogrefe.
- Hazy, T. E., Frank, M. J., & O'Reilly, R. C. (2010). Neural mechanisms of acquired phasic dopamine responses in learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(5), 701–720. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.019>
- Kelly, T. M., & Daley, D. C. (2013). Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders. *Social Work in Public Health*, 28(3-4), 388–406. <https://doi.org/10.1080/19371918.2013.774673>
- Kessler, R. C. (2004). The epidemiology of dual diagnosis. *Biological Psychiatry*, 56(10), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.034>

- Küfner, H. (2019). Psychologische Grundlagen der Sucht. In M. Soyka, A. Batra, A. Heinz, F. Moggi, & M. Walter (Eds.), *Suchtmedizin* (pp. 35–66). München: Elsevier.
- López-Goñi, J. J., Fernández-Montalvo, J., Arteaga, A., & Cacho, R. (2015). Differential profile and treatment development of drug-addicted patients depending on violent behaviours and/or criminal acts. *Journal of Addictive Diseases*, *34*(1), 63–74. <https://doi.org/10.1080/10550887.2014.975613>
- Martinez, D., Gil, R., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Huang, Y., Perez, A., . . . Abi-Dargham, A. (2005). Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biological Psychiatry*, *58*(10), 779–786. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.044>
- Matos, E. G. d., Atzendorf, J., Kraus, L., & Piontek, D. (2016). Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. *SUCHT*, *62*(5), 271–281. <https://doi.org/10.1024/0939-5911/a000445>
- Matos, E. G. d., Hannemann, T.-V., Atzendorf, J., Kraus, L., & Piontek, D. (2018). The Consumption of New Psychoactive Substances and Methamphetamine. *Deutsches Arzteblatt International*, *115*(4), 49–55. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0049>
- Meier, P. S., Barrowclough, C., & Donmall, M. C. (2005). The role of the therapeutic alliance in the treatment of substance misuse: a critical review of the literature. *Addiction (Abingdon, England)*, *100*(3), 304–316. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00935.x>
- Nathan, P. E., Conrad, M., & Skinstad, A. H. (2016). History of the Concept of Addiction. *Annual Review of Clinical Psychology*, *12*, 29–51. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093546>
- Nock, N. L., Minnes, S., & Alberts, J. L. (2017). Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth Defects Research*, *109*(20), 1711–1729. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1182>
- Nutt, D. J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., & Stokes, P. R. A. (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(5), 305–312. <https://doi.org/10.1038/nrn3939>
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *47*(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Prangley, T., Pit, S. W., Rees, T., & Nealon, J. (2018). Factors influencing early withdrawal from a drug and alcohol treatment program and client perceptions of successful recovery and employment: a qualitative study. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 301. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1864-y>
- Prendergast, M., Podus, D., Finney, J., Greenwell, L., & Roll, J. (2006). Contingency management for treatment of substance use disorders: a meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*, *101*(11), 1546–1560. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01581.x>
- Rawson, R. A., Shoptaw, S. J., Obert, J. L., McCann, M. J., Hasson, A. L., Marinelli-Casey, P. J., . . . Ling, W. (1995). An intensive outpatient approach for cocaine abuse

- treatment. The Matrix model. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 12(2), 117-127.
- Rawson, R. A., Marinelli-Casey, P., Anglin, M. D., Dickow, A., Frazier, Y., Gallagher, C., . . . Zweben, J. (2004). A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction (Abingdon, England)*, 99(6), 708-717. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00707.x>
- Rawson, R. A., McCann, M. J., Flammio, F., Shoptaw, S., Miotto, K., Reiber, C., & Ling, W. (2006). A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction (Abingdon, England)*, 101(2), 267-274. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01312.x>
- Schaller, K., & Kahnert, S. (2017). *Alkoholatlas Deutschland 2017*: Pabst Science Publishers.
- SLS. (2019). *Sucht 2018: Bericht der Suchtkrankenhilfe in Sachsen*. Dresden.
- Smedslund, G., Berg, R. C., Hammerstrom, K. T., Steiro, A., Leiknes, K. A., Dahl, H. M., & Karlsen, K. (2011). *Motivational interviewing for substance abuse*. England.
- United Nations. (2018). *World Drug Report 2018. United Nations publication*. Vienna: United Nations.
- Walter, M., Müller, C., & Heinz, A. (2019). Neurobiologie. In M. Soyka, A. Batra, A. Heinz, F. Moggi, & M. Walter (Eds.), *Suchtmedizin* (pp. 23-33). München: Elsevier.
- Wittchen, H.-U., & Jacobi, F. (2001). Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 44(10), 993-1000. <https://doi.org/10.1007/s001030100269>
- World Health Organization. (2014). *Global status report on alcohol and health 2014*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: World Health Organization.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Koller und Herrn Prof. Dr. Soyka für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während meiner gesamten Tätigkeit im BMG geförderten „Crystal“ Projekt, das durch das Engagement beider erst ins Leben gerufen wurde. Frau PD Dr. Koller und Herr Prof. Dr. Soyka gaben mir die Möglichkeit, in dieser Arbeitsgruppe zu arbeiten und zu promovieren und standen dabei stets für jegliche Fragen zur Verfügung.

Herrn Dr. Joseph Kambeitz danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Meta- Analyse und für die Entwicklung der Idee einer kumulativen Dissertation.

Weiterhin danke ich auch allen anderen Koautoren beider Publikationen für den wissenschaftlichen Austausch und die dadurch gewonnenen wertvollen Anregungen und neue Kenntnisse in der Suchtforschung.

Dem Bundesministerium für Gesundheit danke ich für die Finanzierung des Projektes „Evaluation eines stationären Modellprojektes (Matrix, Indikativgruppe ATS) bei Crystal Konsumenten“, auf dem die zweite Publikation beruht und ohne das die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für ihre immerwährende liebevolle Förderung und Unterstützung. Durch sie wurde der Grundstein für mein Interesse an der Medizin gelegt.

Meinem Ehemann bin ich zutiefst dankbar für die bedingungslose Unterstützung und den erlebten Rückhalt, sein aufrichtiges Interesse an der Dissertation und dem Gelingen dieser Arbeit sowie seine immer wieder motivierenden Worte.