

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Behandlungsmöglichkeiten von stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen
Abhängigkeitserkrankungen im ambulanten und stationären Setting“.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Engel, geb. Volkmar

aus Berlin

Datum der Promotion: 30. Mai 2015

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	2
Abstract	3
1. Einführung	4
2. Zielstellung	9
3. Methodik	10
3.1 Studie a zur Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam für die ambulante Alkoholentzugsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit	10
3.2 Studie b zur Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit	11
3.2 Studie c zur stationären Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Studie a	14
4.2 Studie b	14
4.3 Studie c	15
5. Diskussion	19
6. Literatur	22
Eidesstattliche Anteilserklärung	26
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	28
Lebenslauf	49
Publikationsliste	51
Danksagung	52

Abstrakt

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit einzelnen Aspekten der Behandlung von stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen am Beispiel von Alkoholabhängigkeit und pathologischem Glücksspiel. Der Fokus liegt einerseits auf der pharmakologischen Behandlung der Entzugssymptome, die während einer Entzugsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit auftreten können (**Studie a**) und andererseits auf der Rückfallprophylaxe nach erfolgter Entzugsbehandlung (**Studie b**) mit dem Antiepileptikum Levetiracetam. Levetiracetam ist in Deutschland zur Behandlung von Epilepsie zugelassen und ist im Vergleich zu anderen Antiepileptika nebenwirkungsarmes Medikament.

Die Behandlung der nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung pathologisches Glücksspiel befindet sich in Deutschland noch im Aufbau. Verschiedene Behandlungsstrategien haben sich bisher als wirksam erwiesen. Gleichwohl gibt es bisher nur wenig systematische Forschung im Bezug auf die tatsächliche Anwendung dieser Strategien in Deutschland. Vor diesem Hintergrund wurden stationäre Einrichtungen in Deutschland anhand einer telefonischen Befragung zu dem vorhandenen Behandlungsangebot befragt (**Studie c**).

131 Patienten nahmen an der offenen Beobachtungsstudie (**Studie a**) zur Entzugsbehandlung teil. Die Entzugssymptome wurden innerhalb von fünf Tagen durch die Einnahme Levetiracetam signifikant verringert. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Levetiracetam für die ambulante Entzugsbehandlung eine Behandlungsmöglichkeit darstellt.

An der multizentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie (**Studie b**) zur Rückfallprophylaxe nach erfolgter Entzugsbehandlung nahmen 201 Patienten teil. Zwischen der Gruppe von Patienten, die Levetiracetam genommen hatten, und der Gruppe von Patienten, die ein Placebo verabreicht bekamen, konnte in Bezug auf die Anzahl der Rückfälle und die Länge der Zeit bis zum Rückfall kein Unterschied gefunden werden. Die Ergebnisse liefern daher keinen Beleg für die Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo für die rückfallprophylaktische Behandlung.

Die stationäre Behandlung von pathologischem Glücksspiel wurde häufig in vorhandene Behandlungskonzepte für Alkoholabhängigkeit integriert und um störungsspezifische Interventionen wie Schuldnerberatung erweitert. Die pharmakologische Behandlung von pathologischem Glücksspiel kommt in Deutschland in den stationären Einrichtungen noch wenig zum Einsatz. Die psychotherapeutische Behandlung hingegen stellt den Schwerpunkt der Behandlung dar. Sie ist zum einen spezifisch auf pathologisches Glücksspiel ausgerichtet und zum anderen bedient sie sich einzelner Bausteine der Behandlung der Alkoholabhängigkeit.

Weitere randomisierte, placebo-kontrollierte Studien zur pharmakologischen Behandlung von Alkoholabhängigkeit für die Entzugsbehandlung und für die Rückfallprophylaxe sowie gezielte Evaluationsstudien der einzelnen Behandlungsstrategien zur Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland stehen noch aus.

Abstract

The following work investigates selected aspects of treatments for substance related and non-substance related addictions through the examples of alcohol dependence and pathological gambling. It focuses on the pharmacological treatment of withdrawal symptoms during alcohol detoxification (**study a**) and relapse prevention after alcohol detoxification (**study b**) using the antiepileptic drug levetiracetam. In Germany, levetiracetam has been approved for the treatment of epilepsy and has few side effects compared to other antiepileptic drugs.

Treatments for pathological gambling as a non-substance related addiction are currently in the stage of development in Germany. Different treatment strategies have already been shown to be effective. However, systematic research regarding the actual use of these strategies in Germany is limited. Thus, a phone survey was conducted to assess treatments offered by inpatient treatment centers in Germany (**study c**).

One hundred thirty one patients were included in an open-label observational study for alcohol detoxification (**study a**). Withdrawal symptoms were reduced significantly within a 5-day period during the administration of levetiracetam. In light of this result, levetiracetam can be considered a possible treatment for withdrawal symptoms in an outpatient setting.

Two hundred one patients were included in a prospective, randomized, double-blind, and placebo-controlled study for relapse prevention after alcohol detoxification (**study b**). No differences were found between patients receiving levetiracetam and placebo in regard to relapse rates and time to relapse. Thus, results do not provide evidence in favor of levetiracetam compared with placebo concerning its efficacy in relapse prevention.

Inpatient treatment of pathological gambling is often integrated into treatment approaches for alcohol dependence, and is complemented with disorder-specific interventions such as debt counselling. Pharmacological treatment of pathological gambling in inpatient treatment centers in Germany is very rare. Psychotherapeutic approaches are at the focus of treatment, using specific interventions for pathological gambling on the one hand, and components of the treatment for alcohol dependence on the other.

Additional randomized, placebo-controlled trials for pharmacological treatment of alcohol detoxification and relapse prevention of alcohol dependence, and specific evaluation studies on treatment strategies for pathological gambling in Germany are still necessary.

1. Einführung

Aufgrund der hohen psychischen, sozialen, aber auch volkswirtschaftlichen Kosten ist die Entwicklung von geeigneten medikamentösen und psychotherapeutischen Interventionsstrategien zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen von großem Interesse. Forschungsbemühungen und Behandlungsangebote in der Praxis bezogen sich lange Zeit überwiegend auf die Behandlung von stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen wie der Alkoholabhängigkeit. Dennoch sind noch lange nicht alle Fragen zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit beantwortet und die Rückfallraten sind weiterhin hoch (1).

Das pathologische Glücksspiel wird erst seit wenigen Jahren intensiv beforscht und wird im Diagnosesystem der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10, 2) gesondert von den stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen in der Kategorie der „Psychischen und Verhaltensstörungen“ als „Abnorme Gewohnheiten und Störung der Impulskontrolle“ geführt. Erst mit dem Erscheinen der 5. Edition des „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-V, 3) wird das pathologische Glücksspiel als Verhaltenssucht eingeordnet. Der Grund für die neue Zuordnung des pathologischen Glücksspiels zu den Abhängigkeitserkrankungen ist, dass pathologisches Glücksspiel Ähnlichkeiten mit stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen aufweist, was das klinische Erscheinungsbild (4), die Neurobiologie (5) und die Komorbiditäten (6) betreffen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei beiden Erkrankungsformen auch Parallelen in den Behandlungsstrategien bestehen (7). Die neue Klassifikation soll dazu beitragen, dass Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden, besser und einfacher behandelt werden können. Die folgenden Arbeiten versuchen einen Beitrag zur weiteren Verbesserung der medikamentösen Therapie der Alkoholabhängigkeit zu leisten und beschreiben die bestehende Versorgungslandschaft bezüglich des pathologischen Glücksspiels.

Klassifikation und Prävalenz Alkoholabhängigkeit gehört zu den stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen. Die geschätzte 12-Monats-Prävalenz für Alkoholabhängigkeit liegt in Europa bei 3,4% (8). Nach dem epidemiologischen Suchtsurvey von 2006 (9) liegt die 12-Monats-Prävalenz bei Alkoholabhängigkeit in Deutschland insgesamt bei 2,4%, für Männer bei 3,4% und für Frauen bei 1,4%. Sie ist eine chronisch verlaufende psychiatrische Erkrankung und wird im Diagnosesystem der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10, 2) wie folgt beschrieben: drei der folgenden sechs Kriterien müssen innerhalb eines Jahres vorliegen: „1. starkes, oft unüberwindbares Verlangen, die Substanz einzunehmen, 2. Schwierigkeiten, die Einnahme zu kontrollieren (was den

Beginn, die Beendigung und die Menge des Konsums betrifft), 3. körperliche Entzugssymptome, 4. benötigen immer größerer Mengen, damit die gewünschte Wirkung eintritt, 5. fortschreitende Vernachlässigung anderer Verpflichtungen, Aktivitäten, Vergnügen oder Interessen (das Verlangen nach der Droge wird zum Lebensmittelpunkt) und 6. fortdauernder Gebrauch der Substanz(en) wider besseres Wissen und trotz eintretender schädlicher Folgen.“

Pathologisches Glücksspiel hingegen als nicht stoffgebundene Abhängigkeitserkrankung wird gemäß des Diagnosesystems der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10, 2) als eine Impulskontrollstörung (F63.0) geführt. Eine Repräsentativbefragung der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung hat 2011 ergeben, dass in Deutschland 0,49% der Bevölkerung unter pathologischem Glücksspiel leiden und 0,51% problematisches Glücksspielverhalten aufweisen (10).

Betrachtet man die Kriterien für pathologisches Glücksspiel fallen die Parallelen zu den Kriterien der stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung wie sie unter Kapitel F1x klassifiziert werden deutlich ins Auge (siehe auch 4). Die Kriterien lauten: „1. wiederholte (zwei oder mehr) Episoden von Glücksspielen über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr, 2. diese Episoden bringen dem Betroffenen keinen Gewinn, sondern werden trotz subjektivem Leidensdruck und Störung der Funktionsfähigkeit im täglichen Leben fortgesetzt, 3. die Betroffenen beschreiben einen intensiven Drang, zu spielen, der nur schwer kontrolliert werden kann. Sie schildern, dass sie nicht in der Lage sind, das Glücksspiel durch Willensanstrengung zu unterbrechen und 4. die Betroffenen sind ständig mit Gedanken oder Vorstellungen vom Glücksspiel oder mit dem Umfeld des Glücksspiels beschäftigt“ (2). Nach Grüsser et al. (11) besteht eine große inhaltliche Übereinstimmung dieser Kriterien mit denen der substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen. Gemeinsames Merkmal der stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen ist das unwiderstehliche Verlangen (Craving) nach der Substanz bzw. dem Glücksspiel und eine eingeschränkte Kontrolle über das dysfunktionale Verhalten, sei es die Einnahme von Substanzen oder das Ausführen stimulierender Tätigkeiten, wie dem Glücksspiel, welches trotz negativer Konsequenzen fortgesetzt wird (ICD-10, 2). Die körperlichen Entzugssymptome sowie die Toleranzentwicklung werden als Indikatoren für eine stoffgebundene Abhängigkeitserkrankung angesehen, allerdings können nach Grüsser et al. (4) bei pathologischem Glücksspiel „Unruhe und Gereiztheit, beim Versuch, das Spielen einzuschränken“ auftreten, die vergleichbar erscheinen. Bei den vielen Übereinstimmungen auch im Bezug auf die Demographie, die Genetik, den Beginn und den Verlauf der Störungen (7) ist es nur folgerichtig, dass sich sowohl in der phänomenologischen Beschreibung in den internationalen Klassifikationskriterien als auch in den Behandlungsempfehlungen große Überschneidungen zwischen dem pathologischen Glücksspiel und den Abhängigkeitserkrankungen zeigen.

Beides sind schwerwiegende psychiatrische Störungsbilder, bei denen sowohl medikamentös als auch psychotherapeutisch Behandlungsbedarf besteht.

Behandlung Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung sowohl von Alkoholabhängigkeit als auch von pathologischem Glücksspiel ist die Beendigung des Konsums bzw. des pathologischen Verhaltens, der sogenannte Entzug.

Bei Alkoholabhängigkeit bzw. dem andauernden Gebrauch von Alkohol kommt es zu einer ausgleichenden Hochregulation des glutamatergen Systems und einer „Downregulation“ des GABAergen Systems. Bei plötzlichen Alkoholspiegelschwankungen schafft es das Gehirn als autoregulatorisches Organ nicht, wieder kompensatorisch ein Gleichgewicht herzustellen, was sich dann in körperlichen Entzugserscheinungen widerspiegelt (12). Typischerweise kommt es zu Zittern, psychischer und motorischer Unruhe, verstärkter Schweißbildung, Ängsten und depressiven Verstimmungen. Nach dem Modell des „Kindling-Effekts“ können bei wiederholten Alkoholentzügen die körperlichen Entzugserscheinungen immer stärker werden (Krampfanfälle oder Delir, 13) und können lebensbedrohlich sein. Diese schwerwiegenden Entzugserscheinungen, die während eines Alkoholentzuges auftreten können, stellen daher eine medizinische Behandlungsindikation dar, bei der die pharmakologische Behandlung im Vordergrund steht. Während die stationäre Entzugsbehandlung schon lange ein fester Bestandteil psychiatrischer Einrichtungen ist, steht die ambulante pharmakologische Entzugsbehandlung noch am Anfang. Nicht zuletzt aufgrund des geringen Angebotes gibt es in Deutschland bisher keine Nachweise über die Wirksamkeit von pharmakologischer Behandlung im ambulanten Setting. Momentan werden neben Benzodiazepinen und Clomethiazol zur pharmakologischen Behandlung der körperlichen Entzugserscheinungen auch Antiepileptika wie Valproat und Carbamazepin empfohlen (14). Die Probleme bei der Behandlung mit Benzodiazepinen und „alten“ Antiepileptika ist, dass diese toxische Effekte haben können (15). Benzodiazepine haben ein Abhängigkeitspotential und beinhalten das Risiko mit Alkohol zu interagieren. Das Antiepileptikum Levetiracetam weist hingegen ein geringes Risiko auf mit anderen Medikamenten zu interagieren und wird kaum über die Leber verstoffwechselt (16, 17). Levetiracetam ist in Deutschland zur Behandlung von Epilepsie zugelassen, wird jedoch bei Alkoholabhängigkeit „off label“ angewendet. Daher ist in diesem Rahmen eine umfassende Aufklärung des Patienten über die Wirkung und Nebenwirkungen des Medikaments besonders wichtig.

Levetiracetam scheint nur wenig Effekt auf die Komponenten normaler synaptischer Transmission zu haben (18, 19), sondern vielmehr selektiv die Transmission neuronaler Hyperaktivierung zu inhibieren, z. B. über eine reduzierte Freisetzung verschiedener Neurotransmitter (20). Die genaue Wirkung von Levetiracetam auf die Entzugssymptome von Alkohol ist bisher noch nicht geklärt. In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Levetiracetam einen positiven Effekt auf die körperlichen Entzugserscheinungen bei Alkohol hat (21). Die Ergebnisse von Krebs et al. (22), die eine offene Pilotstudie mit Levetiracetam durchführten, weisen darauf hin, dass Levetiracetam

ein sicheres und effizientes Verfahren in der Behandlung der körperlichen Entzugserscheinungen darstellen kann. Levetiracetam scheint außerdem einen Antikindlingeffekt zu haben (23). Die hier abgeleitete Untersuchungsfrage, der in **Studie a** nachgegangen wird, lautet: stellt Levetiracetam ein wirksames und sicheres Medikament für die Behandlung der Entzugserscheinungen während einer Entzugsbehandlung bei alkoholabhängigen Patienten dar? Zusätzlich werden in der Studie mögliche Prädiktoren für einen Rückfall gesucht.

Sowohl bei den stoffgebundenen, als auch bei den nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen wird in Deutschland eine Langzeitbehandlung (Entwöhnungsbehandlung, bis zu 3 Monaten) zur Rückfallprophylaxe und Abstinenzhaltung empfohlen. Bei den stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen ist dies schon ein fester Bestandteil der Behandlung. Bei der pharmakologischen Rückfallprophylaxe von Alkoholabhängigkeit besteht jedoch noch ein großer Bedarf an wissenschaftlicher Prüfung der Wirksamkeit einzelner Präparate. Studien zeigen, dass Medikamente wie der Opioidantagonist Naltrexon und der Glutamatantagonist Acamprosat das Verlangen nach Alkohol vermindern und die Zeit der Abstinenz verlängern (24). Allerdings fallen die Effektstärken der Studien bisher relativ niedrig aus (25). Antiepileptika wurden ebenfalls auf ihre Wirksamkeit zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit geprüft. Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass die Antiepileptika Topiramat, Carbamazepin und Valproat eine rückfallprophylaktische Wirkung haben und die Menge des Alkoholkonsums verringern (26, 27, 28). Das Medikament Levetiracetam weist Vorteile gegenüber anderen Medikamenten auf, da es auch bei alkoholabhängigen Patienten mit schon vorhandener Leberschädigung eingesetzt werden kann. Levetiracetam ist nicht nur nebenwirkungsärmer als andere Antiepileptika (z. B. Cabermarzepin oder Phenytion), sondern wird kaum über die Leber verstoffwechselt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Levetiracetam zählen Asthenie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Infektionen und Ataxie (29).

Eine Studie von 2011 zeigte, dass sich bei Ratten durch die Gabe von Levetiracetam die Menge des freiwilligen Konsums von Alkohol reduzierte (30). Bisher gibt es noch keine randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur rückfallprophylaktischen Behandlung mit Levetiracetam. Der Frage, ob Levetiracetam auch zur pharmakologischen Rückfallprophylaxe eingesetzt werden kann, wird in **Studie b** nachgegangen.

Nach den Empfehlungen der Spitzenverbände der Krankenkassen und Rentenversicherungsträger für die medizinische Rehabilitation bei pathologischem Glücksspiel ist es seit 2001 auch möglich, Betroffene einer Einrichtung für Abhängigkeitserkrankungen mit einem spezifischen Konzept für pathologisches Glücksspiel oder einer geeigneten psychosomatisch-psychotherapeutischen Rehabilitationseinrichtung zuzuweisen. Die Entwöhnungsbehandlung wird in Deutschland sowohl im am-

bulanten als auch im stationären Setting durchgeführt. In der Therapie von pathologischem Glücksspiel ist eine ambulante Behandlung wegen der gravierenden Auswirkungen der Erkrankung auf sozialer, psychischer und finanzieller Ebene oft nicht ausreichend und eine stationäre Behandlung ist angezeigt (4).

Die Wirksamkeit der psychotherapeutischen Behandlung von stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen (Alkoholabhängigkeit) ist international gut erforscht (25). Zur Behandlung von nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen (pathologisches Glücksspiel) gibt es schon internationale Evaluationen, die auf eine Wirksamkeit sowohl psychotherapeutischer (31, 32) als auch medikamentöser Interventionen (33, 34) hinweisen. Bezogen auf die psychotherapeutischen Behandlungstechniken kann man noch nicht unterscheiden, welche Methode wann wirksamer ist. Im deutschsprachigen Raum steht die Erforschung der Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen noch aus. Momentan gibt es in Deutschland noch wenige Studien zur Behandlung von pathologischem Glücksspiel (35, 36). Dies ist damit zu erklären, dass sich die Behandlungsstrukturen und -konzepte noch im Aufbau befinden.

Die rückfallprophylaktische Behandlung in Rehabilitationseinrichtungen bei Alkoholabhängigkeit ist in Deutschland etabliert. Die rückfallprophylaktische Behandlung in Rehabilitationseinrichtungen von pathologischem Glücksspiel befindet sich in Deutschland hingegen in der Entwicklung. Spezifische Behandlungsangebote lehnen sich an bestehende Behandlungskonzepte für stoffgebundene Abhängigkeitserkrankungen an. In der Behandlung der Alkoholabhängigkeit stehen eine Vielzahl von psychotherapeutischen Techniken wie verhaltenstherapeutische Maßnahmen, motivationale Gesprächsführung und das 12-Schritte-Programm (25) zur Verfügung. Internationale Metaanalysen zur psychotherapeutischen Behandlung von pathologischem Glücksspiel zeigen, dass verhaltenstherapeutische Maßnahmen, wie sie auch in der Behandlung stoffgebundener Abhängigkeitserkrankungen zum Einsatz kommen, wie Psychoedukation, kognitive Umstrukturierung, Veränderungen von falschen Überzeugungen, Analyse von Risikosituationen, Bewältigungstraining, Problemlösetraining, Selbstsicherheitstraining, Soziales Kompetenztraining, Kommunikationstraining, Desensibilisierung in sensu, Konfrontation in vivo, Ablehnungstraining, Stimuluskontrolle, Entspannungstraining und Aktivitätenplanung aber auch Geldmanagement und Motivational Interviewing wirksam sind (32).

Es fehlt jedoch bislang an Erhebungen darüber, welche Behandlungstechniken überhaupt in Deutschland für die Behandlung von pathologischem Glücksspiel angewendet werden und ob sich die psychotherapeutische und pharmakologische Behandlung der nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung pathologisches Glücksspiel von der Behandlung der stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankung Alkoholabhängigkeit unterscheidet. In **Studie c** wird daher untersucht, wie sich die Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland darstellt. Dieser Frage wird in einer Erhebung der aktuellen stationären Behandlung von pathologischem Glücksspiel nachgegangen.

2. Zielstellung

Den Fokus der folgenden Arbeiten stellt die Erkenntnisgewinnung über potentielle Behandlungsmöglichkeiten von stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen dar. Die Zielstellung der ersten beiden Studien bezieht sich auf die medikamentöse Behandlung von Alkoholabhängigkeit im ambulanten Setting. Die Zielstellung der dritten Studie bezieht sich auf die Erhebung der Behandlungsansätze von pathologischem Glücksspiel in Deutschland im stationären Setting.

Studie a Untersuchung der Wirksamkeit von pharmakologischer Entzugsbehandlung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit Levetiracetam im ambulanten Setting.

Studie b Untersuchung der Wirksamkeit von pharmakologischer Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit Levetiracetam im ambulanten Setting.

Studie c Erhebung vorhandener Behandlungsmöglichkeiten im stationären Setting in Deutschland für Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden.

3. Methodik

3.1 Studie a zur Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam für die ambulante Alkoholentzugsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, offene Beobachtungsstudie, die im Rahmen eines ambulanten Alkoholentzugs durchgeführt wurde. Vor dem Einschluss in die Studie durchliefen die Patienten ein Screeningverfahren, Bluttests, ein EKG, ein Drogenscreeningverfahren und einen Alkoholatemtest.

Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 70 Jahren, die Diagnosekriterien einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 und DSM IV müssen erfüllt sein, Alkoholkonsum in den letzten 24 Stunden vor der Entzugsbehandlung, Aufklärung über den off-label Gebrauch von Levetiracetam und die Teilnahme an und den Ablauf der Studie.

Ausschlusskriterien waren: Komplikationen in der Vorgeschichte, wie Delirium oder Krampfanfall, andere psychiatrische Störungen, wie Schizophrenie oder ein schweres depressives Syndrom, andere neurologische Erkrankungen, Einnahme von anderen Psychopharmaka, Polytoxikomanie oder schwere körperliche Erkrankungen.

Innerhalb des ambulanten Alkoholentzugs wurden die Patienten fünf Tage lang täglich untersucht und erhielten an bis zu sieben Tagen eine Dosis Levetiracetam, die zwischen 500 und 4000 mg pro Tag lag, je nach Schweregrad der Entzugserscheinungen. Zur Messung des Schweregrads der Entzugserscheinungen wurde die *Alcohol Withdrawal Syndrome Skala (AWS Skala, 37)* eingesetzt. Bei sehr starken Entzugserscheinungen wurde zur Sicherheit zusätzlich Diazepam (Benzodiazepin, 5 mg Tabletten und bis zu einer Dosis von 30 mg pro Tag) verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patienten während der Entzugswoche eine Stunde verhaltenstherapeutische Psychotherapie und Beratung zu weiteren Behandlungsmöglichkeiten, sowie Vitamin B1 Tabletten (200 mg pro Tag). Weiterhin wurden die Patienten sechs Monate nach der Untersuchung zum weiteren Verlauf der Abstinenz befragt (Follow-Up).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for Social Science, Version 12.0). Gruppenunterschiede wurden anhand des Man-Whitney-U-Tests berechnet. Bei der Auswertung wurden die Verläufe über Kaplan-Meier-Kurven visualisiert. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse wurden mögliche Prädiktoren für einen Rückfall berechnet.

3.2 Studie b zur Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit

Diese **Studie b** zur *Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam (Keppra®) für die Rückfallprävention alkoholabhängiger aktuell abstinenten Patienten* ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie. Die Studie wurde in 11 Zentren in Deutschland durchgeführt. Insgesamt umfasste die Studie einen Zeitraum von 140 Tagen. Die Studie enthielt 13 Visiten (1.-6. Visite wöchentlich, 7.-12. 14-tägig, 13. 28 Tage später) und gliederte sich in drei Abschnitte. In der ersten Phase (Screeningphase) wurde die psychometrische Diagnostik der Patienten durchgeführt und gleichzeitig wurde eine Abstinenz von mindestens sieben Tagen sichergestellt. In der zweiten Phase erfolgte die pharmakologische Behandlung: 112 Tage erhielten die Patienten Levetiracetam als orale Gabe von jeweils 500 mg in der 1. Woche (7 Tage): 1-0-1, in der 2.-14. Woche: 2-0-2 in der 15. Woche: 1-0-1 und in der 16. Woche: 0-0-1. In den darauffolgenden 28 Tagen (3. Phase) wurden die Studienteilnehmer beobachtet, ohne dass sie eine Medikation erhielten.

Die Randomisierung erfolgte durch die Apotheke. Das Studienteam erhielt lediglich eine Randomisierungsnummer, die mit einer Nummer auf den Medikamentencontainern korrespondierte. Somit war die Verblindung von Studienleitern und Studienteilnehmern während der Studie gewährleistet. Neben der in der Eingangsdagnostik verwendeten Untersuchungsinstrumente wurden u. a. die OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale, 38) zur Erfassung des Verlangens nach Alkohol und das TLFB (Timeline Follow Back Interview, 39) zur Erfassung der Rückfälle innerhalb der Visiten angewendet. Als einen "schweren Rückfall" wurde für Männer mehr als 60g und für Frauen mehr als 48g Alkohol pro Tag festgelegt. Weniger als die angegebene Menge pro Tag wurde als "leichter Rückfall" gewertet. Zusätzlich wurde bei jeder Visite der Atemalkohol, der Puls, der Blutdruck und unerwünschte Ereignisse (AE = adverse events, wie Nebenwirkungen) erhoben.

Die **Einschlusskriterien** umfassten: Alter bei Einschluss 18 bis 65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM IV und ICD-10, ein negatives Urindrogenscreening für Benzodiazepine und andere Hypnotika. Bei Frauen: Vorliegen von entweder mindestens einem Jahr Menopause, Sterilisierung oder Antibabypille, Minipille, Dreimonatsspritze, Vaginalring, Hormonpflaster, Hormonspirale mindestens ein Monat vor Studieneinschluss oder Benutzung der doppelten Barriere-Methode mit Spermiziddiaphragma plus Kondombenutzung oder der Verzicht auf Geschlechtsverkehr während der gesamten Studiendauer und der Entschluss, eine Schwangerschaft zu vermeiden bei negativem β -HCG-Test. Außerdem sollte der erfolgte Alkoholentzug nicht länger als 14 Tage vor dem Studieneinschluss zurückliegen und der Patient sollte anschließend alkoholabstinent gewesen sein. Die Patienten mussten die Bedeutung und Tragweite der Studie verstehen und vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme abgegeben haben.

Die **Ausschlusskriterien** umfassten: Ein beginnendes oder bestehendes Alkoholentzugssyndrom, die gleichzeitige ambulante oder stationäre Entwöhnungstherapie, nicht aber die Teilnahme an Selbsthilfegruppen. Weiterhin ist eine spezifische verhaltens- oder tiefenpsychologische Einzeltherapie oder manualgeleitete Gruppentherapie parallel zur klinischen Studie nicht erlaubt. Jegliche weitere zusätzliche Substanzabhängigkeit außer Nikotin- und/oder Koffeinabhängigkeit (ein Substanzabusus nach den Kriterien von DSM-IV bzw. ICD-10 gilt nicht aus Ausschlussgrund) führen zum Ausschluss aus der Studie. Ideopathische Epilepsie, nicht aber bekannte Alkoholentzugskrampfanfälle, Anamnese von schweren Hirntraumata oder anderen schweren neurologischen Erkrankungen (Alkoholhalluzinose, Korsakoff-Syndrom oder Wernicke-Enzephalopathie) sind weitere Ausschlusskriterien. Schwere Nebenwirkungen gegenüber der Studienmedikation führen auch zum Ausschluss aus der Studie. Überempfindlichkeit gegenüber Pyrrolidondevirate, Laktoseintoleranz, aber auch Schwangerschaft oder Stillzeit sind weitere Ausschlusskriterien. Akute, schwergradige, behandlungsbedürftige psychiatrische Störungen der Achse I nach DSM-IV, akute Suizidalität, nicht glaubhaft absprachefähig, schwere internistische Erkrankungen, z. B. Pankreatitis, Pneumonie, Herzinfarkt, gastrointestinale Blutungen etc., schwere Nierenschädigung (ab dekompensierter Retention – Stadium 3 nach der National Kidney Foundation) oder schwere Leberschädigung (ab Child B nach Child-Pugh-Score bei Leberzirrhose) bzw. Kreatinin-clearance > 30ml/min stellen weitere Ausschlusskriterien dar. Die gleichzeitige Teilnahme oder innerhalb der letzten 4 Wochen an einer anderen klinischen Studie und Studienabbruch sind Ausschlusskriterien, jedoch besteht kein Ausschluss bei vorheriger Teilnahme an der Entzugsbehandlungsstudie mit Levetiracetam.

Die Eingabe der Daten erfolgte in eine computergestützte Datenbank, die über das Internet zugänglich war (ECRF). Die Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Statistical Package for Social Science) durchgeführt. Bei der Auswertung wurden einseitige Logrank-Tests verwendet. Verläufe wurden über Kaplan-Meier-Kurven visualisiert. Um die Rate der Rückfälle von den beiden Gruppen (Placebogruppe vs. Verumgruppe) zu vergleichen, wurde ein nach Yate korrigierter χ^2 -Test durchgeführt. Mit einem T-Test wurden die Gruppen in Bezug auf die Tage bis zum Rückfall verglichen. Das Verlangen nach Alkohol, gemessen mit der OCDS, wurde in einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit dem Innersubjektfaktor „Zeit“ (Visite 1-13) und Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (Placebo vs. Levetiracetam) ausgewertet.

Die Hypothesen lauteten:

H1: Levetiracetam ist ein wirksames und sicheres Medikament bei der rückfallprophylaktischen Behandlung von alkoholabhängigen Patienten

H2: Levetiracetam beeinflusst das rückfallfreie „Überleben“ gegenüber Placebo

Die primären Zielgrößen waren: der Zeitpunkt eines „schweren“ Alkoholrückfalls (für Männer mehr als 60g und für Frauen mehr als 48g Alkohol pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder Alkoholkonsum von weniger als 60 bzw. 48g pro Tag an fünf Tagen in einer Woche) im Vergleich von zwei Studienarmen (Levetiracetam vs. Placebo) über 140 Tage.

Als sekundäre Ziele wurden untersucht: Häufigkeit von „kleinen“ Rückfällen (weniger als 60g bzw. weniger als 48g Alkohol pro Tag), Zeitraum bis zum ersten Trinken, Trinkmenge, kumulative Abstinenzzeiten, Ausmaß des Craving, Häufigkeit der Nebenwirkungen, Drop-Out Rate.

3.3 Studie c zur stationären Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland

Stationäre Rehabilitationseinrichtungen, die angaben, dass sie pathologisches Glücksspiel behandeln, wurden über Internetrecherche ermittelt. Recherchiert wurde dafür in der Suchmaschine „Google“ mit den Suchbegriffen: „pathologisches Glücksspiel“ + „Therapie“, „pathologisches Glücksspiel“ + „stationäre Therapie“, „pathologisches Glücksspiel“ + „Behandlung“, „pathologisches Glücksspiel“ + „Klinik“. Die leitenden Therapeuten und Ärzte sowie Bezugstherapeuten für pathologisches Glücksspiel der Einrichtungen wurden zur Behandlung mit einem selbstentwickelten strukturierten Interviewleitfaden telefonisch befragt.

Bei der Entwicklung des Fragebogens orientierten wir uns an der internationalen Literatur zu Behandlung von pathologischem Glücksspiel (32, 40, 41, 42). Das Interview bestand aus Fragen zur Einrichtung selbst, zur Trägerschaft, zum Personal, zur Anzahl der Patienten, die in der Einrichtung behandelt wurden, zur Therapieabbruchquote, zu psychotherapeutischen Maßnahmen, zu pharmakologischer Therapie und zu weiteren therapeutischen Ansätzen wie Ergo- und Bewegungstherapie. Ziel der Studie war eine Experteneinschätzung, daher wurde das behandelnde Fachpersonal befragt. Das Interview hatte im Durchschnitt eine Dauer von 30 Minuten.

Die Erhebung der Daten erfolgte auf einer Papierversion des Fragebogens. Die Daten wurden in SPSS (Statistical Package for Social Science) übertragen, mit dem auch die Auswertung stattfand. Die Auswertung war größtenteils beschreibend und es erfolgte eine qualitative inhaltliche Zusammenfassung der Antworten.

4. Ergebnisse

4.1 Studie a

131 Patienten nahmen an der Untersuchung teil und 112 Patienten (93,1%) beendeten den ambulanten Alkoholentzug erfolgreich. Für 85 Patienten (64,9%) war es die erste Entzugsbehandlung, für 33 Patienten (25,5%) die zweite Entzugsbehandlung und 13 Patienten (9,9%) hatten schon zwei und mehr Entzugsbehandlungen in Anspruch genommen. Die durchschnittlich verabreichte Dosis von Levetiracetam betrug 1850 mg am ersten Tag. Es gab eine Gruppe von Patienten, die monotherapeutisch mit Levetiracetam behandelt wurde und eine Gruppe von Patienten, der Diazepam zusätzlich verabreicht wurde. Die Entzugserscheinungen, gemessen mit der AWS Skala (30), verringerten sich deutlich über die fünf Tage. Ausgewertet mit dem nonparametrischen Man-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Stichproben zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Monotherapiegruppe und der Gruppe von Patienten, die zusätzlich Diazepam erhielten ($Z = 1,11$, $p = 0,266$). Sechs Monate später berichteten 59 Patienten (45,0%) einen Rückfall gehabt zu haben, 57 Patienten (43,5%) waren immer noch abstinent und zu 15 Patienten (11,5%) konnte kein Kontakt mehr hergestellt werden, hier wurde ein Rückfall angenommen. Da kein Teilnehmer der Studie aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen musste und keine schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme bei den Teilnehmern auftraten, kann man insgesamt davon ausgehen, dass Levetiracetam ein sicheres Medikament ist, welches eine gute Verträglichkeit aufweist. Patienten, die schon mal eine Entzugsbehandlung hinter sich hatten, hatten ein signifikant höheres Risiko einen Rückfall zu erleiden, als Patienten, die zum ersten Mal eine Entzugsbehandlung durchliefen. Andere Prädiktoren für einen Rückfall konnten nicht festgestellt werden.

4.2 Studie b

201 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 95 Patienten wurden durch die Randomisierung der Verumgruppe (Levetiracetam) zugeordnet und 106 Patienten wurden der Placebogruppe zugeordnet. Im Bezug auf die Stichprobenvariablen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. 40% der Patienten in der Placebogruppe ($n = 42$) und 45% der Patienten in der Verumgruppe ($n = 43$) erlitten einen schweren Rückfall während der Studie ($\chi^2=0,653$; $P = 0,419$).

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Zeit bis zu einem schweren Rückfall gefunden ($t_{188} = 0,123$; $P = 0,903$). 34% der Patienten der Placebogruppe und 35% der Patienten in der Verumgruppe blieben abstinent bis an das Ende der Behandlung ($\chi^2 = 1,016$; $P = 0,313$). Tendenziell mehr Patienten in der Placebogruppe (25%, $n = 26$) als in der Verumgruppe (13%, $n = 12$) beendeten die Studie frühzeitig und wurden als Dropout definiert ($\chi^2 = 3,767$; $P = 0,052$).

Von Nebenwirkungen, die als adverse events (AE) erhoben wurden, berichteten 72% der Patienten. Die meisten adverse events traten unabhängig von der Behandlung auf und es bestand kein Unterschied in der Auftretenshäufigkeit zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe.

4.3 Studie c

Die Internetrecherche ergab 31 stationäre Einrichtungen, die angaben, in Deutschland pathologisches Glücksspiel zu behandeln. 21 dieser Einrichtungen verfügten zu diesem Zeitpunkt über ein spezifisches Behandlungsangebot für Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden. Auf diese Einrichtungen wird in der folgenden Darstellung der Ergebnisse eingegangen.

Die befragten Experten wurden jeweils von den Einrichtungen selbst bestimmt. 85,7% (18) der befragten Experten waren männlich und 14,3% (3) weiblich. Die Befragten waren überwiegend Psychologen (57,1%, davon 7 leitende Psychologen und 5 angestellte Psychologen). 23,8% der Befragten waren Ärzte (2 Chefarzte und 3 Oberärzte). Die verbleibenden 19% der Befragten setzten sich aus Suchttherapeuten, Sozialarbeitern und Erziehungswissenschaftlern zusammen.

Bei den Einrichtungen handelte es sich in 23,8% (5) der Fälle um Rehabilitationseinrichtungen bzw. Einrichtungen der Rentenversicherungen. 42,9% (9) der Einrichtungen wurden von den Krankenhäusern selbst bzw. den Krankenkassen getragen. 28,6% (6) der Einrichtungen wurden über Stiftungen und eine Einrichtung durch eine GmbH finanziert.

Die Berufsgruppen, welche in den Einrichtungen tätig waren, sind Ärzte, Psychologen, Pflegepersonal, Sozialarbeiter, Ergotherapeuten, Sporttherapeuten, Arbeitstherapeuten und Sozialpädagogen. Unter die Kategorie "sonstige" fielen: Co-Therapeuten (Suchttherapeuten, Krankenschwestern mit Zusatzausbildung), Ernährungsberater, Soziologen, Soziotherapeuten, Spezialtherapeuten, Musik-, Kunst- und Gestalttherapeuten. In jeder Einrichtung war mindestens ein Sozialarbeiter und ein Psychologe tätig.

Zwei der 21 befragten Kliniken gaben eine Spezialisierung ihrer Einrichtung auf Automaten-spieler an und eine Einrichtung war nur auf die Behandlung von Männern ausgerichtet. 76,2% (16) der Einrichtungen hatten keine Spezialisierung auf eine bestimmte Glücksspielart.

Pro Woche befanden sich nach Angaben der befragten Experten insgesamt 3.112 Patienten in den Einrichtungen (alle Einrichtungen summiert). 148,2 Patienten wurden durchschnittlich in den einzelnen Einrichtungen pro Woche behandelt (Range: 43-406) mit einer Standardabweichung (SD) von 90,4. Die Anzahl der Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden, beträgt insgesamt 396 (12,7%) in allen Einrichtungen gemeinsam. Durchschnittlich sind das pro Woche 18,9 Patienten (SD = 12,6; Range: 4-50) pro Einrichtung, welche die Diagnose „pathologisches Glücksspiel“ (F 63.0) erhalten.

Die **durchschnittliche Behandlungsdauer** der Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden, betrug 10,7 Wochen (SD = 3,8; Range: 5-24 Wochen). Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller Patienten betrug 12,2 Wochen (SD = 3,8; Range: 5-18 Wochen).

Die von den Befragten geschätzte **Abbruchquote** lag bei den Patienten insgesamt durchschnittlich bei 14,6% (SD = 13,4%; Range: 1,5-60%) und speziell bei Patienten mit der Diagnose „pathologisches Glücksspiel“ lag die Abbruchquote bei 12,8% (SD = 4,9%; Range: 1,5-60%), also im Vergleich numerisch niedriger.

Im Bezug auf die **Compliance** der Patienten mit der Diagnose „pathologisches Glücksspiel“ gaben die befragten Experten eine „Schulnote“ von 2,3 (SD = 0,6; Median: 2; Range: 1-3). 52,4% der Befragten vergaben dabei die Note 2, 28,6% vergaben eine 3 als Schulnote für die Compliance der Patienten.

Der Automatenspieler wurde als **vorherrschender Spieltyp** von 20 Interviewpartnern genannt. Weitere Nennungen bezüglich der häufigsten Spieltypen waren mit dem Computer assoziiert (z. B. Internet, Chat, Computer, Rollenspiele, Medienspieler, PC, PC Gebrauch, Internet Glücksspieler, Onlinespieler), welche von acht Einrichtungen genannt wurden. Drei Einrichtungen gaben zusätzlich an, vor allem Patienten zu behandeln, die in Casinos gespielt hatten und jeweils von einer Einrichtung wurden Pokerspieler und Sportwetter als vorherrschende Spieltypen zusätzlich genannt.

Der Schwerpunkt der Behandlung in den Einrichtungen liegt nach den Aussagen der befragten Experten auf der **psychotherapeutischen Behandlung**. Die Therapieprogramme sind überwiegend verhaltenstherapeutisch ausgerichtet (erste Nennung: 19, 90,5%) und zwei Einrichtungen (9,5%) gaben eine tiefenpsychologische Ausrichtung ihrer Therapien an. Andere Therapierichtungen, die zusätzlich genannt wurden waren: systemische Therapie (7 Nennungen), Gesprächstherapie nach Rogers (3 Nennungen), Schematherapie bzw. erlebnisorientierte Psychotherapie, strukturbezogene Psychotherapie nach Rudolf und integrative Therapie (jeweils 2 Nennungen). Zusätzlich wurden folgende therapeutische Ansätze genannt: Bonding Psychotherapie, interaktionale Aspekte, Körpertherapie, ganzheitlicher Ansatz und dialektisch-behaviorale Therapie nach Linehan.

Durchschnittlich fanden 4,6 psychotherapeutische Einheiten pro Woche in einer Einrichtung statt, die spezifisch auf pathologisches Glücksspiel ausgerichtet sind (SD = 2,6; Range: 1-10). Im Durchschnitt fanden insgesamt 12,6 Einzelsitzungen während eines Aufenthaltes statt (SD = 4,9; Range: 7-25), wobei im Durchschnitt 1,3 Sitzungen (SD = 0,6; Range: 1-3 Sitzungen) pro Woche stattfanden. Die Dauer einer Einzelsitzung betrug im Durchschnitt 48 Minuten (SD = 9), minimal 20 und maximal 60 Minuten. Im Durchschnitt fanden insgesamt 39 Gruppensitzungen (SD = 23; Range: 7-77 Sitzungen) statt, wobei im Durchschnitt vier Sitzungen pro Woche erfolgten (SD = 2,1; Range: 1-9). Die Gruppen bestanden durchschnittlich aus 10,7 Teilnehmern (SD = 1,9), minimal aus sechs Personen und maximal aus 13 Personen. Die Dauer einer Gruppensitzung betrug im Durchschnitt 86 Minuten (SD = 15), minimal 60 und maximal 120 Minuten.

Unter den Spontanangaben zu den Inhalten der Therapiesitzungen wurden vor allem Geldmanagement, Rückfallprophylaxe, Kommunikationstraining und Entspannungsübungen aufgeführt. Die Entwicklung eines Störungsmodells, Psychoedukation, Konfrontationstechniken, alternative Bewältigungsstrategien und motivationale Strategien wurden von mehr als drei Einrichtungen genannt. Von drei Einrichtungen wurden nachfolgende Therapiemethoden genannt: Genuss- training, erlebnisorientierte Übungen, Bearbeitung der Hintergrundproblematik, interaktionelle Methoden und kognitive Umstrukturierung.

In 47,6% (10) der befragten Kliniken wurden Manuale in den Therapien eingesetzt. Über die Hälfte der Einrichtungen (52,4%, 11 Einrichtungen) wendeten kein spezifisches Manual an für die psychotherapeutische Arbeit mit Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden.

Eine Einrichtung setzte **pharmakologische Behandlung** (Stimmungsstabilisierer) speziell zur Behandlung von Patienten mit pathologischem Glücksspiel ein, ansonsten wurden Medikamente nur zur Behandlung von komorbiden psychiatrischen Störungen verschrieben.

Als **weitere Therapieangebote** wurden am häufigsten Bewegungs- und Sporttherapie (21 Nennungen), Ergotherapie (14), Selbsthilfegruppen (12) sowie Kreativtherapie (10) genannt. Weitere Nennungen waren: Angehörigenberatung (5), andere Indikations- und Bezugsgruppen (5), Paartherapie, -gespräche und -gruppen (4) und Arbeitstherapie (4) sowie sozialpsychiatrische Beratung bezüglich Ausbildung, Berufsberatung, Arbeitsplatzzerprobung, medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation. Weitere Therapien, die genannt wurden, waren erlebnisorientierte Verfahren und Musiktherapie, aber auch körperorientierte Verfahren wie Yoga und themenspezifische Vorträge und Gruppen.

42,9% (9) der Einrichtungen boten eine **Schuldnerberatung** an, die Teil der Einrichtung war und 57,1% (12) der Einrichtungen arbeiteten mit externen Schuldnerberatungen zusammen. 61,9% (13) der Einrichtungen gaben an, keine Regelung bezüglich des Zeitpunkts der Schuldnerberatung zu haben und drei Einrichtungen hatten keine Angabe dazu gemacht. Bei vier Einrichtungen

erfolgte die Schuldnerberatung am Anfang der Therapie und bei einer Einrichtung im letzten Drittel der Behandlung.

Fünf Einrichtungen (23%) führten zum Zeitpunkt der Befragung keine **Evaluation** ihrer Behandlung durch, bei zwei Einrichtungen (9,5%) war eine Evaluationsstudie geplant und bei 14 (66,7%) Einrichtungen wurde eine Evaluation der Behandlung durchgeführt (Evaluationszeitpunkte: Prä-Post-Behandlung, nach drei Monaten, einem Jahr und zwei Jahren). Diese Evaluationen dienen laut Expertenaussage zur „einrichtungsübergreifenden Ergebnisqualität“ und „Qualitätssicherung“.

5. Diskussion

Vergleicht man die Behandlung von stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen miteinander, so zeigen sich auf der einen Seite viele Gemeinsamkeiten und auf der anderen Seite erhebliche Unterschiede. Zusätzlich wird sichtbar, dass sich die Behandlung der einzelnen Abhängigkeitserkrankungen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befindet.

Bei der Behandlung von alkoholabhängigen Patienten ist ein sehr differenzierter Blick bezüglich der pharmakologischen Behandlung sinnvoll und notwendig. Die **Studie a** (43) ist unseres Wissens nach die erste Studie zur pharmakologischen Entzugsbehandlung mit Levetiracetam bei Alkoholabhängigkeit, die im ambulanten Setting durchgeführt wurde. Die durchgeführte Studie gibt Hinweise darauf, dass die medikamentöse Entzugsbehandlung der Alkoholabhängigkeit mit Levetiracetam im ambulanten Setting wirksam sein könnte und zeigt damit in die gleiche Richtung wie die Pilotstudie von Krebs et al. (22). Da es sich bei der hier vorgestellten Studie um eine monozentrische, offene Beobachtungsstudie handelt, müssen die Ergebnisse mit großer Vorsicht betrachtet werden.

In einer randomisierten und placebo-kontrollierten Studie von Richter et al. (44) zur pharmakologischen Entzugsbehandlung bei Alkoholabhängigkeit mit Levetiracetam im stationären Setting zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe von Patienten, die Levetiracetam erhielt und der Placebogruppe. Diese kontroversen Ergebnisse könnten möglicherweise dafür sprechen, dass sich Levetiracetam besonders für die Entzugsbehandlung im ambulante Setting eignet, da man vermuten könnte, dass die Patienten relativ stabil und noch nicht so stark erkrankt sind. So war es zum Beispiel für 64% unserer Studienpatienten die erste Entgiftung. Dieser Hypothese müsste in weiteren placebo-kontrollierten Studien im ambulanten Setting nachgegangen werden.

Da Levetiracetam aktuell keine Zulassung für die Behandlung von Alkoholabhängigkeit besitzt und daher „off label“ verwendet wird, sind empirische Hinweise auf die Verträglichkeit bei dieser Indikation wichtig. Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass es sich bei Levetiracetam um ein sicheres und gut verträgliches Medikament handelt. Im Bezug auf die Entzugerscheinungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Monotherapie mit Levetiracetam und der Therapie mit Levetiracetam kombiniert mit dem Benzodiazepin Diazepam. Darüber hinaus öffnen die Ergebnisse der Studie die Möglichkeit, dass die Dosis von Diazepam in der Entzugstherapie verringert werden könnte, was einen Missbrauch unwahrscheinlicher macht und die Interaktion von Diazepam mit Alkohol reduzieren würde. Dies könnte besonders für die Behandlung im ambulanten Setting einen großen Vorteil darstellen.

Für die Rückfallprophylaxe ergab das Medikament Levetiracetam keinen Vorteil gegenüber dem Placebo. Ebenso wie in **Studie a** konnte in **Studie b** (45) jedoch nachgewiesen werden, dass es sich bei Levetiracetam um ein sicheres Medikament handelt, das eine gute Verträglichkeit aufweist. Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich unseres Wissens nach um die erste prospektiv, randomisierte und kontrollierte Studie, die sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam zur Rückfallprophylaxe von Alkoholabhängigkeit auseinandersetzt. Es gibt eine Reihe von prospektiv, randomisiert und doppel-blind Studien zur Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit für die beiden in Deutschland zugelassenen Medikamente Acamprosat und Naltrexon (12, 24, 25). Bisher existierten wenig Studien zur Rückfallprophylaxe mit Antiepileptika, die ein Studiendesign aufweisen, das prospektiv, randomisiert und doppelblind ist (27, 46). Außerdem ist bei den meisten bisher durchgeführten Studien die Zeit der Behandlung sehr kurz (21) und die Stichprobe sehr klein (28). 2012 wurde eine weitere randomisierte und kontrollierte Studie zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit mit Levetiracetam veröffentlicht, die Patienten mit starkem Alkoholkonsum (heavy drinker) untersuchte (47). In dieser Studie stellte Levetiracetam ebenfalls keinen Vorteil gegenüber Placebo dar.

In unserer Studie wurde nicht untersucht, ob der Alkoholkonsum durch die Einnahme von Levetiracetam reduziert wird, wie die Studie von Zalewska-Kaszubska et al. (30) anhand von nicht abstinenten Ratten zeigte. Außerdem hätte man die Dosis möglicherweise auf 3000mg pro Tag erhöhen können, wie es in der Behandlung von Epilepsie der Fall ist, da sich in der durchgeführten Studie keine Unterschiede im Bezug auf die Nebenwirkungen zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe zeigten.

Die hier durchgeführte Studie gibt Hinweise darauf, dass möglicherweise Levetiracetam eine effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit für die ambulante Entzugsbehandlung ist. Die Ergebnisse machen jedoch auch deutlich, dass befriedigende pharmakologische Behandlungsstrategien sowohl in der ambulanten Entzugsbehandlung und besonders für die Rückfallprophylaxe fehlen.

Die Behandlung von Alkoholabhängigkeit ist verglichen mit der Behandlung von pathologischem Glücksspiel in einem weiter fortgeschrittenen Entwicklungsstadium, da man auf eine zeitlich längere Tradition der Behandlung zurückblicken kann.

In Bezug auf die pharmakologische Behandlung sind deutliche Unterschiede zwischen den stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen zu sehen. Während die pharmakologische Behandlung von alkoholabhängigen Patienten schon weit fortgeschritten ist, befindet sich die pharmakologische Behandlung von pathologischem Glücksspiel noch im Aufbau.

Obwohl durchaus Studien existieren, die eine Wirksamkeit der pharmakologischen Behandlung von pathologischem Glücksspiel zeigen (31, 33), kommt diese in Deutschland, nach der hier durchgeführten Studie zufolge noch kaum zum Einsatz. Dies ist möglicherweise damit zu erklären, dass pharmakologische Präparate bisher zur Behandlung von pathologischem Glücksspiel nicht zugelassen sind.

Die Behandlung von Patienten, die an pathologischem Glücksspiel leiden, findet in denselben

stationären Einrichtungen statt wie die Behandlung von alkoholabhängigen Patienten. Die Ergebnisse der **Studie c** (48) zeigen, dass die Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland in das bestehende Behandlungskonzept für alkoholabhängige Patienten implementiert und um störungsspezifische Behandlungsangebote erweitert wurde. So wurden in die vorhandenen Therapieangebote neue Therapiebausteine eingefügt. In einigen Einrichtungen wurde eine Schuldnerberatung etabliert und in anderen Einrichtungen bestand die Möglichkeit, eine externe Schuldnerberatung in Anspruch zu nehmen. Vor allem die psychotherapeutische Behandlung ist spezifisch auf pathologisches Glücksspiel ausgerichtet. Es bestehen spezifische Behandlungsangebote für pathologisches Glücksspiel. In den Einrichtungen werden gruppen- und einzelpsychotherapeutische Sitzungen zu pathologischem Glücksspiel angeboten. Dieses Behandlungsangebot enthält Elemente der Behandlung von Alkoholabhängigkeit, wie Rückfallprophylaxe und Entspannungstechniken, aber es bestehen auch störungsspezifische Techniken wie Geldmanagement. Durch die Studie wird auch deutlich, wie viele unterschiedliche, überwiegend verhaltenstherapeutische Therapiemethoden in den befragten Einrichtungen zum Einsatz kommen. Die Studie zeigt jedoch, dass Evaluationsstudien von sowohl psychotherapeutischer als auch medikamentöser Behandlung sowie Kombinationstherapien noch ausstehen.

Die Rückfallprophylaxe von pathologischem Glücksspiel wird in Deutschland sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting durchgeführt. Nach Grüsser et al. (4) ist häufig eine stationäre Behandlung aufgrund der gravierenden Auswirkungen der Erkrankung indiziert und daher in Deutschland weit verbreitet. In der hier durchgeführten Studie wurde daher die stationäre Behandlung untersucht. Es wäre jedoch sinnvoll in Zukunft auch das ambulante Behandlungsangebot für pathologisches Glücksspiel in Deutschland zu erfassen.

Die hier dargestellten Arbeiten geben einen Einblick in den Forschungsstand der Behandlung von stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen im ambulanten und stationären Setting. Für die pharmakologische Behandlung von Alkoholabhängigkeit müssen weitere prospektive, randomisierte und placebo-kontrollierte Studien sowohl zur Entzugsbehandlung als auch zur Rückfallprophylaxe durchgeführt werden. Aufbauend auf den Ergebnissen zur stationären Behandlung von pathologischem Glücksspiel sollten Evaluationsstudien der einzelnen Behandlungsstrategien im ambulanten und stationären Setting durchgeführt werden. Insbesondere sollten deutschsprachige verhaltenstherapeutische Manuale zur Behandlung von pathologischem Glücksspiel entwickelt und evaluiert werden, da diese sowohl im ambulanten als auch im stationären Therapiesetting eingesetzt werden können. Hierbei wäre es sinnvoll sich an dem Manual von Heinz et al. (49) zur Gruppentherapie bei Alkoholabhängigkeit zu orientieren. Dies würde bedeuten, dass sich die Behandlung der nicht stoffgebunden Abhängigkeitserkrankung pathologisches Glücksspiel sinnvollerweise an der Behandlung der stoffgebunden Abhängigkeitserkrankung Alkoholabhängigkeit ausrichtet, was erneut die Einordnung des DSM-V(3) von pathologischem Glücksspiel als Verhaltenssucht untermauert.

6. Literatur

- 1 Mueller SE, Petitjean S, Boening J, Wiesbeck GA. The impact of self-help group attendance on relapse rates after alcohol detoxification in a controlled study. *Alcohol Alcohol* 2007;42(2):108-12.
- 2 Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). 6. Aufl., Bern: Huber, 2008.
- 3 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Version). Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- 4 Grüsser SM, Poppelreuter S, Heinz A, Albrecht U, Saß H. Verhaltenssucht– eine eigenständige diagnostische Einheit. *Nervenarzt* 2007;78:997-1002.
- 5 Potenza MN. Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363(1507):3181-9.
- 6 Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66(5):564-74.
- 7 Petry NM. Should the scope of addictive behaviors be broadened to include pathological gambling? *Addiction* 2006;101 Suppl 1:152-60.
- 8 Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen CH. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:655–79.
- 9 Pabst A, Kraus L. Alkoholkonsum, alkoholbezogene Störungen und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2006. *Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis* 2008;54(1):36-46.
- 10 Glücksspielverhalten in Deutschland (2007, 2009 und 2011): Ergebnisse aus drei repräsentativen Bevölkerungsbefragungen. Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung. (Access March 28, 2014, at <http://www.bzga.de/forschung/studien-untersuchungen/studien-gluecksspiel/?sub=68>).
- 11 Grüsser SM, Plöntzke B, Albrecht U. Pathologisches Glücksspiel. Eine empirische Untersuchung des Verlangens nach einem stoffungebundenen Suchtmittel. *Nervenarzt* 2005;76:592–96.

-
- 12 Mann K. Pharmacotherapy of Alcohol dependence – A Review of Clinical Data. *CNS Drugs* 2004;18:2-21.
 - 13 Ballanger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *British Journal of Psychiatry* 1978;133:1-14.
 - 14 Kosten TR, O' Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786–95.
 - 15 Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2001;10(1):16–23.
 - 16 Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85:77–85.
 - 17 Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:707–724.
 - 18 Birnstiel S, Wulfert E, Beck SG. Levetiracetam (ucbLO59) affects invitromodels of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission, Naunyn. *Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1997;356(5):611-18.
 - 19 De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: Part II. The clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev* 2007;13(1):57-78.
 - 20 Fukuyama K, Tanahashi S, Nakagawa M, Yamamura S, Motomura E, Shiroyama T, Tanii H, Okada M. Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci Lett* 2012;518(2):69-74.
 - 21 Bennett B, Lamberty Y, Bizot JC, Trovero F, Klitgaard H. Levetiracetam prevents signs of alcohol withdrawal in mice. *New Research Program and Abstracts of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 21, 2003; San Francisco (Abstract NR689)*. 2003;58.
 - 22 Krebs M, Leopold K, Richter C, Kienast T, Hinzpeter A, Heinz A, Schaefer M. Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: an open-label pilot trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:347–9.
 - 23 Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:474–9.
 - 24 Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(9):CD004332.
 - 25 Mann K, Hermann D. Individualised treatment in alcoholdependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(2):116–20.

-
- 26 Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, Recupero PR. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:86-92.
 - 27 Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1641-51.
 - 28 Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002;21:55-64.
 - 29 Gambardella A, Labate A, Colosimo E, Ambrosio R, Quattrone A. Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(1):33-8.
 - 30 Zalewska-Kaszubska J, Bajaj B, Czarnecka E, Dyr W, Gorska D. Voluntary alcohol consumption and plasma beta-endorphin levels in alcohol preferring rats chronically treated with levetiracetam: a preliminary study. *Physiol Behav* 2011;102:538-41.
 - 31 Pallesen S, Mitsem M, Kvale G, Johnsen BH, Molde H. Outcome of psychological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis. *Addiction* 2005;100:1412-22.
 - 32 Gooding P, Tarrier N. A systematic review and meta-analysis of cognitive-behavioral interventions to reduce problem gambling: Hedging our bets? *Behavior Research and Therapy* 2009;47:592-607.
 - 33 Hollander E, Sood E, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Baker B. Pharmacological Treatments of Pathological Gambling. *Journal of Gambling Studies* 2005;21(1):101-10.
 - 34 Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Laberg JC, Skutle A, Iversen E, Støylen IJ, Kvale G, Holsten F. Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: a review and metaanalysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007;27:357-64.
 - 35 Petry J. Übersicht aller katamnestischer Studien zur ambulanten und stationären Behandlung von 'Pathologischen Glücksspielern' in Deutschland. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin* 2001;22(2):103-21.
 - 36 Sander W, Peters A. Pathological gambling: Influence of quality of life and psychological distress on abstinence after cognitive-behavioral inpatient treatment. *Journal of Gambling Studies* 2009; 25(2):253-62.
 - 37 Wetterling T, Kanitz RD, Besters B, Fischer D, Zerfass B, John U, Spranger H, Driessen M. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol* 1997;32:753-60.

-
- 38 Mann M, Ackermann K. Die OCDS-G: Psychometrische Kennwerte der deutschen Version der Obsessive Compulsive Drinking Scale. *SUCHT-Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis/J Addition Res Practice* 2000;46:90-100.
 - 39 Cohen BB, Vinson DC. Retrospective self-report of alcohol consumption: test-retest reliability by telephone. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1156-61.
 - 40 Grüsser SM, Thalemann CN. *Verhaltenssucht. Diagnostik, Therapie, Forschung*. Bern: Huber, 2006.
 - 41 Meyer G, Bachmann M. *Spielsucht – Ursachen und Therapie*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer, 2005.
 - 42 Raylu N, Oei TPS. Pathological gambling: a comprehensive review. *Clinical Psychology Review* 2002;22:1009–61.
 - 43 Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(5):184-9.
 - 44 Richter C, Hinzpeter A, Schmidt F, Kienast T, Preuss UW, Plenge T, Heinz A, Schaefer M. Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(6):720-5.
 - 45 Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, Förg A, Volkmar K, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(4):558-62.
 - 46 Bonnet U, Schaefer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N, Lieb B. Anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:192-202.
 - 47 Fertig JB, Ryan ML, Falk DE, Litten RZ, Mattson ME, Ransom J, Rickman WJ, Scott C, Ciraulo D, Green AI, Tiouririne NA, Johnson B, Pettinati H, Strain EC, Devine E, Brunette MF, Kampman K, A Tompkins D, Stout R, NCIG 002 Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of levetiracetam extended-release in very heavy drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(8):1421-3.
 - 48 Volkmar K, Banas R, Moersen C, Hein J, Seiferth N, Müller C, Heinz A, Förg A. Stationäre Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland. *Suchtmed* 2012;14(4):166-75.
 - 49 Heinz A, Kienast T, Lindenmeyer J, Löb M, Löber S. *Alkoholabhängigkeit. Ein Leitfaden zur Gruppentherapie*. Stuttgart: Kohlhammer, 2007.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Engel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlungsmöglichkeiten von stoffgebundenen und nicht stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen im ambulanten und stationären Setting“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Katharina Engel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

a) Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(5):184-9.

-
- Studienkoordination
 - Patientenbetreuung
 - Datenerhebung und -eingabe
 - Auswertung
 - Substantielle Mitwirkung an der Anfertigung des Manuskriptes und der Überarbeitung

b) Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, Förg A, Volkmar K, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2012;32(4):558-62.

- Studienkoordination
- Patientenrekrutierung und -betreuung
- Datenerhebung
- Dateneingabe für mehrere Studienzentren
- Literaturrecherche
- Substantielle Mitwirkung an der Anfertigung des Manuskriptes und der Bearbeitung

c) Volkmar K, Banas R, Moersen C, Hein J, Seiferth N, Müller C, Heinz A, Förg A. Stationäre Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland. Suchtmed 2012;14(4):166-75.

- Literaturstudium
- Planung der Befragung
- Entwicklung des Interviewleitfadens
- Recherche und Auswahl der Interviewteilnehmer
- Durchführung der Telefoninterviews
- Dateneingabe
- Auswertung der Daten mit SPSS
- Anfertigung der Graphiken
- Schreiben des Manuskriptes und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form
- Submission des Manuskriptes

Unterschrift Doktorandin

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(5):184-9

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249098>

Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, Förg A, Volkmar K, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(4):558-62

<http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825e213e>

Volkmar K, Banas R, Moersen C, Hein J, Seiferth N, Müller C, Heinz A, Förg A. Stationäre
Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland. Suchtmed 2012;14(4):166-75

Keine DOI-Nummer für diese Publikation vorhanden.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Banas R, Müller CA, **Volkmar K**, Heinz A. Alcohol withdrawal. MMW Fortschr Med 2011;153(14):70-72.

Förg A, Hein J, **Volkmar K**, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller CA. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Alcohol Alcohol 2012;47(2):149-55.

Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, **Volkmar K**, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. Pharmacopsychiatry 2010;43(5):184-9.

Müller CA, Volkmar K, Hein J, Heinz A. Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit - Aktueller Stand. SUCHT 2010; 56 (3-4):167-74.

Müller CA, Schäfer M, Banas R, Heimann HM, **Volkmar K**, Förg A, Heinz A, Hein, J. A combination of levetiracetam and tiapride for outpatient alcohol detoxification: a case series. J Addict Med 2011;5(2):153-6.

Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, Heinz A, Förg A, **Volkmar K**, Glauner T, Schaefer M. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2012;32(4):558-62.

Volkmar K, Banas R, Moersen C, Hein J, Seiferth N, Müller C, Heinz A, Förg A. Stationäre Behandlung von pathologischem Glücksspiel in Deutschland. Suchtmed 2012;14(4):166-75.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Ströhle für die Betreuung meiner Arbeit. Er hat mich immer wieder zu dieser Arbeit motiviert.

Mein Dank gilt auch den Mitgliedern der AG Sucht, die mich in allen Phasen unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt Dr. med. Jakob Hein, Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Nina Seiferth, Dr. phil. Dipl.-Psych. Anja Lehmann, Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Meline Stoy und Dipl.-Psych. Nina Reiche ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.