

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

***Methamphetaminabhängigkeit, Behandlungsmodelle,
Drop-Out Raten und Erhebung der neurokognitiven
Funktionen im Rahmen des Matrix Projekts***

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

vorgelegt von

Laura Christin Hager

aus

München

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gabriele Koller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Susanne Stübner
Prof. Dr. Walter Zieglgänsberger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2021

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Hager, Laura Christin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Methamphetaminabhängigkeit, Behandlungsmodelle, Drop-Out Raten und Erhebung neurokognitiver Funktionen im Rahmen des Matrix Projekts“

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,

München, 10.10.2021
Ort, Datum

Laura Hager
Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
Beitrag zu den Veröffentlichungen	7
1.1 Beitrag zu Paper I.....	7
1.2 Beitrag zu Paper II.....	8
2. Einleitung	9
2.1 Hintergrund des Forschungsvorhabens	9
2.2 Langzeitentwicklungen nach MA-Therapie	12
2.3 Kognitive Defizite bei MA-abhängigen PatientInnen	14
3. Zusammenfassung.....	16
4. Abstract (English)	18
5. Paper I	19
6. Paper II	20
7. Literaturverzeichnis	21
Danksagung	23

Abkürzungsverzeichnis

ATS	Amphetamine typische Stimulanzien
BDI-II	Becks Depressions Inventar II
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Bspw.	Beispielsweise
HAMD	Hamilton Depressions Rating Scale
IPR	Inventar personaler Ressourcen
MA	Methamphetamine
MaCs	Mannheimer Craving Scale
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
SCL	Symptom Checklist 90 R
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
Sog.	sogenannt
T0	Messung bei Aufnahme zur 6-monatigen Entwöhnungstherapie
T1	Messung nach 6-monatiger Entwöhnungstherapie
T2	Messung 12 Monate nach Therapieende
T3	Messung 18 Monate nach Therapieende
TAU	Treatment as usual
TMT	Trail Making Test
u.a.	unter anderem
WURS-k	Wender Utah Rating Scale

Publikationsliste

In der Dissertation herangezogene Publikationen:

Kamp, F.*, **Hager, L.***, Probstl, L., Schreiber, A., Riebschläger, M., Neumann, S., ... Koller, G. (2020). 12-And 18-month follow-up after residential treatment of methamphetamine dependence: Influence of treatment drop-out and different treatment concepts. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 103-110. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.05.029

***geteilte Erstautorenschaft**

Fachspezifischer Impact factor nach Journal Citation Report (2019): 3,745

Journal of Psychiatric Research

Fachspezifischer Impact factor 2019: 3,745

Ranking im Bereich „Psychiatry-SCIE“: 42/155

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

Probstl, L., Krause, D., Kamp, F., **Hager, L.**, Manz, K., Schacht-Jablonowsky, M.; ... Koller, G. (2019). Methamphetamine withdrawal and the restoration of cognitive functions – a study over a course of 6 months abstinence. *Psychiatry Research*, 281, 112599. [DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112599](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112599)

Fachspezifischer Impact factor nach Journal Citation Report (2019): 2,118

Psychiatry Research

Fachspezifischer Impact factor 2019: 2,118

Ranking im Bereich „Psychiatry-SCIE“: 96/155

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

Beitrag zu den Veröffentlichungen

Die vorliegende Dissertation enthält zwei Publikationen, welche Teil einer vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderten, umfassenden Vergleichsstudie („Evaluation eines stationären Modellprojekts (Matrix, Indikativgruppe ATS) bei „Crystal“-Konsumenten (Soyka et al., 2017)) ist. Diese wurde von Herrn Prof. Dr. Soyka und Fr. Dr. Koller in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LMU Klinikums beantragt, geleitet und koordiniert. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München hat dafür ein positives Votum auf ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit erteilt. Die Autorin stieg zunächst als studentische Hilfskraft, schließlich als wissenschaftliche Mitarbeiterin in das Studienvorhaben ein. Dabei hat die Autorin maßgeblich die Datenverarbeitung selbstständig organisiert und durchgeführt. Hierfür benötigte Programme waren u.a. IBM SPSS Statistics und Excel. Die Einarbeitung in die Programme erfolgte ebenfalls selbstständig. Neben der sorgfältigen Dokumentation aller gesammelten Daten sowie der Kontrolle auf Korrektheit und Vollständigkeit, schloss die Datenverarbeitung auch die Pflege der Auswertungsmaske und Auswertung der durchgeführten Fragebögen (BDI II, HAMD, SKID I, WURS-k, IPR, SCL-90-R, MaCS, NEO-FFI, Cognitron, TMT, Stroop und n-back verbal) zu drei Messzeitpunkten ein. Zu den Aufgaben der Autorin gehörte außerdem der kontinuierliche wissenschaftliche Kontakt und Austausch mit den datenerhebenden MitarbeiterInnen der beiden in der Studie verglichenen Kliniken (MEDIAN Klinik Mecklenburg und Bezirksklinik Hochstadt).

Vorliegende Dissertation beinhaltet eine Publikation mit geteilter Erstautorenschaft sowie eine weitere Publikation als Ko-Autorin. Bei beiden Arbeiten war die Autorin sowohl an Entwurf, Gestaltung sowie Veröffentlichung beteiligt.

1.1 Beitrag zu Paper I

Das Studiendesign der ersten Arbeit wurde zunächst in Zusammenarbeit mit Frau Dr. F. Kamp vereinbart und anschließend umgesetzt. Dabei war die Autorin gemeinsam mit

Frau Dr. F. Kamp maßgeblich an der Visualisierung, Literaturrecherche sowie dem Verfassen des Artikels beteiligt. Die Datenverwaltung sowie die Auswertung der oben aufgeführten genutzten Fragebögen erfolgte selbstständig. Alle Co-AutorInnen unterstützen die beiden Erstautorinnen bei der vorliegenden Arbeit durch Korrekturvorschläge. Diese sowie spätere Kommentare der des Journals zugeteilten Reviewer wurden schließlich von Fr. Dr. F. Kamp und der Autorin umgesetzt. Zuletzt hat die Autorin den Artikel in seine endgültige Fassung gebracht und bei dem Journal „Journal of Psychiatric Research“ in selbstständiger Arbeit eingereicht.

1.2 Beitrag zu Paper II

Bei der zweiten Arbeit hat die Autorin als Ko-Autorin maßgeblich zur Datenverwaltung, Literaturrecherche sowie Auswertung der für dieses Paper besonders wichtigen, verwendeten Fragebögen beigetragen. So war die Autorin kontinuierlich in die Konzeption, Datenanalyse und schließlich der Interpretation eingebunden. Gemeinsam mit den weiteren Ko-AutorInnen wurde Fr. Dr. L. Probstl zudem bei der Überarbeitung des Artikels durch wichtige und wertvolle Korrekturvorschläge unterstützt, welche schließlich umgesetzt wurden und die finale Fassung erstellt werden konnte.

2. Einleitung

2.1 Hintergrund des Forschungsvorhabens

In Deutschland gibt es bisher nur begrenzt epidemiologisches Datenmaterial für das Ausmaß in Deutschland, trotzdem lässt sich eine zunehmende regionale Verbreitung sowie steigende Todesfälle (17 prozentiger Zuwachs zwischen den Jahren 2016 auf 2017) in Verbindung mit Methamphetaminen (MA) verzeichnen (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2017). Im Verlauf der Jahre 2009 bis 2013 wurde ein sprunghafter Zuwachs der MA Verbreitung in Deutschland von 47 Prozent ermittelt (sächs. Staatsministerium für Soziales u. Verbraucherschutz, 2013). Dieser Trend setzte sich auch in jüngerer Vergangenheit fort, wobei im Jahre 2017 mit einer sichergestellten Menge von 114 kg (Vorjahr 62,2kg), erneut ein starker Anstieg der MA Verbreitung in Deutschland erfasst wurde (Drogen- und Suchtbericht, 2018). Diese starke Verbreitung zeigt sich vor allem in den der tschechischen Republik angrenzenden Bundesländern, was auf ihre Rolle als wichtigstes Herkunftsland zurückzuführen ist (EMCDDA, 2017). Diese regionale Affinität zeigt auch der Drogen- und Suchtbericht 2019 mit einem MA-Konsum von 0,3 Prozent der Bevölkerung in Nordrhein-Westfalen, 0,7 Prozent in Hessen, 0,9 Prozent in Hamburg und 1,1 Prozent in Bayern.

Nachdem Amphetamine, die Grundsubstanz, bereits 1887 in Deutschland synthetisiert wurde, wurde MA schließlich 1893 in flüssiger Form in Japan hergestellt und 1921 als kristalline Reinform patentiert. In Deutschland forschte man daher an einer alternativen Herstellung und patentierte diese unter dem Namen Pervitin, was frei verkäuflich war. 1941 wurde MA schließlich als Betäubungsmittel eingestuft, wobei Pervitin erst 1988 aufgrund der gesundheitlichen Beeinträchtigungen verboten wurde und seither als illegale Droge gilt (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS), 2019). Die gesundheitlichen Folgen des MA-Konsums liegen dabei auf physischer, psychiatrischer sowie sozialer Ebene (United Nations, 2018). Dazu zählen vor allem kognitive Defizite, Herz-

und Gefäßschäden, Psychosen, gesteigerte Aggressivität und Gewaltbereitschaft (Drogen- und Suchtbericht, 2019).

Bei MA handelt es sich um ein Amphetaminderivat, gekennzeichnet durch eine zusätzliche N-Methyl-Gruppe, welche die Potenz und Toxizität im Vergleich zu anderen Amphetaminen erhöht (Zorick et al., 2010; Kish, 2008). Durch die hohe Potenz ist eine Überdosierung leicht möglich (Cruickshank & Dyer, 2009; Darke et al., 2008). Die erhöhte Neurotoxizität kann zu den bereits erwähnten kognitiven Defiziten führen (Scott, 2007). Der Eintritt der Wirkung ist abhängig von der Art des Konsums und kann zwischen wenigen Sekunden und 45 Minuten betragen (DHS, 2019). MA wird am häufigsten nasal konsumiert, daneben wird es auch geraucht, injiziert, geschluckt oder rektal eingeführt (S3-Leitlinie Methamphetamine-bezogene Störungen, 2017). Die Dauer der Wirkung variiert stark zwischen 6 bis 48 Stunden (DHS, 2019).

Da eine pharmakologische Behandlung nur in geringen Maßen möglich ist (Milin & Schäfer, 2019), resultiert eine erhöhte Notwendigkeit geeigneter psychosozialer Therapien für MA-abhängige PatientInnen. Diese wurden allerdings bisher nur in Amerika und Australien hinreichend erforscht (Rawson et al., 2004; Hillhouse et al., 2007; Brecht & Herbeck, 2014; McKetin et al., 2012, 2018).

Oben aufgeführte Zahlen verdeutlichen den immer weiter verbreiteten Konsum von MA auch in Deutschland und signalisieren damit den steigenden Bedarf an Erforschung dieses Gebiets. Die BMG-geförderten MA-Vergleichsstudie sollte einen Teil zur Erforschung beitragen, in welchem Rahmen auch die vorliegende Dissertation verfasst wurde. Die Studie hat zwei verschiedene Behandlungsmodelle an zwei deutschen Suchtfachkliniken (Bezirksklinik Hochstadt und MEDIAN Klinik Mecklenburg) mit je 50 PatientInnen hinsichtlich verschiedener Aspekte verglichen. Dabei wurde in der Bezirksklinik Hochstadt das US-amerikanische Matrix Modell des Instituts Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) adaptiert und galt in dieser Studie als sog. Indikativgruppe. Dies ist ein frei zugängliches und bereits evaluiertes Manual von

Rawson und McCann (2006), welches neurobiologisch-verhaltenstherapeutisch ausgelegt ist und für die ambulante Therapie bei ATS – Konsum konzipiert wurde. Das Manual wurde in der Klinik Hochstadt an die bundesdeutschen stationären Bedingungen des Suchthilfesystems angepasst. Die MEDIAN Klinik Mecklenburg hat als Kontrollgruppe ein multimodales Therapiekonzept verwendet. Die Erhebung umfasste bei beiden Kliniken vier Messzeitpunkte. Messzeitpunkt T0 (Baseline, Therapiebeginn), T1 (nach abgeschlossener Rehabilitationsbehandlung, ca. 24 Wochen), T2 (Katamnese, Nachuntersuchung 1 Jahr nach Entlassung) und T3 (Katamnese, Nachuntersuchung 1,5 Jahre nach Entlassung). Vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit Folgen, Suchtmustern sowie Therapiemöglichkeiten MA-abhängiger PatientInnen. Der Fokus liegt dabei vor allem auf kognitiven Defiziten, dem Rückfallverhalten sowie dem Vergleich zweier in Deutschland angewandter Therapiemodelle bei MA-Abhängigkeit. Die Möglichkeit auf Wiederherstellung kognitiver Fähigkeiten hebt die Bedeutung gut strukturierter, angepasster Therapiemodelle für MA-abhängige PatientInnen hervor, um Rückfälle zu vermeiden. So können kognitive Einbußen der KonsumentInnen wieder verbessert und vice versa die Rückfallwahrscheinlichkeit verringert werden. London et al. (2015) zeigten in ihrer Studie, dass kognitive Defizite die Therapie negativ beeinflussen sowie zu einer erhöhten Rückfallrate führen. Dean et al. (2013) konnten zudem zeigen, dass kognitive Fähigkeiten für eine erfolgreiche Teilnahme im gesellschaftlichen Alltag unabdingbar sind, schwere Defizite in diesen Bereichen alltägliche Aktivitäten erschweren und schließlich in sozialer Isolation und Arbeitslosigkeit enden können, was schließlich einen MA-Rückfall begünstigen kann. Es ist deshalb von herausragender Bedeutung, durch angepasste Therapiemethoden, welche besonders auf PatientInnen mit eingeschränkter Kognition zugeschnitten sind, die Drop-Out Raten zu minimieren und das Risiko eines Rückfalls durch einen Rückgang der kognitiven Beeinträchtigungen zu reduzieren. Des Weiteren ist es wichtig die hohen Drop-Out-Raten MA-abhängiger PatientInnen weiter zu erforschen, um mögliche Therapieansätze und -verbesserungen zu entwickeln. All dies zeigt noch einmal deutlich den Zusammenhang der beiden folgenden Publikationen.

2.2 Langzeitentwicklungen nach MA-Therapie

Bisher gibt es, insbesondere in Deutschland, wenig Forschung im Bereich geeigneter Therapiemodelle für MA-abhängige PatientInnen. Eine besondere Rolle bei der Behandlung von MA-Abhängigkeit spielen psychotherapeutische Behandlungselemente, da pharmakologische Interventionen bei der Behandlung einer MA-Abhängigkeit geringe bis keine Effekte zeigten (Milin et al., 2019). Therapieerfolge angewandter Interventionen lassen sich mit der Erfassung des Konsumverhaltens nach abgeschlossener Therapie verzeichnen. In der Studie von Brecht et al (2014) wurden 61 Prozent der ProbandInnen einer Stichprobe mit 350 Personen, ein Jahr nach der Behandlung rückfällig, nach zwei bis fünf Jahren weitere 14 Prozent. Eine große australische Langzeitstudie verglich die Effektivität verschiedener Behandlungsmodelle mit Follow-ups nach drei Monaten, einem Jahr und drei Jahren. Verglichen wurden dabei MA-KonsumentInnen einer gemeindnahen Entgiftungsstation, einer stationären Rehabilitation sowie eine quasi-Kontrollgruppe von MA-KonsumentInnen. Dabei zeigte die stationäre Rehabilitationsgruppe im Vergleich zu beiden anderen Gruppen einen starken Rückgang des Konsums nach drei Monaten ($p<0,001$). Dieser Effekt verringerte sich im Verlauf der Studie jedoch wieder ($p=0,038$ nach einem Jahr; $p=0,189$ nach drei Jahren) (McKetin et al., 2012). Auch die Studie von Greenwood et al. (2001) belegt die geringe Wirksamkeit bisher angewandter Therapiemodelle für eine langfristige Abstinenz. So zeigten die PatientInnen einer stationären Drogenmissbrauchsbehandlung verglichen mit am ersten Tag aufgenommenen PatientInnen, eine geringere Rückfallwahrscheinlichkeit nach sechs Monaten, dieser Unterschied erlosch jedoch zu den nächsten beiden Messzeitpunkten (12 und 18 Monate). Die Studienergebnisse zeigen die dringende Notwendigkeit optimierter Versorgungsmodelle, die eine langfristige MA-Abstinenz erzielen können. Eine effektive, zielorientierte Forschung im Bereich MA-Psychotherapie ist unabdingbar für einen langfristigen MA-Verzicht. Beweisen konnte sich, insbesondere in der Anfangszeit einer Behandlung, bisher das US-amerikanische MATRIX-Programm (beinhaltet Rückfallprävention, individuelle Beratung, Skill-Gruppen, motivierende Gesprächsführung, Notfallmanagement,

Psychoedukation, Familien- und Angehörigenarbeit, Urintests, Rückfallanalyse und Selbsthilfearnsätze) (Obert et al., 2000). Im Vergleich zu den PatientInnen des TAUs zeigten die PatientInnen des Matrix-Programms eine bessere Haltequote, eine höhere Therapieteilnahme, mehr MA-freie Urinproben sowie eine längere Abstinenzperiode auf (Rawson et al., 2004). In Deutschland wird dieses Modell deshalb seit 2016 in der S3-Leitlinie „Methamphetamin-bezogene Störungen bei der Behandlung von MA-Abhängigkeit“ empfohlen und wurde im selben Jahr von SuPrAT (Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V., 2016) ins Deutsche übersetzt und adaptiert. Die Verbreitung im deutschen Behandlungssetting scheint jedoch nach ausgiebiger Literaturrecherche noch immer gering. Unsere Forschungsgruppe, in deren Rahmen die beiden Publikationen verfasst wurden, hat sich das Überprüfen der Wirksamkeit des empfohlenen Therapiemanuals (S3-Leitlinie Methamphetamin-bezogene Störungen, 2016) in deutschen Settings zur Aufgabe gemacht. Dabei wurden zwei Therapiemodelle verglichen. Die Bezirksklinik Hochstadt hat eine ATS-Gruppe eingeführt, welche sich an dem in den USA erfolgreichen Matrix Modell orientiert und einmal pro Woche zur üblichen Therapie angeboten wird. Diese Gruppe ist speziell für MA-KonsumentInnen konzipiert und die Behandlung wird im Rahmen einer stationären Entwöhnungstherapie durchgeführt. Die Vergleichsklinik in Mecklenburg stellt keine spezifische MA-Gruppe zur Verfügung, sondern wendet für alle Stimulanzien-abhängige PatientInnen die multimodale Therapie an.

Neben den Langzeitentwicklungen unterschiedlicher Therapiemethoden, ist auch der Vergleich zwischen PatientInnen, die die Therapie erfolgreich abgeschlossen haben und solchen, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, ein wichtiger Anhaltspunkt auf Effektivität, als auch Akzeptanz der Behandlungen. Drop-Out ist ein bekanntes Problem im Bereich Suchtbehandlung und ein starker Prädiktor für die Rückfallwahrscheinlichkeit (Lappan et al., 2019). In einer umfassenden Metaanalyse wurden die Drop-Out Raten von SUD-Behandlungen analysiert (Lappan et al., 2019). Es zeigten sich Abbruchraten von 30%, im Vergleich zu 20% bei Nicht-SUD Behandlungen. Darüber hinaus ge-

hörten MA-PatientInnen zu den höchsten Abbrecher-Quoten der untersuchten Suchterkrankungen. Die Ergebnisse einer Studie mit 420 ProbandInnen, die als Behandlung das benannte Matrix-Modell verwendet haben, konnten zudem zeigen, dass u.a. das nicht-beenden der Therapie zu einer höheren Rückfallwahrscheinlichkeit führt (Hillhouse et al., 2007).

Die zweite Publikation setzt sich schließlich mit dem Einfluss von Drop-Out, sowie dem Vergleich der beiden beschriebenen Therapiemodelle 12 (T2) -und 18 (T3) Monate nach dem klinischen Aufenthalt auf das MA-Konsumverhalten der PatientInnen, auseinander.

2.3 Kognitive Defizite bei MA-abhängigen PatientInnen

Hoffmann et al. (2018) zeigten in ihrer Studie die Leistungssteigerung als Hauptmotiv für den MA-Konsum. Dabei handelt es sich allerdings um die akute noradrenerge und dopaminerige Wirkung, wobei beide Neurotransmitter verstärkt ausgeschüttet werden und dadurch länger im synaptischen Spalt verbleiben, was wiederum durch starke Nervenzellstimulation unter anderem die Aufmerksamkeit der KonsumentInnen steigert (DHS, 2019). Zahlreiche Studien stellen dagegen verminderte kognitive Fähigkeiten als langfristiges Symptom in Folge von Nervenzellschädigungen dar (DHS, 2019). Die Neuroadaptationen, welche durch einen chronischen MA-Konsum verursacht werden, tragen wahrscheinlich wesentlich zu der bei MA bekannten hohen Rückfallquote bei (Droutman et al., 2019). So zeigten Potvin et al. (2018) in einer aktuellen Metaanalyse zu kognitiven Defiziten bei Individuen mit einer MA-Abhängigkeit mäßige Beeinträchtigungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Sprache bzw. verbale Flüssigkeit, verbales Lernen, Gedächtnis, visuelles Gedächtnis sowie Arbeitsgedächtnis. Stärker ausgeprägt waren die kognitiven Einbußen in den Bereichen Impulsivität/Belohnungsverarbeitung und sozialer Kognition. Auch Van der Plas et al. (2009) konnten verminderte kognitive Kapazitäten in MA-konsumierenden ProbandInnen im Vergleich zu einer gesunden Stichprobe finden. Dabei zeigten sie Defizite in Aufgaben

zu komplexer Entscheidungsfindung, Arbeitsgedächtnis sowie kognitiver Flexibilität, welche sich auch als strukturelle Hirnveränderungen zeigten (London et al., 2015).

Sabrina et al. (2019) konnten außerdem eine positive Korrelation zwischen Leistung und verschiedener Hirnmessungen (bspw. Volumen/Dichte) herausfinden, was die Gefährdung durch neurotoxische Substanzen verdeutlich. Zudem konnte beobachtet werden, dass ehemalige MA-KonsumentInnen bessere Ergebnisse in kognitiven Tests erzielten als aktuell Konsumierende (Stock et al., 2019). Dies lässt auf eine Wiederherstellung kognitiver Kapazitäten bei MA-Abstinenz schließen. So konnten ludicell et al. (2010) nach einjähriger MA-Abstinenz eine Wiedererlangung normaler kognitiver Funktionen feststellen. Die Regenerationszeit ist dabei abhängig von der Konsumdauer sowie dem Schweregrad der Gehirnschädigung (DHS, 2019).

Die zuvor erläuterte Datenlage lässt auf eine kognitive Komponente in der Rückfalltendenz schließen, weshalb es wichtig ist, sich weiter mit diesem Thema auseinander zu setzen. Auch unsere Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich kognitiver Testergebnisse zwischen verschiedenen PatientInnen-Variablen sowie den kognitiven Defiziten bei MA-abhängigen PatientInnen und deren Veränderung nach sechs Monaten.

3. Zusammenfassung

Aufgrund der schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen des MA-Konsums, insbesondere in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen, ist es wichtig die Forschung v.a. auf die bisher noch geringe Datenlage geeigneter Therapiemodelle zu richten. Da die medikamentöse Behandlung bei MA-Abhängigkeit wenig Effektivität zeigt, rückt die Erforschung psychotherapeutischer Maßnahmen in den Vordergrund, welche besonders in Deutschland bisher unzureichend evaluiert wurde. Vorliegende Dissertation beschäftigt sich zum einem mit der Evaluation zweier MA-Therapiemodelle, welche Ergebnisse für beide untersuchten Konzepte äquivalent positive Effekte zu den beiden Messzeitpunkten T2 und T3 verzeichnen ließen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des MA-Konsums zu den beiden Messzeitpunkten T2 und T3 zwischen PatientInnen die die Behandlung abgebrochen und jenen die sie beendet haben. Jedoch zeigten sich in Übereinstimmung mit bisheriger Forschung, Hinweise auf einen negativen Einfluss des vorzeitigen Therapieabbruchs auf das Substanzkonsumverhalten. So nahm in unserer Stichprobe die Wahrscheinlichkeit des MA-Konsums bei T2 mit zunehmender Behandlungsdauer ab, außerdem zeigte die „Completer-Gruppe“ weniger Konsumverlangen zu T2 als die „Abbrecher-Gruppe“. Interessant ist auch der gefundene Zusammenhang zwischen Therapieabbruch und Cannabis-Konsum zu T2, was weiterer Forschung mit größerer Stichprobe bedarf. Vorliegende Arbeit beinhaltet zudem die Untersuchung kognitiver Leistungen der MA-abhängigen PatientInnen nach akutem Entzug sowie die Veränderung der kognitiven Testergebnisse dieser PatientInnen nach sechs Monaten Abstinenz. Die Ergebnisse der Publikation stehen mit den bisherigen Forschungsergebnissen in Einklang. So zeigten sich verbesserte kognitive Leistungen zum zweiten Messzeitpunkt, sowie eine signifikant positive Korrelation zwischen der Länge des MA-Konsums und schlechteren Testergebnissen. Zwischen den Geschlechtern konnte in unserer Studie zusätzlich eine signifikant bessere Leistung im Bereich Leseinterferenz der Frauen beobachtet werden. Ein weiterer Unterschied zeigte sich des Weiteren bei dem Vergleich der KonsumentInnengruppen „multiple Drogen“ und „vorrangig MA“, mit besseren Scores der vorrangigen MA-KonsumentInnen bei der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. V.a. im Hinblick auf den in Studien gefundenen negativen Einfluss von kognitiven Defiziten auf Therapieerfolge sowie die erforschte höhere Rückfallwahrscheinlichkeit bei Drop-Out PatientInnen aufgrund kognitiver Defizite, zeigt sich die große Bedeutung beide Schwerpunkt gesondert sowie in Relation näher zu erforschen. So

können geeignete Therapiemodelle die hohen Drop-Out Raten minimieren, somit zu einer längeren Abstinenz führen und schließlich in der Wiedererlangung kognitiver Fähigkeiten münden. Die verbesserten kognitiven Fähigkeiten wiederum führen zu einer besseren Reintegration in die Gesellschaft, was zusätzlich Rückfallgefahren minimieren kann.

4. Abstract (English)

Due to the serious health consequences of MA consumption, especially with regard to cognitive impairments, it is important to focus research mainly on the still limited data available on suitable therapy models. Since drug treatment for MA-dependence shows little effectiveness, research into psychotherapeutic measures comes to the fore, which has been insufficiently evaluated, especially in Germany. This dissertation deals on the one hand with the evaluation of two MA-therapy models, which showed equivalent positive effects for both concepts at the two measurement points T2 and T3. There were no significant differences in MA consumption at the two measurement points T2 and T3 between patients who stopped treatment and those who terminated it. However, in accordance with previous research, there was evidence of a negative impact of premature discontinuation of treatment on substance use behaviour. In our sample, the probability of MA consumption at T2 decreased with increasing treatment duration, and the "completer group" showed less desire to use MA at T2 than the "drop-out group". Interesting is also the found relationship between treatment discontinuation and cannabis use at T2, which requires further research with a larger sample. The present study also includes the investigation of cognitive performance of MA-dependent patients after acute withdrawal and the change in cognitive test results of these patients after six months of abstinence. The results of the publication are consistent with previous research results, showing improved cognitive performance at the second measurement time and a significant positive correlation between the length of MA consumption and poorer test results. Between the genders, our study also showed a significantly better performance of females in the area of reading ability. A further difference was also found in the comparison of the "multiple drugs" and "priority MA" groups of users, with better scores of priority MA users in cognitive processing speed. Especially with regard to the negative influence of cognitive deficits on therapy success found in studies and the higher probability of relapse in drop-out patients due to cognitive deficits, the great importance of investigating both focal points separately and in relation to each other is evident. Appropriate therapy models can minimize the high drop-out rates, thus leading to longer abstinence and finally to the recovery of cognitive abilities. The improved cognitive abilities in turn lead to a better reintegration into society, which can additionally minimize the risk of relapse.

5. Paper I

“12-And 18-month follow-up after residential treatment of methamphetamine dependence: Influence of treatment drop-out and different treatment concepts”

Kamp, F.*, Hager, L.*[,], Probstl, L., Schreiber, A., Riebschläger, M., Neumann, S., Straif, M., Schacht-Jablonowsky, M., Falkai, P., Pogarell, O., M., Manz, K., Soyka, M., Koller, G. (2020). 12- And 18-month follow-up after residential treatment of methamphetamine dependence: Influence of treatment drop-out and different treatment concepts. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.029>

***geteilte Erstautorenschaft**

6. Paper II

„Methamphetamine withdrawal and the restoration of cognitive functions – a study over a course of 6 months abstinence”

Probstl, L., Krause, D., Kamp, F., Hager, L., Manz, K., Schacht-Jablonowsky, M., Straif, M., Riebschläger, M., Neumann, S., Schreiber, A., Soyka, M., Koller, G. (2019). Methamphetamine withdrawal and the restoration of cognitive functions – a study over a course of 6 months abstinence. *Psychiatry Research*, 281, 112599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112599>

7. Literaturverzeichnis

- Bundeskriminalamt (BKA). (2016). *Bundeslagebild Rauschgift 2016*. Verfügbar unter: <https://www.bka.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/JahresberichteUndLagebilder/Rauschgiftkriminalitaet/2016RauschgiftBundeslagebildZ.html>
- Brecht, M.-L., Herbeck, D. (2014). Time to relapse following treatment for methamphetamine use: a long-term perspective on patterns and predictors. *Drug Alcohol Depend*, 139, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.702>
- Cruickshank, C.C., Dyer, K.R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104(7), 1085-99. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017). European Drug Report. 2017: Trends and Developments. *EMCDDA Papers*.
- Darke, S., Kaye, S., McKetin, R., Duflou, J. (2008). Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug and alcohol review*, 27(3), 253-262. <https://doi.org/10.1080/09595230801923702>
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) e.V. *DHS Jahrbuch Sucht 2019*. Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesärztekammer (BÄK). et al., Hrsg. (2016). *S3-Leitlinie Methamphetamin-bezogene Störungen*. Berlin: Springer Verlag.
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Drogen- und Suchtbericht 2018*. Berlin: Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung beim Bundesministerium für Gesundheit.
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Drogen- und Suchtbericht 2019*. Berlin: Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung beim Bundesministerium für Gesundheit.
- Droutman, V., Xue, F., Barkley-Levenson, E., Lam, H.Y., Bechara, A., Smith, B., ..., Read, S.J. (2019). Neurocognitive decision-making processes of casual methamphetamine users. *Neuroimage Clin*, 21, 101643. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101643>
- EMCDDA. (2017). *European drug report 2018: Trends and developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Greenwood, G.L.. Woods, W.J., Guydish, J., Bein, E. (2001). Relapse outcomes in a randomized trial of residential and day drug abuse treatment. *J Subst Abuse Treat*, 20(1), 15-23. [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(00\)00147-1](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(00)00147-1)
- Hillhouse, M.P., Marinelli-Casey, P., Gonzales, R., Ang, A., Rawson, R.A. (2007). Predicting in-treatment performance and post-treatment outcomes in methamphetamine users. *Addiction*, 102(1), 84-95. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01768.x>
- Hoffmann, L., Schumann, N., Richter, M. (2018). Methamphetamine Use in Central Germany: A Qualitative Study on Consumer Groups and Motives from the Experts' Perspective. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 68(08), 329-336. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118655>
- Iudicello, J.E., Woods, S.P., Vigil, O., Scott, J.C., Chernier, M., Heaton, R.K., ..., Grant, I. The HIV Neurobehavioral Research Center (HMRC) Group. (2010). *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(7), 704-718. <https://doi.org/10.1080/13803390903512637>
- Kish, S.J. (2008). Pharmacologic mechanisms of crystal meth. *CMAJ*, 178 (13), 1679-82. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071675>
- Lappan, S.N., Brown, A.W., Hendricks, P.S. (2019). Dropout rates of in-person psychosocial substance use disorder treatments: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 115(2), 201-217. <https://doi.org/10.1111/add.14793>
- London, E.D., Kohno, M., Morales, A.M., Ballard, M.E. (2015). Chronic methamphetamine abuse and corticostriatal deficits revealed by neuroimaging. *Brain Research*, 1628(A), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.044>
- McKetin, R., Najman, J.M., Baker, A.L., Lubman, D.I., Dawe, S., Ali, R., ..., Mamun, A. (2012). Evaluating the impact of community-based treatment options on methamphetamine use: findings from the Methamphetamine Treatment Evaluation Study (MATES): methamphetamine use treatment outcomes. *Addiction*, 107(11), 1998-2008. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03933.x>
- McKetin, R., Kothe, A., Baker, A.L., Lee, N.K., Ross, J., Lubman, D.I. (2018). Predicting abstinence from methamphetamine use after residential rehabilitation. In: Findings from the Methamphetamine Treatment Evaluation Study. *Drug and Alcohol Review*, 37(1), 70-78. <https://doi.org/10.1111/dar.12528>
- Milin, S., Schäfer, I. (2019). Methamphetamin-bezogene Störungen: Diagnostik und Therapie.

- Fortschr Neurol Psychiatr*, 87(06), 385-398. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100786>
- Obert, J.L., McCann, M.J., Marinelli-Casey, P., Weiner, A., Minsky, S., Brethen, P. Rawson, R. (2000). The Matrix Model of Outpatient Stimulant Abuse Treatment: History and Description. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(2), 157-164.
<https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400224>
- Potvin, S., Pelletier, J., Grot, S., Hébert, C., Barr, A.M., Lecomte, T. (2018). Cognitive deficits in individuals with methamphetamine use disorder: A meta-analysis. *Addict Behav*, 80, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.021>
- Rawson, R.A., Marrinelli-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>
- Sabrina, S., Wang, G.Y., Lin, J.C., Curley, L.E. (2019). Methamphetamine use and cognitive function: A systematic review of neuroimaging research. *Drug Alcohol Depend*, 194, 75-87.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.041>
- Sächs. Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz. (2013). 2. Sächsischer Drogen- und Suchtbericht. Verfügbar unter: <https://www.crystal.sachsen.de/27672.html> (30.10.2020).
- Scott, J.C., Woods, S.P., Matt, G.E., Meyer, R.A., Heaton, R.K., Atkinson, J.H., Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 17(3), 275-97. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9031-0>
- Stock, A.-K., Rädle, M., Beste, C. (2019). Methamphetamine-associated difficulties in cognitive control allocation may normalize after prolonged abstinence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 88, 41-52. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.015>
- SuPraT – Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V. Center for Substance Abuse Treatment. (2016). *Das Matrix Modell. Ambulante Intensivbehandlung bei Störungen durch Stimulanzenkonsum. (Deutsche Übersetzung und Adaption)*. Mühlhausen: SuPraT.
- United Nations. (2018). *World Drug Report 2018*. United Nations publications. Vienna: United Nations.
- Van der Plas, E.A.A., Crone, E.A., van den Wildenberg, W.P.M., Tranel, D., Bechara, A. (2009). Executive control deficits in substance-dependent individuals: a comparison of alcohol, cocaine, and methamphetamine in men and women. *J Clin Exp Neuropsychol*, 31(6), 706-19.
<https://doi.org/10.1080/13803390802484797>
- Zorick, T., Nestor, L., Miotto, K., Sugar, C., Hellermann, G., Scanlon, G., ... London, E.D. (2010). Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction*, 105(10), 1809-1818. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03066.x>

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. Gabriele Koller dafür danken, dass Sie mir diese Dissertation durch ihr Vertrauen sowie Ermutigung ermöglicht hat. Vielen Dank für die vielen wertvollen, hilfreichen Ratschläge und die tatkräftige Unterstützung im gesamten Verlauf meiner Doktorarbeit. Die noch hoffentlich lang fort bestehende angenehme Zusammenarbeit schätze ich sehr, auch dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Soyka, der diese Studie überhaupt möglich gemacht hat und mit viel Engagement die Studie zusammen mit Frau PD Dr. Gabriele Koller geleitet hat. Ein besonders großes Dankeschön möchte ich an Frau Dr. Felicia Kamp und Frau Dr. Lisa Probstl richten. Nur durch ihre Hilfe und Erfahrung konnte ich die Veröffentlichungen im Rahmen des Crystal Projekts durchführen. Darüber hinaus haben sie das Crystal Projekt ausgezeichnet organisiert und verwaltet, sodass die Publikationen überhaupt zustande kommen konnten.

Mein größter Dank gilt meiner Familie. Nicht nur, dass sie mir überhaupt meine außerordentliche lange, aufwendige Studienzeit ermöglichen, sondern mich darüber hinaus auch in jedem Moment tatkräftig unterstützen. Es ist mir bewusst, dass dies durchaus nervenzerrend sein kann, eure Ausdauer schätze ich sehr.

Auch meinem Freund möchte ich für seine liebevolle Unterstützung und endlose Geduld sowie das hilfreiche Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken.

Weiterhin danke ich auch allen anderen Koautoren der beiden Publikationen für wertvolle Korrekturvorschläge und den stetigen wissenschaftlichen Austausch.