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

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Dopaminerge Bildgebung und psychiatrische Komorbiditäten bei
Stimulanziengebrauch**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Lisa Proebstl
aus München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu München

Berichterstatter: Frau PD Dr. Gabriele Koller

Mitberichterstatter: Frau Prof. Dr. Shahnaz Christina Azad
Herr Prof. Dr. Klaus Tatsch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05. 05. 2020



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Proebstl, Lisa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

— dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
Dopaminerge Bildgebung und psychiatrische Komorbiditäten bei Stimulanziengebrauch

— 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, 06. Mai 2020

Ort, Datum

Lisa Proebstl

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Publikationsliste	1
Zusammenfassung.....	2
Summary	4
1. Einleitung.....	6
1.1. Auswirkungen von Stimulanzienkonsum auf das Dopaminsystem und die damit zusammenhängende substanzbedingte Entwicklung von Komorbiditäten	8
1.2. Individuellere Maßnahmen für PatientInnen mit Stimulanziengebrauch ermöglichen	9
1.3. Verbindung zwischen den Texten, abgedeckte Aspekte der Veröffentlichungen und Eigenanteil der Autorin	10
2. Publikationen	13
2.1. Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta- analysis of in vivo neuroimaging studies	13
2.2. Associations between methamphetamine use, psychiatric comorbidities and treatment outcome in two inpatient rehabilitation centers	14
3. Literaturverzeichnis	15
Danksagung	18

Publikationsliste

In der Dissertation herangezogene Publikationen:

Proebstl, Lisa; Kamp, Felicia; Manz, Kirsj; Krause, Daniela; Adorjan, Kristina; Pogarell, Oliver; et al. (2019b): Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. In: *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 59, S. 15-24. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.03.003.

Fachspezifischer Impactfactor nach Journal Citation Report (2018): 3,941

Proebstl, Lisa; Kamp, Felicia; Hager, Laura; Krause, Daniela; Riebschläger Marlies; Neumann Stefanie et al. (2019a): Associations between methamphetamine use, psychiatric comorbidities and treatment outcome in two inpatient rehabilitation centers. In *Psychiatry Research*, S. 112505. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112505.

Fachspezifischer Impactfactor nach Journal Citation Report (2018): 2,208

Zusammenfassung

Der illegale Konsum von Psychostimulanzien, dazu zählen unter anderem Kokain, Ecstasy und MDMA sowie Amphetamine, stieg in den letzten Jahren fortlaufend an. Die Effekte von Stimulanzien sind dosisabhängig und können mit psychologischen und psychiatrischen Auswirkungen einhergehen. Die Substanzen können inhaliert, intravenös injiziert oder über Schleimhäute aufgenommen werden. Am schnellsten expandiert derzeit das Amphetaminderivat Methamphetamin, umgangssprachlich auch Crystal genannt, welches als besonders schädlich gilt. Dennoch sind die Wirkmechanismen der verschiedenen stimulierenden Substanzen auf den Dopaminstoffwechsel vergleichbar: Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten blockiert die jeweilige Substanz das Dopamintransportersystem bei gleichzeitig erhöhter Transmitterausschüttung, was zu einer erhöhten Konzentration der Transmitter im synaptischen Spalt führt. Wiederholter Konsum kann somit zu einer sogenannten Down-Regulation des Dopaminstoffwechsels führen, was wiederum häufig mit der Entstehung von physischen als auch psychischen Einschränkungen in Verbindung gebracht wird wodurch physische und psychiatrische Komorbiditäten entstehen können.

Die vorliegende Dissertation bietet einen Überblick über die Auswirkungen von regelmäßigem Stimulanzienkonsum auf Dopamintransporter und Dopaminrezeptoren. Besteht ein Ungleichgewicht im Dopaminsystem bereits vor dem Substanzkonsum wird es in der Fachliteratur häufig als Grund für den Gebrauch von illegalen Substanzen genannt. Umgekehrt wird, wie oben beschrieben, wird ein Ungleichgewicht im Dopaminsystem aber auch mit der Entstehung von psychiatrischen Komorbiditäten in Verbindung gebracht. Deshalb war ein weiteres Ziel dieser Dissertation zu überprüfen, in wie weit psychiatrische Komorbiditäten bei Methamphetamin-abhängigen PatientInnen in stationärer Rehabilitationsbehandlung Auswirkungen auf die Therapiehaltequote haben bzw. ob diese Komorbiditäten substanzinduziert, also mit Abstinenz reversibel oder darüberhinaus anhaltend sind. Zusätzlich wurden Unterschiede in der Anzahl sowie der Zusammensetzung von Komorbiditäten aufgezeigt, um somit Ansätze zur Verbesserung des Therapieerfolgs bzw. Verringerung der Abbruchquote entsprechender PatientInnen zu liefern.

Die Auswirkungen auf neurobiologischer Ebene wurden zunächst im Rahmen einer Metaanalyse über Studien mit bildgebenden Verfahren berechnet (N=39 Studien). Hier lag

der Fokus darauf, inwieweit sich KonsumentInnen verschiedener legaler und illegaler Stimulanzengruppen (Nikotin, Kokain, Methamphetamin, andere Amphetamine) von gesunden KontrollprobandInnen in verschiedenen Bereichen des striatalen Dopamintransmittersystems unterscheiden. Es wurde eine signifikante Down-Regulation der Dopaminrezeptoren nach dem Gebrauch von Kokain und Methamphetamin sowie eine Down-Regulation der Dopamintransporter nach dem Konsum von Methamphetamin und anderen Amphetaminen gefunden. Die striatale Verfügbarkeit von Dopamintransportern war bei KokainkonsumentInnen hingegen signifikant erhöht. Die zusätzlich berücksichtigten NikotinkonsumentInnen zeigten hier nur Tendenzen einer Verringerung der Dopaminrezeptoren- und Transporter, aber keine signifikanten Veränderungen.

Des Weiteren wurden psychiatrische Komorbiditäten in einer Gruppe von abstinenten Methamphetaminabhängigen PatientInnen in stationärer Rehabilitationsbehandlung (N=108 TeilnehmerInnen) über zwei Testzeitpunkte (Aufnahme- und Entlassung) erfasst und ausgewertet. Bei den StudienteilnehmerInnen zeigte sich, dass 94% der ProbandInnen zusätzlich zu Methamphetamin noch mindestens eine weitere illegale Substanz einnahmen, weshalb die Ergebnisse auch auf andere Substanzen als Methamphetamin übertragbar sind. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der psychiatrischen Komorbiditäten zwischen dem Aufnahme- und Entlasszeitpunkt. Aber die Anzahl der suchtspezifischen Diagnosen zum Aufnahmezeitpunkt kann herangezogen werden um einen Behandlungsabbruch vorherzusagen, mit jeder zusätzlich diagnostizierten Substanz verringert sich die Behandlungsdauer signifikant um 1,5 Wochen. Des Weiteren wiesen PatientInnen mit einer diagnostizierten Zwangsstörung signifikant mehr Suchtdiagnosen auf. Beim Geschlechtervergleich zeigen Frauen signifikant mehr depressive Störungen als Männer wohingegen Männer signifikant mehr suchtspezifische Diagnosen als Frauen aufwiesen.

Zusammengefasst bieten die Ergebnisse der Dissertation einen ersten Ansatz zur Verbesserung der Therapiebedingungen von polytoxischen Methamphetamin- bzw. Stimulanzien-KonsumentInnen. Durch die Kombination von Kenntnissen über die neurobiologische Down-Regulation, bzw. die Erhöhung der Dopamintransporter nach Kokainkonsum, im striatalen Dopaminsystem und die Auftretshäufigkeit von psychiatrischen Komorbiditäten, unabhängig davon, ob diese eventuell durch die Veränderungen im Gehirn bedingt sind oder nicht, wird der Weg für weitere Forschung nach Zusammenhängen ebnet um so die extrem hohe Therapieabbruchquote dauerhaft senken zu können.

Summary

The illegal use of psychostimulating substances, meaning Cocaine, Ecstasy and MDMA as well as Amphetamines, has increased over the past years. Dose-dependent effects of stimulants are associated with psychological and psychiatric effects. The substances can be inhaled, injected intravenously or absorbed via the mucous membranes. Currently the fastest growing stimulant is methamphetamine, an amphetamine derivative, also called Crystal, which is considered as particularly harmful. Nevertheless, the mechanisms of action of the various stimulants within the dopamine metabolism are comparable: Due to structural similarities, the respective substance blocks the dopamine transporters, while at the same time more transmitters are being released. This leads to an increased transmitter concentration in the synaptic cleft. Repeated consumption can thus lead to a so-called downregulation of the dopamine metabolism, which is often associated with physical and psychological impairments and can cause physical and psychiatric comorbidities.

The present dissertation reviews the effects of frequent stimulant drug use on dopamine transporters and receptors. An ongoing imbalance within the dopamine metabolism before substance consumption is often being mentioned as a reason for the use of illegal substances. Vice versa, as described above, an imbalance in the dopaminergic system is also associated with the development of psychiatric comorbidities. Therefore, another aim of the present dissertation was to examine which comorbidities are diagnosed in abstinent methamphetamine-dependent patients in inpatient rehabilitation treatment and if there is an effect of psychiatric comorbidities on treatment retention rate. Furthermore, it should be explored whether these comorbidities are substance-induced, meaning reversible after withdrawal or persistent. In addition, differences in number and composition of comorbidities have been identified in order to provide approaches for improving treatment completion or reducing the termination rate.

The neurobiological impacts were calculated as meta-analyses, including in-vivo neuroimaging studies (N=39 studies). Here, the focus was on stimulant drugs users (nicotine, cocaine, methamphetamine and other amphetamines) compared to healthy control subjects. Region of interest was the striatal dopamine system. A significant downregulation of dopamine receptors following cocaine and methamphetamine use and a downregulation

of dopamine transporters after the use of methamphetamine as well as other amphetamines use was found. The striatal availability of dopamine transporters was significantly increased in cocaine users. Meta-analyses regarding nicotine showed tendencies for a reduction of dopamine receptors and transporters, but no significant results.

In addition, psychiatric comorbidities in abstinent methamphetamine-dependent patients in inpatient rehabilitation treatment (N=108 participants) were evaluated at two measuring times (admission and discharge). 94% of the subjects were diagnosed with another substance in addition to methamphetamine, which is why the results are also applicable to substances other than Crystal only. There were no differences in the number of psychiatric comorbidities between admission and discharge, but the number of substance-related diagnoses predicted treatment dropout, with 1.5 weeks less in treatment duration for every additional diagnosed substance. Furthermore, OCD diagnosed patients showed significantly more addiction diagnoses than non-OCD diagnosed patients. In gender comparison women were significantly more often diagnosed with depressive disorders than men, whereas men showed significantly more substance-related diagnoses than women.

Taking it all together, the results of the present dissertation provide a first approach for improving the therapeutic conditions of polytox methamphetamine or stimulant drug consumers by combining knowledge about the neurobiological down-regulation, respectively the increase of dopamine transporters after cocaine use, in the striatal dopaminergic system with the frequency of psychiatric comorbidities, whether they are substance induced or not. The current study's aim was to improve conditions in inpatient treatment through paying attention to its results. Taken together it can be seen as a step towards decreasing the high dropout rates in addiction treatment.

1. Einleitung

Der illegale Konsum von Psychostimulanzien stieg in den letzten Jahren weltweit kontinuierlich an und liegt aktuell bei einer globalen Prävalenz von 0,6% (United Nations, Office on Drugs and Crime 2018). Zu der Substanzgruppe der Stimulanzien zählen unter anderem Kokain mit einer Prävalenz von 1,2% in Deutschland, Ecstasy und MDMA mit einer Prävalenz von 1,3% in Deutschland und die Spitzenreitergruppe der Amphetamine mit einer Prävalenz von 1,9% in Deutschland (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2017). Generell sind die Effekte von Stimulanzien dosisabhängig und können mit Hypervigilanz, Tachykardien, subjektiver Leistungssteigerung, reduziertem Hunger, Schlaflosigkeit sowie weiteren psychologischen und psychiatrischen Auswirkungen einhergehen (Sulzer et al. 2005; Hart et al. 2001). Hauptsächlich werden die Substanzen inhaliert, sie können aber z.B. auch intravenös injiziert oder über Schleimhäute aufgenommen werden. Das Amphetaminderivat Methamphetamin, welches umgangssprachlich auch Crystal oder Crystal-Meth genannt wird, verbreitet sich derzeit am schnellsten, das bedeutet die Märkte expandieren, es gibt mehr KonsumentInnen und die Anzahl der Drogentoten steigt (United Nations, Office on Drugs and Crime 2018). Dies wird deutlich, wenn man betrachtet, dass im Jahr 2010 etwa 7 Millionen Menschen Methamphetamin konsumierten (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2010), während im Jahr 2017 bereits etwa 17,5 Millionen Menschen Crystal einnahmen (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2017). Methamphetamin gilt als besonders schädlich, da es, im Vergleich zu anderen Substanzen aus der Gruppe der Stimulanzien, biologisch aktiver wirkt und über eine längere Halbwertszeit verfügt (Barr et al. 2006), was das Abhängigkeitspotential enorm verstärkt.

Unabhängig davon zeigen viele DrogenkonsumentInnen bei regulären als auch bei Freizeitdrogen einen polyvalenten Drogenkonsum, welcher das Risiko für langfristige Konsumfolgen verstärkt (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2009; Proebstl et al. 2019a). Da die Wirkmechanismen der verschiedenen Psychostimulanzien aber vergleichbar sind, können diese einander gegenüber gestellt werden (Härtel-Petri 2016). Die anregenden Wirkeffekte sind bedingt durch die Auswirkungen der Substanzen auf die Transmittersysteme im Gehirn, bei denen neben Serotonin- und Noradrenalin- vor allem das

Dopaminsystem beeinflusst wird. Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten führt die Substanz nach dem Durchqueren der Blut-Hirn-Schranke zu einer vermehrten Transmitterausschüttung und blockiert zusätzlich die Dopamintransporter, welche normalerweise Dopamintransmitter aus dem synaptischen Spalt zurück befördern würden. Diese sogenannte inhibitorische Wirkung auf den Dopamintransmitterstoffwechsel (siehe Abbildung 1) führt zu einer erhöhten Freisetzung von Transmittern mit einer erhöhten extrazellulären Dopaminkonzentration, welche, bei gleichzeitiger Verringerung der Dopamin-Wiederaufnahme durch Hemmung der Monoaminoxidase (Sulzer et al. 2005), als verstärkender, bzw. belohnender Effekt wahrgenommen wird (Drevets et al. 2001).

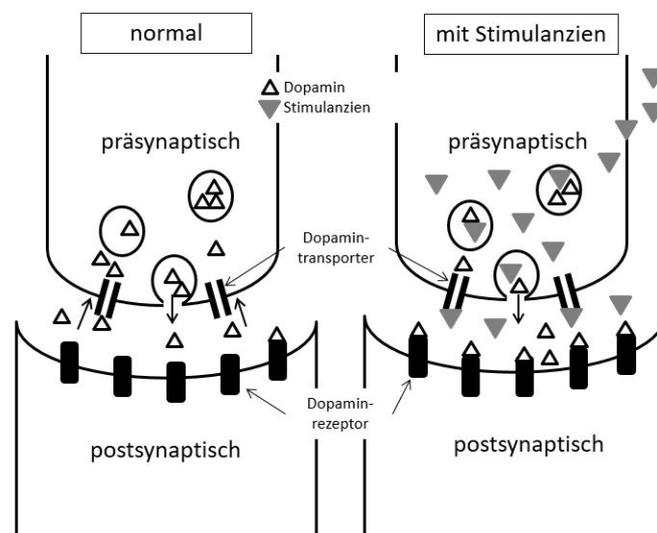


Abbildung 1. Wirkungsmechanismus von Stimulanzien. Die inhibitorische Wirkung von Dopamintransportern führt zu einer Verringerung der Wiederaufnahme von Dopamintransmittern

Wiederholter Konsum kann zu einer reduzierten Dopamintransporteraktivität, der sogenannten Down-Regulation, führen (Sulzer et al. 2005; Miller und O'Callaghan 2003; Volkow et al. 2014; Volkow und Morales 2015; Saunders et al. 2000), was wiederum verantwortlich sein kann für die Entstehung von physischen als auch psychischen Einschränkungen. Dopamin wird z.B. in Verbindung gebracht mit der Steuerung der Bewegung und Regulierung der Emotionen sowie für die korrekte Funktion des Herz-Kreislauf-, Hormon- und Zentralnervensystems (London 2016; Salamone 1992; Nieoullon und

Coquerel 2003). Schädigungen in diesen Bereichen können verantwortlich sein für die Entwicklung von psychischen und physischen Einschränkungen. Durch diese Defizite, welche durch die oben beschriebene Down-Regulation ausgelöst werden, können dann psychiatrische Komorbiditäten wie z.B. Depressionen entstehen (Belujon und Grace 2017). Studien bestätigen, dass bei SuchtpatientInnen häufiger entsprechende komorbide Krankheitsbilder auftreten (McGovern et al. 2006; Lai et al. 2015). Betrachtet man den Aspekt, dass die Berücksichtigung von psychiatrischen Komorbiditäten die Therapiemotivation der PatientInnen steigert (Datzer et al. 2002), wird hier die Wichtigkeit für den therapeutischen Bereich deutlich, denn SuchtpatientInnen weisen eine enorm hohe Abbruchquote von 28% (Andersson et al. 2018) bis hin zu 40,7% bei PatientInnen mit Methamphetaminabhängigkeit (Kamp et al. 2019) auf.

1.1. Auswirkungen von Stimulanzienkonsum auf das Dopaminsystem und die damit zusammenhängende substanzbedingte Entwicklung von Komorbiditäten

Dass Stimulanzienkonsum Auswirkungen auf das dopaminerge Transmittersystem hat, ist unumstritten, jedoch ist die zur Verfügung stehende bildgebende Forschung nicht einer Meinung, in welche Richtung diese Auswirkungen gehen. Betrachtet man beispielsweise Studien die Kokainkonsumenten mit gesunden Kontrollprobanden vergleichen, gibt es hier z.B. entweder keine signifikanten Unterschiede (Matuskey et al. 2014) sowie reduzierte (Martinez et al. 2004) und gesteigerte (Jacobsen et al. 2000) Transporter- und Rezeptordichte nach Kokaingebrauch. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse findet man in der Fachliteratur für Methamphetamin (Ballard et al. 2015; Iyo et al. 1993) und für andere Amphetamine (Johanson et al. 2006; Schrantee et al. 2016). Zunächst soll deshalb aufgezeigt werden, welche Auswirkungen im striatalen Dopaminsystem von stimulierenden Substanzen bedingt werden. Das Verfahren einer Metaanalyse ermöglicht hierfür eine Zusammenfassung über bereits vorhandene Forschungsergebnisse zu berechnen und somit aussagekräftigere Effektstärken (Eisend 2009), als es bei den Einzelstudien mit geringeren Fallzahlen der Fall ist, zu generieren. Diese Zusammenfassung ist nicht nur wichtig um zur Erforschung der Auswirkungen von Stimulanzien beizutragen, sondern auch, da bei Drogenkonsumenten häufiger psychiatrische Komorbiditäten auftreten als bei gesunden

Kontrollprobanden (Lai et al. 2015), wofür oftmals ein Ungleichgewicht im Dopamintransmittersystem, vor allem nach dem Konsum von stimulierenden Drogen, als Grund vermutet wird (Drake et al. 2008). Bilden sich Komorbiditäten mit fortlaufender Abstinenz zurück, spricht man in diesem Zusammenhang von substanzinduzierten Komorbiditäten (Torrens et al. 2011), was mit einer Regulierung des Ungleichgewichts in den Transmittersystemen durch Beendigung des Konsums zusammenhängen kann (Chou et al. 2007). Bleiben die Komorbiditäten trotz Abstinenz bestehen ist es weiterhin möglich, dass diese durch den Drogenkonsum entstanden sind, genauso können diese aber bereits vorher aufgetreten sein und evtl. sogar ausschlaggebend für den Substanzgebrauch sein. Unabhängig von der Antwort auf diese Frage ist es wichtig bei der Behandlung von suchtkranken Patienten, im Fall der vorliegenden Arbeit bei der Behandlung von Stimulanzienabhängigkeit, psychiatrische Komorbiditäten in die Therapie miteinzubeziehen und die Behandlung entsprechend zu planen um den Therapieerfolg zu verbessern. Hierfür ist wichtig zu erforschen, welche Zusammenhänge es zwischen der Komorbiditätsrate bzw. der Zusammensetzung der Komorbiditäten und der Abbruchrate bzw. der Haltquote gibt, da speziell im Suchtbereich Komorbiditäten oftmals einen Auslöser für Rückfälle darstellen, was wiederum einen Hauptgrund für Therapieabbrüche darstellt (Sinha 2001).

1.2. Individuellere Maßnahmen für PatientInnen mit Stimulanziengebrauch ermöglichen

Die vorliegende Arbeit widmet sich der *übergeordneten* Fragestellung inwieweit der Konsum von Stimulanzien ein Ungleichgewicht im Dopaminsystem bedingt und eventuell damit zusammenhängende Komorbiditäten bei PatientInnen mit Stimulanzienkonsum auftreten. Darauf aufbauend sollen Auswirkungen von Komorbiditäten auf den Therapieerfolg, bzw. deren Zusammenhang mit der Therapieabbruchrate bei stationärer Rehabilitationstherapie erforscht werden.

Zunächst erfolgten Berechnungen inwieweit sich die StimulanzienkonsumentInnen, welche regelmäßig konsumieren, von gesunden Kontrollprobanden in Rezeptorverfügbarkeit und Transporteraktivität im striatalen Dopamintransmittersystem unterscheiden. Des Weiteren wurden psychiatrische Komorbiditäten in einer Gruppe von abstinenten Methamphetamin-

abhängigen PatientInnen erfasst und ausgewertet. Hierbei wurde die Gesamtzahl aller Komorbiditäten sowie die Untergruppen „substanzbezogene“ und „nicht substanzbezogene“ Komorbiditäten zu verschiedenen Zeitpunkten mit fortlaufender Abstinenz berücksichtigt. Ein weiteres Ziel der Studie war es Zusammenhänge zwischen der Anzahl sowie Zusammensetzung der Komorbiditäten und der Therapiehalte bzw. -Abbruchsquote zu identifizieren um somit Ansätze zur Verbesserung des Therapieerfolgs entsprechender PatientInnen zu liefern. Durch die Kombination neurobiologischer Erkenntnisse über etwaige Folgen des Stimulanziengebrauchs im Gehirn mit der Auftrittshäufigkeit von psychiatrischen Komorbiditäten bei stationärer Abhängigkeitsbehandlung, sollen individuellere Maßnahmen für die Therapie ermöglicht werden und zur allgemeinen Senkung der Therapieabbruchsrate beigetragen werden.

1.3. Verbindung zwischen den Texten, abgedeckte Aspekte der Veröffentlichungen und Eigenanteil der Autorin

Die Publikationen „Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies“ (Proebstl et al. 2019b) und „Associations between methamphetamine use, psychiatric comorbidities and treatment outcome in two inpatient rehabilitation centers“ (Proebstl et al. 2019a) konzentrieren sich auf den Gebrauch von verschiedenen illegalen Psychostimulanzien. In der Metaanalyse werden die Auswirkungen des regelmäßigen Stimulanzienkonsums auf neurobiologischer Ebene, genauer gesagt im Striatum und/oder in den Subregionen Caudate und Putamen, mit bildgebenden Verfahren zusammengefasst. Berücksichtigt wurden in-vivo Kontrastmittelstudien die entweder Positronen-Emissions-Tomographie oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie verwendeten. Anhand der Kombination von Daten einer umfassenden Literaturrecherche, wird eine signifikante Down-Regulation der Dopaminrezeptoren nach dem Gebrauch von Kokain und Methamphetamin sowie eine Downregulation der Dopamintransporter nach dem Konsum von Methamphetamin und anderen Amphetaminen deutlich. Die striatale Verfügbarkeit von Dopamintransportern zeigt sich bei KokainkonsumentInnen hingegen signifikant erhöht. Da bei der Datenextraktion auffiel, dass die meisten eingeschlossenen Studien ihren Probanden Nikotinkonsum erlaubten, dies aber nicht speziell berücksichtigten, wird zusätzlich eine Metaanalyse über

die Auswirkungen von Nikotinrauchen berechnet, da die Auswirkungen von Nikotin auf das Dopaminsystem vergleichbar mit der von Stimulanzen sind (Brody 2006; Zhang und Sulzer 2004). Jedoch können hier nur Tendenzen einer Verringerung der Dopaminrezeptoren- und Transporter, aber keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Der Beitrag der Autorin an der Metaanalyse lag in der Mitentwicklung des Konzepts und der Fragestellung, sowie der umfassenden Literaturrecherche, der Datenextraktion und -Eingabe, Konzeptionierung und Mitarbeit bei den Berechnungen und der Ausfertigung des gesamten Manuskripts.

Bei dem Studienartikel werden bei einer Stichprobe von Methamphetamin-abhängigen PatientInnen, Daten zu den psychiatrischen Komorbiditäten (Achse I) erfasst und ausgewertet um zu sehen welche Komorbiditäten diagnostiziert werden und ob sich diese zurückbilden, oder nach Abstinenz weiterhin bestehen. Es zeigt sich, dass 94% der ProbandInnen zusätzlich zu Methamphetamin noch mindestens eine weitere illegale Substanz einnahmen, weshalb die Ergebnisse auch auf andere Substanzen als Methamphetamin übertragbar sind. Es zeigen sich keine Unterschiede in der Anzahl der psychiatrischen Komorbiditäten zwischen dem Aufnahme- und Entlasszeitpunkt. Lediglich die Anzahl der suchtspezifischen Diagnosen zum Aufnahmezeitpunkt kann herangezogen werden um einen Behandlungsabbruch vorherzusagen, jede zusätzlich diagnostizierte Substanz verringerte die erwartete Behandlungsdauer um 1,5 Wochen. Des Weiteren weisen PatientInnen mit einer diagnostizierten Zwangsstörung mehr Suchtdiagnosen auf. Beim Geschlechtervergleich zeigen Frauen mehr affektive Störungen als Männer und Männer mehr suchtspezifische Diagnosen als Frauen.

Der Beitrag der Autorin an der Komorbiditätenstudie lag bei der Koordination des übergeordneten Projekts (Evaluation eines stationären Modellprojekts (Matrix, Indikativgruppe ATS) bei „Crystal“-Konsumenten (Soyka et al. 2017)), in dessen Rahmen die Daten gewonnen wurden. Die Autorin war Hauptverantwortliche in der Betreuung aller Kooperationspartner und Assistenten der MEDIAN Klinik Mecklenburg. Für die vorliegende Studie entwickelte die Autorin außerdem die Fragestellung, bereitete zum Teil die Daten auf, führte alle Berechnungen der Studie durch und arbeitete das gesamte Manuskript aus.

Beide Artikel sollen beim Erkenntnisgewinn zu Zusammenhängen zwischen neurologischen und therapeutischen Aspekten bei Stimulanziengebrauch beitragen. Die vorliegende Arbeit

bietet einen Überblick über die Auswirkungen von Stimulanzienkonsum auf das striatale Dopaminsystem und einen ersten Ansatz zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen psychiatrischen Komorbiditäten und der Therapieabbruchquote bei MethamphetaminkonsumentInnen. Zusammengefasst bieten diese Ergebnisse Anregungen zur Verbesserung der Therapiebedingungen von polytoxischen Methamphetamin KonsumentInnen durch die Kombination von Kenntnissen über neurobiologische Veränderungen und die Auftrittshäufigkeit von psychiatrischen Komorbiditäten was somit den Weg für die weitere Forschung nach Zusammenhängen ebnet.

2. Publikationen

2.1. Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies

Autoren: Lisa Proebstl, Felicia Kamp, Kirsi Manz, Daniela Krause, Kristina Adorjan, Oliver Pogarell, Gabi Koller, Michael Soyka, Peter Falkai, Joseph Kambeitz

Proebstl, Lisa; Kamp, Felicia; Manz, Kirsi; Krause, Daniela; Adorjan, Kristina; Pogarell, Oliver et al. (2019b): Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. In: *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 59, S. 15–24. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.03.003.

Die Original Version des Artikels wurde in der Fachzeitschrift *European Psychiatry* veröffentlicht und darf aufgrund urheberrechtlicher Bestimmungen hier nicht abgedruckt werden. Der Artikel zur Studie ist hier erhältlich:

[https://www.europsy-journal.com/article/S0924-9338\(19\)30057-4/fulltext](https://www.europsy-journal.com/article/S0924-9338(19)30057-4/fulltext)

DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.03.003

European Psychiatry

Fachspezifischer Impactfactor 2018: 3,941

Ranking im Bereich „Psychiatry-SCIE“: 37/146

Das Journal listet sich somit laut Journal Citation Report unter die erforderlichen 80% besten im Bereich Psychiatrie

2.2. Associations between methamphetamine use, psychiatric comorbidities and treatment outcome in two inpatient rehabilitation centers

Autoren: Proebstl Lisa, Kamp Felicia, Hager Laura, Krause Daniela, Riebschläger Marlie, Neumann Stefanie, Schacht Jablonowsky Maik, Schreiber Anne, Straif Maximilian, Manz Kirsi, Soyka Michael, Koller Gabi

Proebstl, Lisa; Kamp, Felicia; Hager, Laura; Krause, Daniela; Riebschläger, Marlies; Neumann, Stefanie et al. (2019a): Associations between methamphetamine use, psychiatric comorbidities and treatment outcome in two inpatient rehabilitation centers. In: *Psychiatry research*, S. 112505. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112505.

Die Original Version des Artikels wurde in der Fachzeitschrift Psychiatry Research veröffentlicht und darf aufgrund urheberrechtlicher Bestimmungen hier nicht abgedruckt werden. Der Artikel zur Studie ist hier erhältlich:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178119310406>

DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112505

Psychiatry Research

Fachspezifischer Impactfactor 2018: 2,208

Ranking im Bereich „Psychiatry-SCIE“: 85/146

Das Journal listet sich somit laut Journal Citation Report unter die erforderlichen 80% besten im Bereich Psychiatrie.

3. Literaturverzeichnis

- Andersson, Helle Wessel; Steinsbekk, Aslak; Walderhaug, Espen; Otterholt, Eli; Nordfjærn, Trond (2018): Predictors of Dropout From Inpatient Substance Use Treatment: A Prospective Cohort Study. In: *Substance abuse : research and treatment* 12, 1178221818760551. DOI: 10.1177/1178221818760551.
- Ballard, Michael E.; Dean, Andy C.; Mandelkern, Mark A.; London, Edythe D. (2015): Striatal Dopamine D2/D3 Receptor Availability Is Associated with Executive Function in Healthy Controls but Not Methamphetamine Users. In: *PloS one* 10 (12), e0143510. DOI: 10.1371/journal.pone.0143510.
- Barr, Alasdair M.; Panenka, William J.; MacEwan, G. William; Thornton, Allen E.; Lang, Donna J.; Honer, William G.; Lecomte, Tania (2006): The need for speed: an update on methamphetamine addiction. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 31 (5), S. 301–313.
- Brody, Arthur L. (2006): Functional brain imaging of tobacco use and dependence. In: *Journal of psychiatric research* 40 (5), S. 404–418. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.04.012.
- Chou, Yuan-Hwa; Huang, Wen-Sheng; Su, Tung-Ping; Lu, Ru-Band; Wan, Fang-Jung; Fu, Ying-Kay (2007): Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: A SPECT study. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 17 (1), S. 46–52. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2006.05.002.
- Datzer, Silke; Härtel-Petri, Roland; Schiller, Martin; Wolfersdorf, Manfred (2002): Rückfallrate metamphetaminabhängiger PatientInnen nach niedrigschwelligem Drogenentzug - Ergebnisse einer mittelfristigen Katamnese. In: *Suchttherapie* 3 (1), S. 48–51. DOI: 10.1055/s-2002-23523.
- Drake, Robert E.; O'Neal, Erica L.; Wallach, Michael A. (2008): A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. In: *Journal of substance abuse treatment* 34 (1), S. 123–138. DOI: 10.1016/j.jsat.2007.01.011.
- Drevets, W. C.; Gautier, C.; Price, J. C.; Kupfer, D. J.; Kinahan, P. E.; Grace, A. A. et al. (2001): Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. In: *Biological psychiatry* 49 (2), S. 81–96.
- Eisend, Martin (2009): Metaanalyse. In: Baumgarth (Hg.): *Empirische Mastertechniken*, Bd. 17. Wiesbaden: Gabler Verlag, S. 433–456.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009): *Polydrugs use: patterns and responses*. [Erscheinungsort nicht ermittelbar]: [Verlag nicht ermittelbar] (Selected issues, 2009).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2010): *The state of the drugs problem in Europe*. Luxembourg: European Union.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017): *The state of the drugs problem in Europe*. Luxembourg: European Union.
- Hart, C. L.; Ward, A. S.; Haney, M.; Foltin, R. W.; Fischman, M. W. (2001): Methamphetamine self-administration by humans. In: *Psychopharmacology* 157 (1), S. 75–81.
- Härtel-Petri, R. (2016): Crystal-Meth als Herausforderung für das Suchthilfesystem – Klinische Empfehlungen. In: *Suchttherapie* 17 (01), S. 10–16. DOI: 10.1055/s-0035-1559657.
- Iyo, M.; Nishio, M.; Itoh, T.; Fukuda, H.; Suzuki, K.; Yamasaki, T. et al. (1993): Dopamine D2 and serotonin S2 receptors in susceptibility to methamphetamine psychosis detected by positron emission tomography. In: *Psychiatry research* 50 (4), S. 217–231.

- Jacobsen, L. K.; Staley, J. K.; Malison, R. T.; Zoghbi, S. S.; Seibyl, J. P.; Kosten, T. R.; Innis, R. B. (2000): Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. In: *The American journal of psychiatry* 157 (7), S. 1134–1140. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.7.1134.
- Johanson, Chris-Ellyn; Frey, Kirk A.; Lundahl, Leslie H.; Keenan, Pamela; Lockhart, Nancy; Roll, John et al. (2006): Cognitive function and nigrostriatal markers in abstinent methamphetamine abusers. In: *Psychopharmacology* 186 (4), S. 620. DOI: 10.1007/s00213-006-0393-4.
- Kamp, F.; Proebstl, L.; Hager, L.; Schreiber, A.; Riebschläger, M.; Neumann, S. et al. (2019): Effectiveness of methamphetamine abuse treatment: Predictors of treatment completion and comparison of two residential treatment programs. In: *Drug and alcohol dependence* 201, S. 8–15. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2019.04.010.
- Lai, Harry Man Xiong; Cleary, Michelle; Sitharthan, Thiagarajan; Hunt, Glenn E. (2015): Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. In: *Drug and alcohol dependence* 154, S. 1–13. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031.
- Martinez, Diana; Broft, Allegra; Foltin, Richard W.; Slifstein, Mark; Hwang, Dah-Ren; Huang, Yiyun et al. (2004): Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (6), S. 1190–1202. DOI: 10.1038/sj.npp.1300420.
- Matuskey, David; Gallezot, Jean-Dominique; Pittman, Brian; Williams, Wendol; Wanyiri, Jane; Gaiser, Edward et al. (2014): Dopamine D₃ receptor alterations in cocaine-dependent humans imaged with ¹¹C(+)-PHNO. In: *Drug and alcohol dependence* 139, S. 100–105. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.03.013.
- McGovern, Mark P.; Xie, Haiyi; Segal, Sam R.; Siembab, Lauren; Drake, Robert E. (2006): Addiction treatment services and co-occurring disorders: Prevalence estimates, treatment practices, and barriers. In: *Journal of substance abuse treatment* 31 (3), S. 267–275. DOI: 10.1016/j.jsat.2006.05.003.
- Proebstl, Lisa; Kamp, Felicia; Hager, Laura; Krause, Daniela; Riebschläger, Marlies; Neumann, Stefanie et al. (2019a): Associations between methamphetamine use, psychiatric comorbidities and treatment outcome in two inpatient rehabilitation centers. In: *Psychiatry research*, S. 112505. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112505.
- Proebstl, Lisa; Kamp, Felicia; Manz, Kirsi; Krause, Daniela; Adorjan, Kristina; Pogarell, Oliver et al. (2019b): Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 59, S. 15–24. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.03.003.
- Schrantee, Anouk; Ferguson, Bart; Stoffers, Diederick; Booij, Jan; Rombouts, Serge; Reneman, Liesbeth (2016): Effects of dexamphetamine-induced dopamine release on resting-state network connectivity in recreational amphetamine users and healthy controls. In: *Brain imaging and behavior* 10 (2), S. 548–558. DOI: 10.1007/s11682-015-9419-z.
- Sinha, R. (2001): How does stress increase risk of drug abuse and relapse? In: *Psychopharmacology* 158 (4), S. 343–359. DOI: 10.1007/s002130100917.
- Soyka, M.; Koller, G.; Proebstl, L.; Kamp, F.; Franke, A.; Schmidt, P. et al. (2017): Prävalenz und Therapie bei Abhängigkeit von Methamphetamin („Crystal“). In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 85 (2), S. 92–99. DOI: 10.1055/s-0042-119862.

- Sulzer, David; Sonders, Mark S.; Poulsen, Nathan W.; Galli, Aurelio (2005): Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. In: *Progress in neurobiology* 75 (6), S. 406–433. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.04.003.
- Torrens, Marta; Gilchrist, Gail; Domingo-Salvany, Antonia (2011): Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. In: *Drug and alcohol dependence* 113 (2-3), S. 147–156. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013.
- United Nations, Office on Drugs and Crime (2018): World Drug Report 2018. 1. Aufl. 5 Bände. Vienna.
- Zhang, Hui; Sulzer, David (2004): Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. In: *Nature neuroscience* 7 (6), S. 581–582. DOI: 10.1038/nn1243.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. Gabriele Koller danken, dass sie mir das Vertrauen entgegengebracht hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Doktorarbeit durchzuführen. Ich habe wertvolle Einblicke in die Theorie der funktionellen Bildgebung erhalten und im Rahmen der Koordination der Crystal Studie viel über die Durchführung von großen Studienprojekten mit mehreren Standorten gelernt. Außerdem bedanke ich mich für die angenehme Zusammenarbeit im Rahmen des Crystal Projekts.

Ich danke gleichermaßen Herrn Prof. Dr. Joseph Kambeitz, dass er mir die Idee der Metaanalyse zur Ausarbeitung anvertraut hat.

Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. Michael Soyka bedanken. Vielen Dank für die freundliche und engagierte Betreuung, die große Geduld und die wertvollen Ratschläge. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Felicia Kamp, die mich bei der Koordination und Ausführung der Crystal Studie immer sehr unterstützt.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, nicht nur für die Ermöglichung meiner Ausbildung (etliche Nachhilfestunden während der Schulzeit, Unterstützung jeglicher Art während meines Bachelor- sowie Masterstudiums), sondern auch für sämtliche Unterstützung über die Ausbildung hinaus. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

Last but not least bedanke ich mich natürlich unbekannterweise bei allen Probanden, die an den beiden Studien teilgenommen haben, denn ohne sie hätten wir keine Ergebnisse.