

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. F. Hohagen

**Nachweis von Rückfällen bei Alkoholabhängigen in einer Entwöhnungsklinik mittels
Ethylglucuronid- und Ethylsulfat Bestimmung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Gunnar Wetterling

aus Göttingen

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Junghanns

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich Raspe

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.07.2012

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Theorie	9
1.1.1 Gesellschaftliche Bedeutung der Alkoholkrankheit	9
1.1.2 Epidemiologie der Alkoholkrankheit.....	9
1.1.3 Folgen der Alkoholkrankheit	10
1.1.4 Kriterien der ICD-10.....	11
1.1.5 Theorie zur Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Abhängigkeit.....	11
1.1.6 Neuroadaptive Prozesse bei chronischem Alkoholkonsum	12
1.1.7 Vergleichsstudien	12
1.2 Eigenschaften von Ethylglucuronid	14
1.2.1 Anforderungen an einen Alkoholmarker.....	14
1.2.2 Grundlagen des Alkoholmetabolismus.....	15
1.2.3 Nachweis von Ethylglucuronid	16
1.2.4 Aktuelle Studienlage zu EtG	17
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Material.....	20
2.1.1 Ablauf der Studie	20
2.1.2 Therapeuteneinschätzung	21
2.1.3 Psychologische Testverfahren.....	22
2.1.4 Gedächtnisstudie.....	22
2.1.5 Gedächtnistraining.....	23
2.1.6 Katamnese	23
2.1.7 Das Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien	24

2.1.8	Stichprobenbeschreibung	24
2.2	Methoden	27
2.2.1	Bestimmung der Ethylglucuronid- und Ethylsulfatkonzentration im Urin.....	27
2.2.2	Statistische Analyse	29
2.2.3	Verwendete Software	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Anzahl der Rückfälle während der Therapie	30
3.1.1	Rückfälle des gesamten Kollektivs.....	30
3.1.2	Wochenübersicht.....	31
3.2	Vergleich der Bestimmungsmethoden zu einem Alkoholrückfall	33
3.2.1	Atemalkoholtest (AAK).....	33
3.2.2	Angabe eines Rückfalls durch den Patienten.....	33
3.3	Art der Entlassung	34
3.3.1	Art der Entlassung und Katamnese	35
3.4	Auswertung Katamnese.....	36
3.4.1	Katamnese in den einzelnen Quartalen	39
3.5	Therapeuteneinschätzung	41
3.6	Risikofaktoren.....	43
3.6.1	Erbliche Belastung.....	43
3.6.2	Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende	44
3.6.3	Therapieauflage.....	44
3.6.4	Vorangegangener Strafvollzug	44
3.6.5	Psychologische Testverfahren: Depressivität und Abstinenzzuversicht	44
3.7	Einfluss Gedächtnistraining	46
4	Diskussion	47
4.1	Hypothesen und Ergebnisse.....	47
4.2	Methodenkritik	51
4.3	Einordnung in die aktuelle Wissenschaft.....	53
4.4	Ausblick	54
5	Zusammenfassung	56

6	Literaturverzeichnis.....	57
7	Anhang.....	65
7.1	Rückfall-Einschätzungs-Fragebogen (REF).....	65
7.2	Erklärung über die Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck	66
8	Danksagung	67
9	Lebenslauf.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Nachweiszeiträume der Alkoholmarker	15
Abbildung 1.2: Abbau von Äthylalkohol im Körper.....	16
Abbildung 2.1: Schulabschluss des Patientenkollektivs (n=284)	25
Abbildung 2.2: Familiäre Vorbelastung des Patientenkollektivs (n=283)	25
Abbildung 2.3: Familienstand bei Therapieende (n=297)	26
Abbildung 2.4: Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende (n=297).....	27
Abbildung 3.1: Nachweis der Rückfälle nach Methode	33
Abbildung 3.2: Katamnese über 1 Jahr (n=290).....	37
Abbildung 3.3: Darstellung der Katamnese nach EtG-Status (n=290).....	37
Abbildung 3.4: Ergebnis der Therapeuteneinschätzung.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Rückfälle der Patienten (detektiert mit EtG-Methode).....	30
Tabelle 3.2: Anzahl der Rückfälle nach Heimfahrten je Patient.....	31
Tabelle 3.3: Positive Proben bei vollstationären Patienten nach Therapiewoche	31
Tabelle 3.4: Positive Proben bei tagesklinischen Patienten nach Therapiewoche.....	32
Tabelle 3.5: Art der Entlassung aus der Therapie und Rückfälligkeit.....	34
Tabelle 3.6: Art der Entlassung und Katamnese-Abschluss.....	35
Tabelle 3.7: Katamnese über ein ganzes Jahr nach Entlassung (n=290).....	36
Tabelle 3.8: Katamnese bei EtG-negativen Patienten (n=290).....	38
Tabelle 3.9: Katamnese bei EtG-positiven Patienten (n=290).....	39
Tabelle 3.10: Katamnese für das 1.Quartal nach Entlassung (n=290)	39
Tabelle 3.11: Katamnese für das 2.Quartal nach Entlassung (n=290)	40
Tabelle 3.12: Katamnese für das 3.Quartal nach Entlassung (n=290)	40
Tabelle 3.13: Katamnese für das 4.Quartal nach Entlassung (n=290)	41
Tabelle 3.14: Therapeuteneinschätzung zu der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls	42
Tabelle 3.15: Erbliche Belastung als Risikofaktor (n=283)	43
Tabelle 3.16: Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende (n=280).....	44
Tabelle 3.17: Einfluss des Gedächtnistrainings auf die Rückfälligkeit	46
Tabelle 3.18: Anzahl der Trainingssitzungen als Einflussgröße auf die Rückfälligkeit.....	46
Tabelle 4.1: Follow-up von Abstinenzraten aus Vergleichsstudien.....	54

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar-II
CDT	<i>Carbohydrate deficient transferrin</i>
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>
DTCQA	<i>Drug Taking Confidence Questionnaire</i> für Alkoholabhängige
EtG	Ethylglucuronid
EtS	Ethylsulfat
FAEE	Fettsäureethylester
GABA	Gammaaminobuttersäure
GABA _A	Gammaaminobuttersäure-Rezeptor A
γ-GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
5-HTOL/HIAA	5-Hydroxytryptophol/5-Hydroxyindolessigsäure
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MEOS	Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PEth	Phosphatidylethanol
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
YLL	<i>Years of Life Lost</i>

1 Einleitung

1.1 Theorie

1.1.1 Gesellschaftliche Bedeutung der Alkoholkrankheit

Den großen Einfluss der Alkoholabhängigkeit auf Lebensqualität und Lebensdauer beschreibt das Global-Burden-of-Disease Projekt. Es beschäftigt sich mit der Quantifizierung von Todesfällen, Krankheit, Behinderung und Risikofaktoren, aufgeteilt nach Regionen und Bevölkerungsgruppen. Durchgeführt wird diese Projekt seit 1992 von der Harvard University, der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank.

Als Maßeinheit für Lebensqualität wurde das Disability-Adjusted Life Year (DALY) eingeführt - ein negativer Behinderungsindex, der bei hohen Werten eine niedrige Lebensqualität beschreibt und damit eine hohe Krankheitslast anzeigt [79]. DALYs kombinieren die Anzahl verlorener Lebensjahre infolge eines vorzeitigen Todes und die Anzahl der mit einer krankheitsbedingten Funktionseinschränkung (disability) verbrachten Lebensjahre [5, 51]. Die errechneten DALYs bedeuten verlorene Jahre eines gesunden Lebens. Weltweit basieren nach Infektionskrankheiten (19,8%) die zweitmeisten DALYs (13,8%) auf neuropsychiatrischen Erkrankungen, wobei unter den neuropsychiatrischen Erkrankungen depressive Störungen und alkoholbedingte Krankheiten dominieren. In Europa werden die meisten DALYs durch neuropsychiatrische Erkrankungen verursacht (25,3%) [52,81].

Die durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre (Years of life lost = YLL) entsprechen der Anzahl von Todesfällen multipliziert mit der verbliebenen Lebenserwartung in dem Alter, in dem der Tod vorzeitig eintritt [80]. Verlorene Lebensjahre (YLL) werden in Europa häufig durch maligne Neoplasien (33,0%) und kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht (28,9%). Der Anteil der YLL durch alkoholbedingte Erkrankungen beträgt 5,0% [81].

Diese von der WHO 2004 veröffentlichten Daten zeigen den Einfluss von Alkoholkonsum auf einen vorzeitigen Tod und den Verlust an Lebensqualität und verdeutlichen, dass eine Verbesserung an Lebensqualität durch eine erfolgreiche Therapie zu erwarten ist.

1.1.2 Epidemiologie der Alkoholkrankheit

In der westlichen Welt leiden 5-15% der erwachsenen Bevölkerung an Alkoholabhängigkeit oder betreiben einen Alkoholmissbrauch [2]. 2009 sind laut deutscher Hauptstelle für Suchtfragen 1.3 Millionen Menschen in Deutschland alkoholabhängig, einen Alkoholmissbrauch betreiben ca. 2 Millionen Menschen, ein riskanter Alkoholkonsum liegt bei etwa 9.5 Millionen Menschen (18,3%) vor [16]. Von einem riskanten Alkoholkonsum wird gesprochen, wenn bei Fortsetzung der täglich bzw. wöchentlich konsumierten

Alkoholmenge die Wahrscheinlichkeit für somatische oder psychische Schäden ansteigen würde [13]. Die Grenzmarke wird aktuell ab einem Konsum von über 30g reinen Alkohol pro Tag über ein Jahr für Männer angenommen (Frauen 20g/d/a) [10]. Die Mortalität durch Alkoholkonsum lag 2003 in Deutschland bei 73.714 Personen, wobei die Todesfälle durch Alkoholkonsum alleine oder durch kombinierten Alkohol- und Tabakkonsum bedingt waren. Der Anteil an alkoholbedingten Todesfällen an allen Todesfällen im Alter zwischen 35 und 65 Jahren betrug 21% (Frauen 13%, Männer 25%) [17]. Laut Krankenhausdiagnosestatistik 1997 zur Morbidität werden ca. 2% (Frauen 0,9%, Männer 3,4%) der stationären Aufnahmen durch Alkohol und 3,5% durch kombinierten Alkohol und Tabakgenuss [17] verursacht. Die Lebenserwartung sinkt bei einer Alkoholabhängigkeit um 15% [24].

1.1.3 Folgen der Alkoholkrankheit

Alle Organsysteme können direkt (toxisch) oder indirekt (u.a. Malresorption und Hypovitaminosen) geschädigt werden. Häufige Symptomenkomplexe sind Polyneuropathie, Leberzirrhose, Gerinnungsstörungen, Hypertonie, Ösophagusvarizen, Hormonverschiebungen [48] und Karzinome (Gastrointestinaltrakt, Rektum, Urothelkarzinom, Mamma, Pankreas) [62]. Paralleler Nikotinabusus verursacht häufig Erkrankungen der Atemwege wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Bronchialkarzinome. Es kommt zu einer potenzierten kanzerogenen Wirkung durch zwei krebserregende Stoffe. Neuropsychiatrische Folgen der Alkoholkrankheit sind Depression, Suizidalität, Entzugskrampfanfälle, Alkoholhalluzinosen, Delirium tremens, Korsakow-Syndrom und Wernicke-Enzephalopathie [72].

Als soziale Folgen ergeben sich oft Desintegration, Kriminalität, sozialer Abstieg, Arbeitsplatzverlust und Unfälle [48]. Vielfach werden Straftaten unter dem Einfluss von Alkohol begangen, sei es im Straßenverkehr oder Gewaltverbrechen. Bei Tötungsdelikten sind zum Tatzeitpunkt 65% der Täter alkoholisiert und 26% alkoholabhängig [67].

Studien über Krankheitskosten (human capital approaches) ergaben, dass die volkswirtschaftlichen Kosten für alkoholbedingte Krankheiten in Deutschland 2002 24,4 Mrd. € [17] betragen. Die Kosten entstehen bei Krankenhausbehandlungen, Frühberentungen, Arbeitsunfähigkeiten sowie Arbeits- und Wegeunfällen. Die Aufwendungen für Rehabilitationsmaßnahmen belaufen sich auf ca. 500 Millionen Euro jährlich [70]. 570.000 Krankenhausaufenthalte und 850.000 Arbeitsunfähigkeitsfälle werden durch Alkohol verursacht. Dabei entstehen Kosten von ca. 1,9 Milliarden € pro Jahr [3].

1.1.4 Kriterien der ICD-10

Die ICD-10 definiert sechs Kriterien [18], von denen mindestens drei für die Zeit von 12 Monaten vorliegen müssen, um eine Alkoholabhängigkeit diagnostizieren zu können:

- Starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren ('Craving')
- Verminderte Kontrollfähigkeit des Alkoholkonsums
- Körperliches Entzugssyndrom bei Verringerung oder Beenden des Alkoholkonsums
- Toleranzentwicklung
- Vernachlässigung anderer Tätigkeiten aufgrund des Alkoholkonsums
- Anhaltender Alkoholkonsum trotz des Wissens schädlicher Folgen

1.1.5 Theorie zur Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Abhängigkeit

Das Entstehen der Alkoholabhängigkeit wird einerseits beeinflusst durch psychologische Faktoren, genetische Disposition, das soziale Umfeld sowie kulturelle Einflüsse, andererseits durch die Eigenschaften des Alkohols als psychotrope Substanz.

Nach lerntheoretischen Annahmen überwiegen zu Beginn des Konsums die positiven Wirkungen des Alkohols als Verstärker für fortgesetztes Trinken. Langfristig entwickelt sich ein gestörter Selbstregulationsprozess und der Konsum wird stärker durch das Abwenden von Entzugssymptomen beeinflusst (negative Verstärkung) [68]. Hull *et al.* formulierte 1943 basierend auf dem klassischen Konditionierungsmodell von Pawlow seine Spannungs-Reduktionstheorie [38]. Der Konsum von Alkohol reduziert demnach negative Emotionen wie Angst, Stress und Traurigkeit und hat darüber einen positiven Effekt. Eine Vermehrung des Alkoholkonsums resultiert aus erwarteter Befriedigung als Stressreduktion (dämpfender Effekt des Alkohols), aus Verhaltensänderung nach Konsum (z.B. Selbstsicherheit) sowie der Anerkennung in einer Gruppe (sozialer Druck) [69].

Genetische Disposition stellt einen Faktor zur Suchtentwicklung dar [28]. 150 Gene (polygene Vererbung) für eine genetische Vulnerabilität werden diskutiert [37]. In Zwillingsstudien wurde die Erblichkeit der Alkoholkrankheit mit 48-73% bei Männern (51-65% bei Frauen) angegeben [77]. Mit 28,8% besteht ein doppelt so hohes Risiko für eine Alkoholabhängigkeit bei den Verwandten von Alkoholkranken gegenüber familiär unbelasteten Menschen [56]. Personen mit alkoholabhängigen Eltern erleben häufig eine Belastung durch frühe Animation zum Konsum, mangelnde Fürsorge der Eltern oder durch eine von Gewalt geprägte Atmosphäre (*broken home*). Die Persönlichkeitsstruktur wird als Risikofaktor bewertet und ist genetisch und durch soziale Entwicklung bestimmt [36].

Durch die weite Verbreitung und die historisch gewachsene gesellschaftliche Akzeptanz von Alkohol ist eine Bekämpfung dieses Risikofaktors für mannigfaltige Erkrankungen schwierig. Obwohl der Krankheitswert für Alkohol bekannt ist, werden Restriktionen wie

beim Tabakkonsum weder gesellschaftlich noch politisch gefördert. Insofern hat ein um Abstinenz bemühter Alkoholabhängiger, die allgemeine Einstellung zum Konsum gegen sich, was ein wesentlicher Grund für Rückfälle nach Beendigung einer Therapie ist.

1.1.6 Neuroadaptive Prozesse bei chronischem Alkoholkonsum

Chronischer Alkoholkonsum bewirkt eine veränderte Ausschüttung an Neurotransmittern ebenso wie eine Veränderung an Anzahl und Wirkung der Rezeptoren. Als Folge davon sind Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik anzusehen. Einmal etabliert bleiben neuroadaptive Veränderungen für Monate und Jahre bestehen und treten sogar nach langer Abstinenz bei erneuter Aussetzung zu Alkohol wieder auf [44].

Die neuronale Wirkung des Alkohols entsteht durch die Aktivierung des inhibitorischen GABA_A-Rezeptors und der Inhibition des exzitatorischen NMDA-Rezeptors des Glutamat-Systems. Daraus resultiert eine Ungleichheit der aktivierenden und hemmenden Signalkette [54]. Der Abbau von GABA_A-Rezeptoren und die Ausbildung von NMDA-Rezeptoren verursachen eine Toleranz gegenüber der sedierenden Wirkung des Alkohols. Zusätzlich wird das noradrenerge System herunter reguliert, so dass die gleiche Menge Alkohol einen geringeren Effekt erzielt (Toleranzentwicklung). Sobald das Gehirn an die chronische Zufuhr von Alkohol adaptiert ist und ein neues homöostatisches Gleichgewicht besteht, setzen bei Mangel an Alkohol Entzugssymptome ein, weil das neu geschaffene Gleichgewicht dadurch neuerlich gestört wird (rebound) [31]. Chronische Alkoholiker erleben als Entzugssymptome Schwitzen, Tremor, Nausea, Schwindel, Unruhe, Reizbarkeit, Dysphorie und Lichtscheu, ein verstärktes Alkoholverlangen (Craving) sowie Entzugskrampfanfälle oder ein Delir.

Eine Konsumsteigerung erklärt das Belohnungssystem des Gehirns, welches in mesolimbischen dopaminergen Strukturen, vor allem im ventralen Tegmentum und dem Nucleus Accumbens, lokalisiert ist [29,45]. Stimuliert durch Alkohol führt die Ausschüttung von Dopamin und β -Endorphin zu Wohlbefinden, was eine positive Verstärkung für fortgesetzten Alkoholkonsum ist [30]. Um diese positive Verstärkung zu löschen oder zu mindern und dadurch die Abstinenzzeiten zu erhöhen, sind längere Zeiten durchgängiger Abstinenz nötig.

1.1.7 Vergleichsstudien

In Deutschland ist die Abstinenz vom Alkohol in Rehabilitationseinrichtungen für Menschen mit einer Alkoholkrankheit das oberste Ziel. Dadurch soll das Überleben gesichert werden, schwere körperliche Folgeschäden und soziale Desintegration verhindert sowie längere Abstinenzphasen ermöglicht werden [71,82]. Entgegen des Prinzips der vollständigen Abstinenz ist in den USA auch eine Verringerung der Trinkmenge zur Vermeidung von Folgeschäden (harm reduction) ein akzeptiertes Ziel [11]. Ob bei Menschen mit

Alkoholabhängigkeit dauerhaft vermindertes Trinken möglich ist, erscheint aufgrund der klinischen Erfahrung sehr fraglich. Für die hier dargestellte Studie war deshalb Abstinenz die wesentliche Outcome-Variable. Die mittlere Dauer von Entwöhnungstherapien beträgt in Deutschland drei bis sechs Monate, in den USA hingegen nur vier Wochen [73].

Daten über die Häufigkeit von Rückfällen nach einer Therapie sind abhängig von der Stichprobe und dem Untersuchungszeitraum. Es handelt sich um selektierte Stichproben, da Patienten in der Nachbetrachtung unregelmäßig an Studien teilnehmen. Die Werte für die Placebo-Gruppen aus Studien zu Aversiv-Medikamenten können in erster Näherung Vergleichswerte über die Rückfallhäufigkeit liefern, jedoch wird dabei keine mehrmonatige stationäre Entwöhnungsbehandlung durchlaufen.

In der Metaanalyse „The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals“ (2004) von Mann, Leherter und Morgan werden 17 randomisierte kontrollierte Studien zusammengefasst, die sich mit dem Behandlungserfolg von Acamprosat hinsichtlich der Abstinenzdauer nach einer Entzugsbehandlung befassen. Als Vergleichswert für Rückfallquoten ohne Psychopharmakotherapie nach einer Entzugstherapie können die Quoten der Placebogruppe herangezogen werden. Nach 6 Monaten waren 23,4% (n=4087) und nach einem Jahr 12,6% (n=1670) abstinent. Die Abstinenz wurde als kontinuierliche Abstinenz definiert [49].

Die Studie „Project Match – Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project Match Posttreatment Drinking Outcomes“ (1996) untersuchte das Trinkverhalten als Outcome nach verschiedenen Arten von Psychotherapien. Dabei haben Patienten eine zwölfwöchige Entzugstherapie absolviert, in der entweder eine kognitive Verhaltenstherapie zur Verbesserung von Bewältigungsstrategien, eine Motivationstherapie oder eine 12-Stufen-Therapie durchgeführt wurde, die an das Programm der Anonymen Alkoholiker anlehnt. In der Nachsorge sind nach 6 Monaten ca. 50% der stationären Patienten abstinent, nach einem Jahr ca. 35% (n=774). Bei den ambulanten Patienten sind nach 6 Monaten ca. 27,5% und nach einem Jahr ca. 19% abstinent (n=952) [58].

Die Folgestudie „Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence“ (2006) der Combine Study Research Group beschäftigt sich mit der Effektivität von Anticraving-Medikamenten zur Rückfallprophylaxe mit oder ohne Psychotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt 16 Wochen ausschließlich Verhaltenstherapie. 47 (29,9%) von 157 Patienten aus der Kontrollgruppe hatten ein Jahr nach Beendigung der Verhaltenstherapie ein gutes klinisches Ergebnis, was als Abstinenz oder moderates Trinken ohne Probleme definiert wurde (bis zu 11 Drinks bei Frauen und 14 Drinks bei Männern pro Woche) [12].

Wie die genannten Studienergebnisse zeigen ist die dauerhafte Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit die Ausnahme [59] und Rückfälle sind für die Krankheit immanent [57].

Studienergebnisse über Rückfallraten während einer Entwöhnungsbehandlung liegen bisher nicht vor.

1.2 Eigenschaften von Ethylglucuronid

1.2.1 Anforderungen an einen Alkoholmarker

Einige Laborparameter haben sich zur Diagnostik der Alkoholabhängigkeit und des langfristigen Konsums bewährt, unter anderem Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT), Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT) und mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) [87]; andere Marker wie der Atemalkohol oder der Blutalkoholspiegel haben sich für den Nachweis von kurzzeitig zurückliegendem Alkoholkonsum etabliert.

In der Praxis mangelt es an sensitiven diagnostischen Möglichkeiten mit einer hohen Spezifität zur frühzeitigen Erkennung eines kürzlich zurückliegenden Rückfalls. Fraglich ist, ob bei einem Verdacht auf einen Rückfall die Kombination aus Selbstaussage, Atemalkoholtest und Therapeuteneinschätzung ausreicht. Die Verlässlichkeit von Selbstmeldung ist sehr gering und die Sensitivität von Breathalyzertests ist problematisch. Für das Setting einer Rehabilitationseinrichtung ist es sinnvoll die Diagnostik zu erweitern, da auf einer Heimfahrt von 72 Stunden ein Rückfall stattgefunden haben kann, ohne dass er durch die genannten Methoden detektiert wird.

Patienten haben oftmals die Erfahrung gemacht, dass Alkoholkonsum und Atemalkoholtests mittels eines Breathalyzers vereinbar sind, sobald der Patient lange genug vor der Kontrolle den Alkoholkonsum einstellt. Legt man den Wert für den Alkoholabbau von 0,1‰ bis 0,15‰ pro Stunde für einen Mann zugrunde, so wird ein Mann mit 1,0‰ an einem Abend um 24h am nächsten Morgen in einem Atemalkoholtest wieder negativ sein. Hieraus kann sich beim Patienten die Annahme entwickeln, dass ein kontrolliertes Trinken möglich ist. Die klinischen Erfahrungen zeigen allerdings, dass kontrolliertes Trinken vielfach mit einem folgenden kompletten Rückfall einhergeht. Um die Entwicklung zu solch einer Fehleinschätzung beim Patienten zu unterbinden, ist es wünschenswert, frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können.

Um einen einmaligen Rückfall zu bestimmen, wird ein Indikator benötigt, der ein längeres Zeitfenster als der Atemalkoholtest und der Blutalkoholspiegel umfasst. Nimmt man eine dreitägige Heimfahrt eines Patienten als Beispiel, müsste der Marker einen Rückfall bis zu 72h detektieren. Die Anforderungen an einen Laborparameter zur Bestimmung eines Rückfalls in den letzten 72 Stunden beinhalten einen mindestens so langen

Nachweiszeitraum, eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität. Eine einfache, d.h. nicht-invasive und kostengünstige Nachweismethode ist zudem wünschenswert. In der Wissenschaft werden verschiedene Biomarker als geeignet angesehen. Als solche Marker werden Ethylglucuronid (EtG) und Ethylsulfat (EtS) diskutiert [87]. EtG und EtS sollen die Lücke zwischen kurz- und langwirksamen Markern schließen [26]. Zu den intermediärwirksamen Alkoholmarkern gehören EtG, EtS, Phosphatidylethanol (PEth) und Fettsäureethylester (FAEE).



Abbildung 1.1: Nachweiszeiträume der Alkoholmarker

Das spezifische Zeitfenster des möglichen Nachweises zwischen kurz- und langfristigen Alkoholmarkern und die hohe Spezifität und Sensibilität eignen den Marker, einen Rückfall auch bis zu drei Tage nach Alkoholkonsum zu detektieren. Somit erfüllt der Alkoholmarker EtG Forderungen, die eine Alkoholentwöhnungseinrichtung an einen Marker stellt.

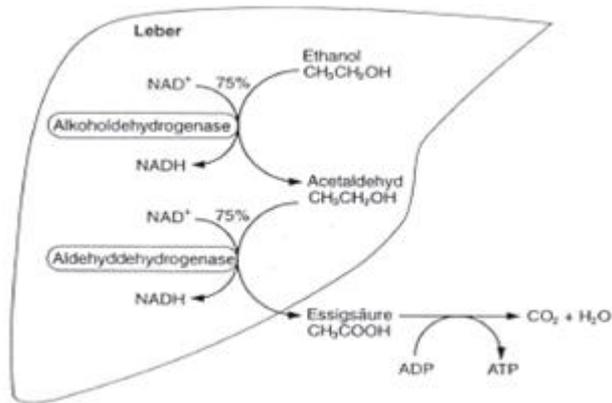
1.2.2 Grundlagen des Alkoholmetabolismus

Zum Verständnis der Entstehung von EtG und der potentiellen Nützlichkeit in der Therapiekontrolle ist eine kurze Darstellung über den Alkoholstoffwechsel vorangestellt.

Die im Körper resorbierte Alkoholmenge wird überwiegend durch das Enzym Alkoholdehydrogenase oxidiert. Über 80% werden in der Leber abgebaut, bis zu 15% in der Magenschleimhaut. Nur 2-10% des aufgenommenen Alkohols werden mit dem Urin und dem Atem eliminiert. Daraus resultiert ein positiver Atemalkohol nach vorherigem Konsum.

In den Hepatozyten bestehen drei Eliminationswege für Alkohol: die Alkoholdehydrogenase im Zytosol, das mikrosomale Ethanol oxidierende System (MEOS) im glatten endoplasmatischen Retikulum sowie die katalytische Elimination, welche in den Peroxisomen lokalisiert ist. Das Enzym Alkoholdehydrogenase wandelt Äthylalkohol in Acetaldehyd um. Anschließend wird Acetaldehyd unter Einwirkung des Enzyms Aldehyddehydrogenase in Essigsäure umgewandelt, die unter Freisetzung von ATP weiter in Kohlenstoffdioxid und Wasser abgebaut wird. Der jeweils abgespaltene Wasserstoff wird auf NAD übertragen, das zu NADH reduziert wird. Die Reoxidation von NADH stellt den limitierenden Schritt des Ethanolabbaus dar [22]. Die Oxidation über MEOS ist von der Cytochrome P450c Oxidase, Typ 2 E1 abhängig. MEOS unterliegt bei chronischem Alkoholkonsum einer Adaptation.

Abbildung 1.2: Abbau von Äthylalkohol im Körper



Quelle: bearbeitet nach Julien (1997) [41]

Die Alkoholdehydrogenase unterliegt genetischen Variationen [8]. Dies erklärt Unterschiede in der Eliminationskinetik des Ethanols. Daraus leiten sich auch Variationen in verschiedenen Bevölkerungsethnie ab [15].

Ein geringer Teil des konsumierten Alkohols wird als Konjugat im Urin ausgeschieden. Dabei wird Ethanol mittels des an Mitochondrien gebundenen Enzyms Uridindiphosphat-Glukuronyl-Transferase (UGT) mit aktivierter Glukuronsäure (Uridin-5'-diphospho- β -Glukuronsäure) zu Ethylglucuronid (EtG) konjugiert. Bei Menschen wird je nach Studie 0,02 – 0,06% [14,25] oder 0,5-1,5% [21] des Ethanols als EtG detoxifiziert. Ethylglucuronid ist ein direkter Alkoholmetabolit. EtG wird ausschließlich als Abbauprodukt aus im Körper vorhandenem Ethanol gebildet. Es ist nicht-flüchtig, wasserlöslich und lagerungsstabil [66]. Die Molekularformel von EtG ist $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_7$, das Molekulargewicht liegt bei 222 g/mol und der Schmelzpunkt liegt bei ungefähr 150°C [83].

1.2.3 Nachweis von Ethylglucuronid

Ethylglucuronid (EtG) wird nach einmaligem Konsum von 5-10g Alkohol im Urin [1,60,74,83] und im Serum [55,63] nachweisbar. Zusätzlich ist EtG in verschiedenen Körperflüssigkeiten, Geweben und Haaren detektierbar [4,39]. Erstmals wurde EtG 1953 in Kaninchen nach Alkoholinfusion nachgewiesen [43]. Die Bestimmung von EtG im menschlichen Urin nach Alkoholkonsum erfolgte 1967 [21] und der Nachweis von EtG im Serum nach Alkoholkonsum gelang 1995 [64]. EtG wurde als Rückfallmarker für Alkohol im Jahr 2000 eingeführt [86]. EtG ist abhängig von der konsumierten Alkoholmenge bis zu 80 Stunden nach Alkoholkonsum bestimmbar [85] und beweist damit die Alkoholaufnahme.

Nachgewiesen wird EtG mit der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie Methode mit Deuterium-markiertem EtG als internem Standard. Eine Regressionsanalyse von Wurst

et al. (2004) [88] mit 453 Patienten ergab, dass der EtG-Spiegel signifikant durch Alter, Geschlecht, Marihuana-Konsum, Nierenerkrankungen und Menge des aufgenommenen Alkohols im letzten Monat beeinflusst wird. Dahingegen sind Rasse, Rauchen, Body-Mass-Index, Leberzirrhose, die Dauer des chronischen Alkoholkonsums und das Gesamtkörperwasser keine Einflussfaktoren.

Der EtG-Metabolismus macht einen geringen Teil des Alkoholabbaus aus, ist jedoch im Gegensatz zu den anderen genannten Markern ein direktes Stoffwechselprodukt des Alkohols. Der zuverlässige Nachweis im Urin und die Möglichkeit der mehrtägigen stabilen Lagerung bei Raumtemperatur machen diesen Alkoholmarker attraktiv. Für eine Fragestellung in einer Rehabilitationseinrichtung reicht eine binäre Aussage über das Trinkverhalten des Patienten in den letzten 72h aus. Die nicht-invasive Probengewinnung zur Bestimmung von EtG und EtS ist vorteilhaft gegenüber anderen Methoden, da kein Arzt anwesend sein muss. Urinproben können auf verschiedenen Stationen schnell gewonnen werden, z.B. in Rehabilitationszentren, ambulanten Entzugsprogrammen und Notaufnahmen.

EtG ist sensitiver, Rückfälle trockener Alkoholiker zu detektieren als Atem-Alkohol, Urin-Alkohol, γ -GT, CDT oder MCV [86]. Wurst *et al.* haben EtG als Marker zur Bestimmung eines Rückfalls während eines Alkoholentzugsprogramms vorgeschlagen [66,84].

Ein ähnlicher Abbauweg des Alkohols ist der Abbau zu Ethylsulfat. Ethanol wird per Sulfattransferase (SULT) zu Ethylsulfat (EtS) metabolisiert und ausgeschieden [78]. Ethylsulfat (EtS) ist wie Ethylglukuronid (EtG) ein direkter Metabolit des Ethanols. Sulfotransferasen führen Konjugationsreaktionen mit Ethanol durch. Dabei wird eine Sulfonylgruppe an Ethanol geknüpft. Der Nachweiszeitraum von EtS im Urin liegt je nach Studie zwischen 36 Stunden [20,32,65] und 78 Stunden [35] nach Alkoholkonsum.

Eine parallele Bestimmung von EtG und EtS erhöht die Sensitivität für die Bestimmung eines zurückliegenden Alkoholkonsums. Beides sind direkte Alkoholabbaumetabolite, die jedoch auf verschiedenen Stoffwechselwegen entstehen. Der Spearman's Rangkorrelationskoeffizient, ein Maß für den Zusammenhang der beiden Werte, ergab in einer Studie von Wurst *et al.* eine hohe Signifikanz ($p=0.000$) [90].

1.2.4 Aktuelle Studienlage zu EtG

Vor dieser Studie wurden einige Studien mit dem Ziel durchgeführt, EtG und EtS als Biomarker zu testen und zu etablieren. Einen Vergleich verschiedener Alkoholmarker leistet eine Studie von Borucki *et al.* (2005), welche zu dem Ergebnis kommt, dass EtG und EtS im Vergleich zu den nicht-oxidativen Markern Fettsäureethylestern (FAEEs) und der Ratio aus 5-Hydroxytryptophol/5-Hydroxyindolessigsäure (5-HTOL/5-HIAA) als

Alkoholmarker die größte Zeitspanne der Nachweisbarkeit sowie die höhere Sensitivität aufweisen [7]. Daraus leiten die Autoren ab, dass EtG und EtS als Marker zur Bestimmung eines Rückfalls den anderen Markern überlegen sind.

Die größte bisher durchgeführte Studie zu EtG ist Teil der von der WHO und der International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) organisierten Studie über den Zustand und die Eigenschaften von Alkoholmarkern zum Konsum und der Abhängigkeit von Alkohol. Es wurden mehr als 5000 Urin- und Serumproben von über 1900 Probanden auf EtG untersucht. Dabei wurden neben EtG die ebenfalls neuen Alkoholmarker wie FAEEs, PEth und 5-HTOL/HIAA verglichen. Das Ergebnis dieser Studie besagt, dass die Bestimmung von direkten Alkoholmetaboliten als Alkoholmarker eine signifikante Verbesserung der Therapie in Outcome und Effektivität darstellt. Außerdem werde der Einsatz einen gesundheitlichen, sozialen und sozioökonomischen Gewinn erbringen [89].

Eine Studie von Wurst *et al.* (2003) mit psychiatrischen Patienten in einer geschlossenen Station ergab, dass Alkoholrückfälle mittels der Bestimmung von EtG zu detektieren waren, die ansonsten versteckt geblieben wären. Von 146 Proben waren 14 positiv und alle positiv getesteten Personen gaben an, im vorangegangenen Zeitraum von bis zu 60h Alkohol konsumiert zu haben. Die Studie lässt den Rückschluss zu, dass EtG als Rückfallmarker in vielen verschiedenen Einrichtungen sinnvoll ist, z.B. in Alkoholentzugskliniken oder in sicherheitssensiblen Arbeitsbereichen [86].

Von unserer Forschungsgruppe an der Universität zu Lübeck wurde dieser Studie eine weitere Studie zur Prüfung der Effektivität von EtG vorangestellt. Das Ziel der Studie von Junghanns *et al.* (2009) war, den Effekt von zusätzlichen EtG- und EtS-Bestimmungen in detoxifizierten alkoholabhängigen Patienten zu ermitteln. Die Studie ergab, dass die Anzahl der detektierten Rückfälle für die frühen Nachkontrollen signifikant höher war, sobald EtG und EtS zusätzlich bestimmt wurden. Das Ergebnis der Studie war, dass die Bestimmung von EtG und EtS die Verifizierung der Abstinenz erhöhen [42].

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Bislang gibt es keine Studien zum Ausmaß heimlicher Trinkrückfälle während einer Entwöhnungsbehandlung und deren Auswirkung auf die Fortsetzung der Therapie und auf die Abstinenzchancen im ersten Jahr nach Entlassung. Mittels systematischer Erfassung des EtG und EtS-Gehaltes im Urin von Patienten einer Entwöhnungstherapie nach einem Wochenende außerhalb der Klinik sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Die Zahl der mittels Atemalkoholmessung und mittels Befragung nach dem Wochenende ermittelten Rückfälle liegt signifikant niedriger als die Zahl der Rückfälligen, wenn man die EtG und EtS-Ergebnisse im Urin berücksichtigt.
2. Die EtG- bzw. EtS positiven Patienten beenden signifikant häufiger die Entwöhnungsbehandlung vorzeitig.
3. Die EtG- bzw. EtS-positiven Patienten haben bei den Katamnesebefragungen signifikant häufiger Rückfälle erlitten als die EtG- bzw. EtS-negativen Patienten.
4. Die behandelnden Psychotherapeuten können anhand verschiedener Aspekte des Patientenverhaltens einen Rückfall des vorlaufenden Wochenendes erkennen. Über den Vergleich mit den Etg- bzw. EtS-Daten sollen die Spezifität und Sensitivität der Therapeuteneinschätzung ermittelt werden.
5. Die nachfolgenden erhobenen Faktoren haben einen Einfluss auf die Abstinenzchancen während der Therapie:
 - Beschäftigungsstatus bei Therapieende,
 - Therapie aufgrund Auflage durch Gerichte,
 - vorausgegangener Haftaufenthalt
 - erhöhte Depressivität bei Aufnahme
 - Abstinenzzuversicht unter Therapie
6. Explorativ sollte geprüft werden, ob das in der Gesamtstudie eingesetzte Gedächtnistraining einen positiven Effekt hat auf die Rückfallrate während des stationären Aufenthaltes.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Ablauf der Studie

Die Studie wurde an der AHG Klinik Holstein in Lübeck in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und dem Institut für Klinische Chemie der Universität zu Lübeck durchgeführt. Diese vorliegende Arbeit ist ein Teil einer Gedächtnisstudie, die von Prof. Dr. med. Klaus Junghanns geleitet und vom Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung in Schleswig-Holstein, Hamburg und Mecklenburg-Vorpommern (vffr-Projekt Nr. 91) auch finanziell gefördert wurde. Die anderen Teile der Studie werden separat ausgewertet.

Die AHG Klinik Holstein ist eine Fachklinik für Störungen durch psychotrope Substanzen und besteht aus einem Bereich für Akutbehandlungen und einem medizinischen Rehabilitationsbereich. Die Fachklinik Holstein ist eine medizinische Rehabilitationseinrichtung für Patienten mit Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit und deren Komorbiditäten. Die Klinik hat 60 Betten für stationäre Entwöhnung und eine Tagesklinik, um eine ambulante Entwöhnung zu ermöglichen. Durch ein verhaltenstherapeutisches Rehabilitationskonzept soll eine langfristige Alkohol- und Medikamentenabstinenz gewährleistet werden. Im Rahmen der Entwöhnungstherapie, die für vollstationäre Patienten 16 Wochen und für tagesklinische Patienten 12 Wochen betragen soll, haben die Patienten an den üblichen Therapieoptionen in einer Rehabilitationseinrichtung teilgenommen. Anhand des diagnostizierten Störungsmodells wird in der Holstein-Klinik ein individuell adaptierter Therapieablauf entwickelt, der im Kern die psychotherapeutischen Prinzipien für die Alkoholentwöhnung einschließt: soziales Kompetenztraining, Angstbewältigungsprogramm, Depressionsbehandlung und Rückfallprävention. In der Entwöhnungsklinik sollen Krankheitseinsicht und Abstinenzstrategien entwickelt werden. Oberstes Ziel der Therapie ist die Abstinenz.

Die klinische Studie umfasst sowohl die Patienten der Tagesklinik als auch die stationären Patienten. Alle Patienten gaben nach jeder Heimfahrt mit Übernachtung bei Rückkehr unverzüglich unter Aufsicht eine Urinprobe ab, die bis zur Messung auf -25°C tiefgekühlt wurde. Ebenfalls wurde der Atemalkoholwert mit einer Pustekontrolle festgestellt und die Patienten zu einem möglichen Rückfall befragt. Die Patienten der Tagesklinik gaben nur nach einem Wochenende beziehungsweise nach einer längeren Abwesenheit als einer Nacht, zum Beispiel über Feiertage, Urinproben ab. In der Regel ist es den vollstationären Patienten nicht gestattet, in den ersten drei Wochen der Therapie eine Heimfahrt

anzutreten. Diese Maßnahme soll Therapieziele festigen helfen und so einen Rückfall in der gewohnten häuslichen Umgebung vorbeugen. Es ist erwünscht, dass das letzte Wochenende vor Entlassung in der Klinik verbracht wird.

Den Patienten war bekannt, dass bei Rückkehr in die Klinik die Abgabe einer Urinprobe obligatorisch ist und dass diese auf Metaboliten des Alkoholstoffwechsels untersucht wird. Den Patienten wurde zugesichert, dass die Ergebnisse dieser klinischen Studie keinen Einfluss auf ihre unmittelbare Therapie haben und nur als Forschungsergebnisse anonymisiert verwendet werden.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt. Es lag die informierte Einwilligung der Patienten vor, die sowohl schriftlich als auch mündlich durch ihren Bezugstherapeuten über die Zielsetzung aufgeklärt wurden.

Alle Patienten der AHG Holstein Klinik in Lübeck im Zeitraum von Juni 2007 bis August 2008 absolvierten einen mehrwöchigen Alkoholentzug. In der Regel dauert dieser Entzug 16 Wochen. Alle Patienten erfüllten die Kriterien der Alkoholabhängigkeit der DSM-IV [61]. Einige Patienten schieden vorher aus dem Programm aus, sei es aus disziplinarischen Gründen aufgrund wiederholt offener Rückfälle oder durch eine Verlegung in eine andere Einrichtung.

2.1.2 Therapeuteneinschätzung

Die Bezugstherapeuten gaben nach jeder Heimfahrt aufgrund der Patiententagebücher, Selbstaussagen und des beobachteten Verhaltens des jeweiligen Patienten nach Rückkehr aus dem außerstationären Wochenende eine Einschätzung hinsichtlich der Rückfallwahrscheinlichkeit bezüglich der abgelaufenen Heimfahrt ab. Dazu wurden zunächst in einer Pilotphase die Therapeuten gebeten, die Rückfallwahrscheinlichkeit bei Patienten nach freien Wochenenden einzuschätzen und mittels Freitext anzugeben, nach welche Kriterien sie meinen, einen Rückfall erkennen zu können. Aufgrund dieser Angaben nach vier Wochenenden wurde dann ein Rückfalleinschätzungsfragebogen entworfen, der acht Subskalen enthielt:

- Abstinenzmotivation
- Aktuelle Bereitschaft abstinenzrelevante Lebensveränderungen durchzuführen
- Emotionale Stabilität
- Stabilisierendes soziales Umfeld
- Struktur des Wochenendes
- Auffälligkeiten im Erscheinungsbild
- Verhalten nach dem Wochenende

- Am Wochenende aufgetretene Risikosituationen

Für jedes Kriterium konnten 0 bis 10 Punkte vergeben werden. In den ersten fünf Subskalen ist eine hohe Punktzahl positiv zu bewerten, in den folgenden drei Subskalen als negativ. Im Anschluss an diese Subskalen, gab der Therapeut eine allgemeine Einschätzung hinsichtlich eines Rückfalls des Patienten am Wochenende in Prozent an.

Der Therapeut gab eine Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall in Prozentpunkten an. Die Prozentangaben in Zehnerschritten reichen von 0% bis 100%. Aus den Prozentangaben wurden drei Kategorien gebildet: 0-30% (niedrige Wahrscheinlichkeit), 30-60% (mittlere Wahrscheinlichkeit bzw. unentschlossen) und 70-100% (hohe Wahrscheinlichkeit).

Der Rückfalleinschätzungsfragebogen ist im Anhang enthalten.

2.1.3 Psychologische Testverfahren

Zu Beginn und im Verlauf des Klinikaufenthalts wurden bei den Patienten psychologische Testverfahren durchgeführt.

Bei Aufnahme wurde der Schweregrad einer depressiven Symptomatik der Patienten mit dem Beck-Depressions-Inventar-II [27] anhand von Selbstaussagen ermittelt. Dazu füllten alle Patienten einen Fragebogen mit 21 Fragen aus.

Die Antworten zu den Fragen des BDI beziehen sich dabei auf die Stimmungslage der letzten Woche. Bei jeder Frage gibt es mehrere Antworten zur Auswahl. Anhand der Antworten wird ein Summenwert erstellt. Für Werte zwischen 0 und 13 Punkten wird eine minimale Depression, zwischen 14 und 19 eine milde, zwischen 20 und 28 eine mittlere und zwischen 29 und 63 eine starke Depression diagnostiziert.

Als weiterer psychologischer Test wurde mit den Patienten der Drug-Taking Confidence Questionnaire (DTCQA) [47,50] durchgeführt. Der Test wurde bei Aufnahme zur Therapie und nach sechs Wochen durchgeführt. Der Test besteht aus 50 Selbstauskünften des Patienten, um situationsspezifische Bewältigungsstrategien bezüglich Risikosituationen für einen Alkoholrückfall zu beurteilen (Coping-Strategien). Patienten berichten auf einer 6-Punkte Skala, wie zuversichtlich sie sind, in einer Risikosituation einen Rückfall vermeiden zu können (0=nicht zuversichtlich, 100=sehr zuversichtlich).

2.1.4 Gedächtnisstudie

Im Rahmen der Entwöhnungsbehandlung wurde von der Forschungsgruppe als weitere therapeutische Komponente eine Gedächtnisstudie durchgeführt. Dabei wurden die Patienten in einem festgelegten Modus gängigen Gedächtnistests unterzogen. Die verwendeten Verfahren sind VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest), WMS-R (Wechsler Gedächtnistest – revidierte Fassung mit deutscher Adaptation), STROOP (Farb-

Interferenz-Test), TMT (Trial-Making-Test) und RAVEN (allgemeine Intelligenz). Durch diese Tests werden verschiedene Gedächtnisleistungen erfasst, unter anderem Kurz- und Langzeitgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und das Adaptationsverhalten an psychischem Stress. Nach zwei, sechs und zehn Wochen wurden die Patienten erneut getestet. Die Testverfahren wurden standardisiert durchgeführt. Die Ergebnisse der Gedächtnisstudie werden in einer weiteren Arbeit ausgewertet.

2.1.5 Gedächtnistraining

Die vorliegende Studie über die Bestimmung der Rückfälligkeit auf Heimfahrten durch den Nachweis von EtG und EtS erfolgte im Rahmen einer Kohortenstudie, in der eine Kohorte ohne Training mit einer Kohorte, die ein zusätzliches Gedächtnistraining erhielt, hinsichtlich der Verbesserung von Testleistungen und ihres Rückfallverhaltens untersucht wurde (Memo-Studie).

An der Memo-Studie nahmen insgesamt 274 Patienten teil, die auch an der Studie der Alkoholrückfälligkeit teilnahmen. Von den Patienten bilden 65 Patienten die Kontrollgruppe ohne Training, 85 Patienten machen die Experimentalgruppe mit voller Anzahl an Trainingssitzungen aus und 61 Patienten sind in der Übergangsphase in die Entwöhnungstherapie eingetreten und haben daher nicht an der vollen Anzahl an Trainingssitzungen teilnehmen können. 63 Patienten wurden ausgeschlossen; ein Teil davon vor Beginn des Gedächtnistrainings, andere Patienten aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Die Patienten der Experimentalgruppe haben sechs bis neun Gedächtnistrainingssitzungen durchlaufen.

Alle Patientengruppen nahmen gleichermaßen an der vorliegenden Studie zur Bestimmung der Rückfälligkeit während einer Entwöhnungstherapie teil.

2.1.6 Katamnese

Jeder der 297 an dieser Studie beteiligten Patienten wurde in die Katamnese aufgenommen und während des Klinikaufenthalts darüber informiert, dass er sowohl auf postalischem als auch per Telefon nachbefragt wird. Es erfolgte eine Einweisung, wie der Katamnesebogen auszufüllen ist.

Für jedes Quartal bekommt der Patient einen individuell abgestimmten Kalender, auf dem die jeweilige Trinkmenge für jeden Tag einzutragen ist. Für jedes Quartal wird gesondert die Rückfälligkeit beurteilt. Ein Alkoholrückfall besteht bei einem mindestens einmaligen Konsum von Alkohol im jeweiligen Quartal. Nach dem zweiten Quartal und nach Abschluss des Katamnesejahres wurden die Patienten zusätzlich telefonisch befragt. Falls die Patienten den Katamnesebogen für das jeweilige Quartal nicht zurückgesandt hatten, wurden die Patienten sowohl schriftlich als auch telefonisch dazu aufgefordert. Patienten,

die nicht antworteten bzw. nicht erreichbar waren, wurden als rückfällig eingestuft. Die Möglichkeit einer nochmaligen EtG-Bestimmung in der Katamnesephase bestand nicht. Die Auswertung der 1-Jahres Katamnese beruht also auf den Selbstaussagen der Patienten.

2.1.7 Das Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Alle in die Studie integrierten Patienten haben eine Alkoholabhängigkeit F10.2 nach den Kriterien der ICD-10. Das Patientenkollektiv umfasst die stationären und tagesklinischen Patienten der AHG Klinik Holstein in Lübeck im Zeitraum Juni 2007 bis August 2008. Insgesamt wurden 297 Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach einer Heimfahrt mit Übernachtung haben die Patienten jeweils Urinproben abgegeben. Die Gesamtzahl der Proben verteilt auf die 297 Patienten beträgt 1757. In diesen Proben wurde nach Entlassung der Patienten aus der Rehabilitationseinrichtung EtG und EtS bestimmt. Alle Patienten, die eine Heimfahrt mit Übernachtung hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren eine alleinige Medikamentenabhängigkeit wie z.B. Benzodiazepinabhängigkeit. Die Patienten nahmen keine Arzneistoffe, die die Alkoholentwöhnung unterstützen sollen wie Acamprosat, Disulfiram oder Naltrexon. Naltrexon ist in Deutschland nur für den Gebrauch beim Opiatentzug zugelassen, in den USA wird es jedoch auch für den Alkoholentzug genutzt.

Da für einige Variablen nicht von allen Patienten adäquate Angaben zu erhalten waren, fehlen die entsprechenden Daten. In der statistischen Auswertung wurden die Fälle mit fehlenden Daten nicht berücksichtigt, d.h. sie wurden von der Analyse der entsprechenden Parameter ausgeschlossen.

2.1.8 Stichprobenbeschreibung

Von den 297 Patienten waren 49 weiblich (16,5%) und 248 männlich (83,5%). Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 21 und 67 Jahren ($M=43,0$ Jahre, $SD\pm 9,8$). Alle Patienten waren der deutschen Sprache mächtig.

284 Patienten machten Angaben zu ihrem Schulabschluss (Abbildung 2.1). Der überwiegende Teil der Patienten hatte einen Hauptschulabschluss erreicht (58,5%), 23,2% der Patienten hatten einen Realschulabschluss und 11,6% der Patienten hatten gar keinen Schulabschluss erreicht. 6,7% der Patienten hatten einen Gymnasialabschluss oder ein Hochschulstudium abgeschlossen. Der Chi-Quadrat-Test ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Schulabschluss zwischen den Geschlechtern ($p=.222$).

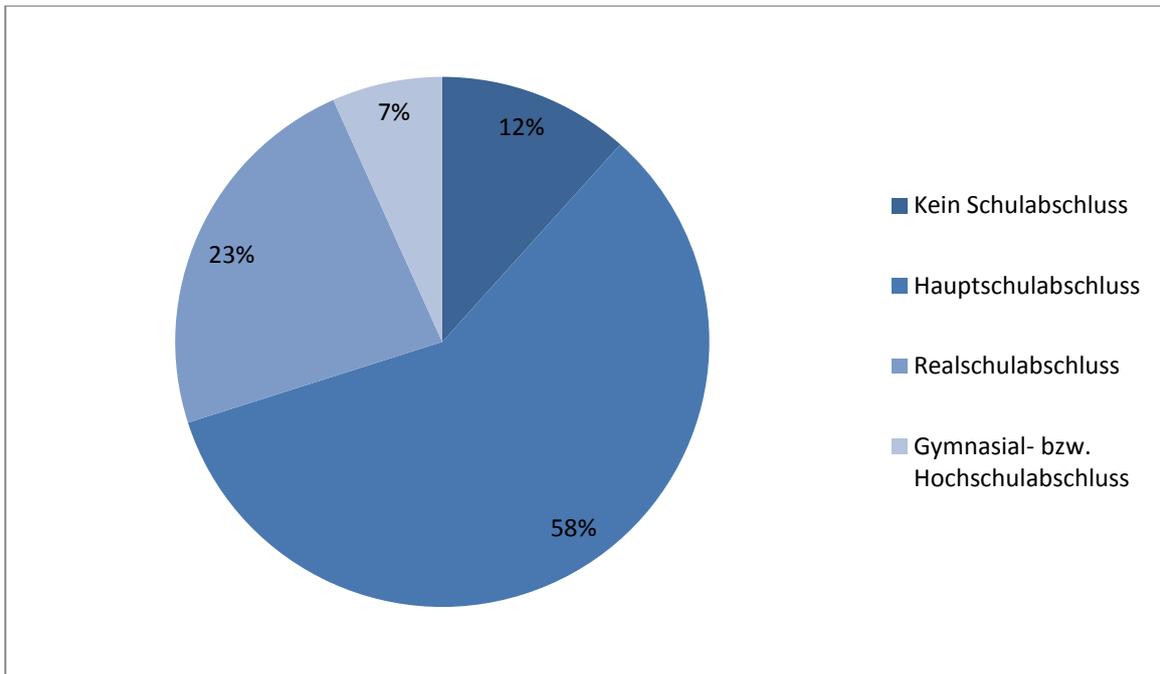


Abbildung 2.1: Schulabschluss des Patientenkollektivs (n=284)

Hinsichtlich der familiären Belastung gab es statistisch gesehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

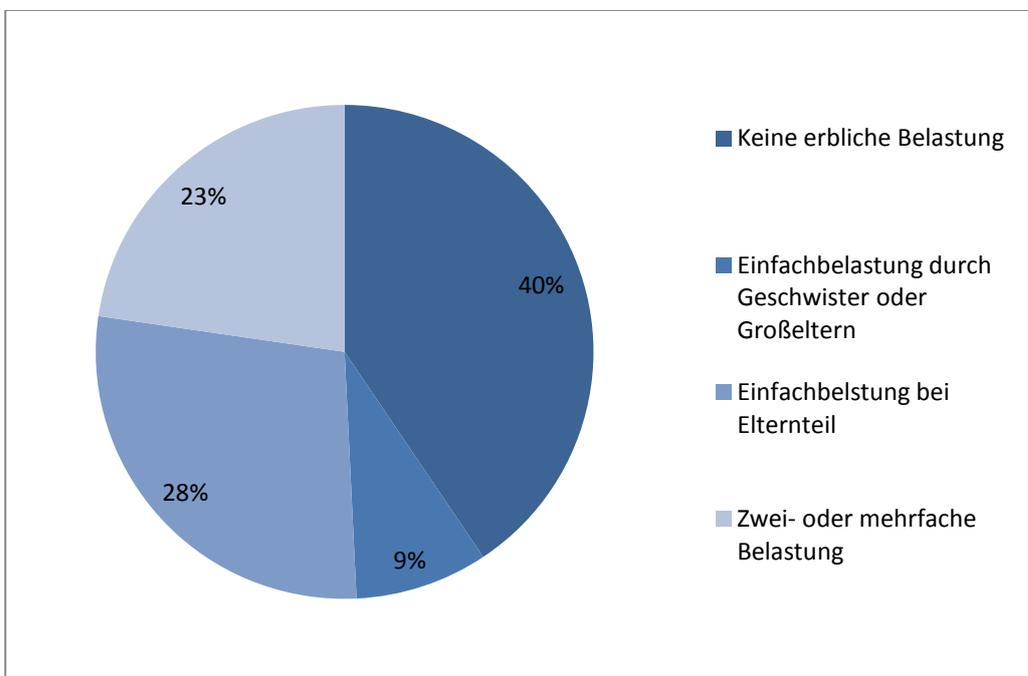


Abbildung 2.2: Familiäre Vorbelastung des Patientenkollektivs (n=283)

Die Abbildung 2.2 zeigt die Zugehörigkeit zu den gebildeten Kategorien. Keine erbliche Belastung, d.h. keine Person in der nahen Blutsverwandtschaft litt unter einer Alkoholabhängigkeit, lag bei 113 von n=290 Patienten vor (39,9%). Dagegen lag eine Einfachbelastung durch Geschwister oder Großeltern bei 8,5% der Patienten vor, eine

Einfachbelastung durch ein Elternteil lag bei 27,6% vor. Eine höhere familiäre Belastung, d.h. eine zwei- oder mehrfache Alkoholkrankheit in der Familie lag bei 22,3% der Patienten vor.

Der Familienstand bei Therapieende war bei allen 297 Patienten bekannt (Abbildung 2.3). Davon waren 13,5% verheiratet, 8,8% verheiratet, allerdings getrennt lebend, 21,2% geschieden, 31,0% ledig und 3,7% verwitwet. Die übrigen Patienten lebten in Beziehungen oder der Familienstand war unbekannt.

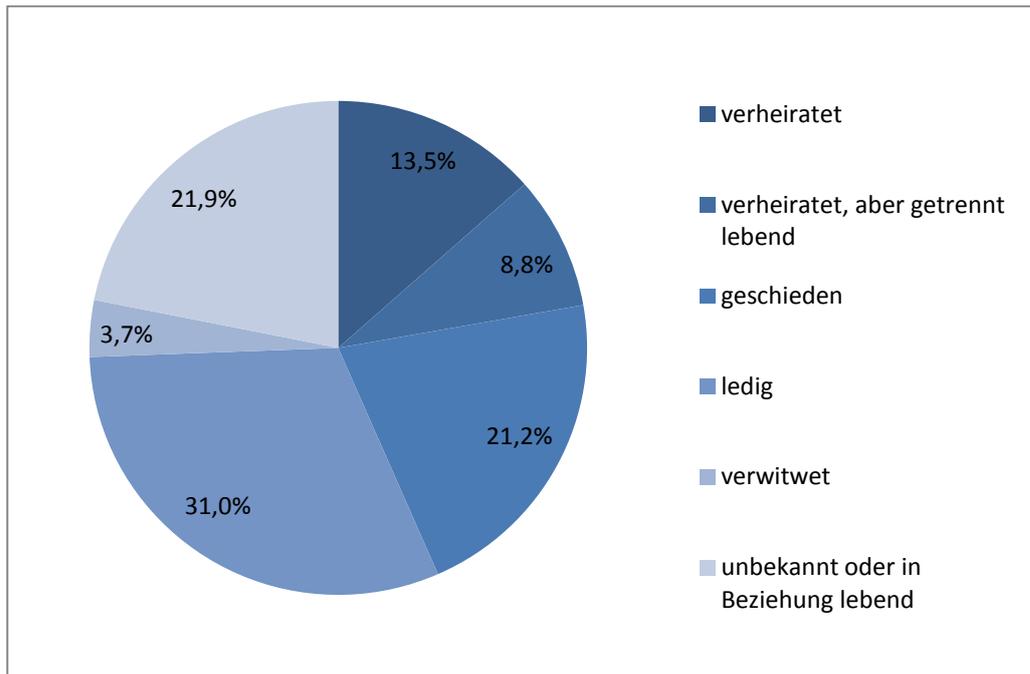


Abbildung 2.3: Familienstand bei Therapieende (n=297)

Ein weiterer zu betrachtender Sozialparameter der Studienpopulation ist das Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende. Bei Ende der Entwöhnung lagen bei 290 Patienten Angaben über das Beschäftigungsverhältnis vor. In einem Arbeitsverhältnis standen 71 (24,5%) Patienten. Darunter waren 14 Frauen (29,8%) und 57 Männer (23,5%). Arbeitslos waren dagegen 193 (164 Männer und 29 Frauen), das entspricht einem Anteil von 66,6% (67,5% der Männer, 61,7% der Frauen). Die übrigen Patienten waren überwiegend Rentner sowie 1 Student und Patienten mit einem unbekanntem Status.

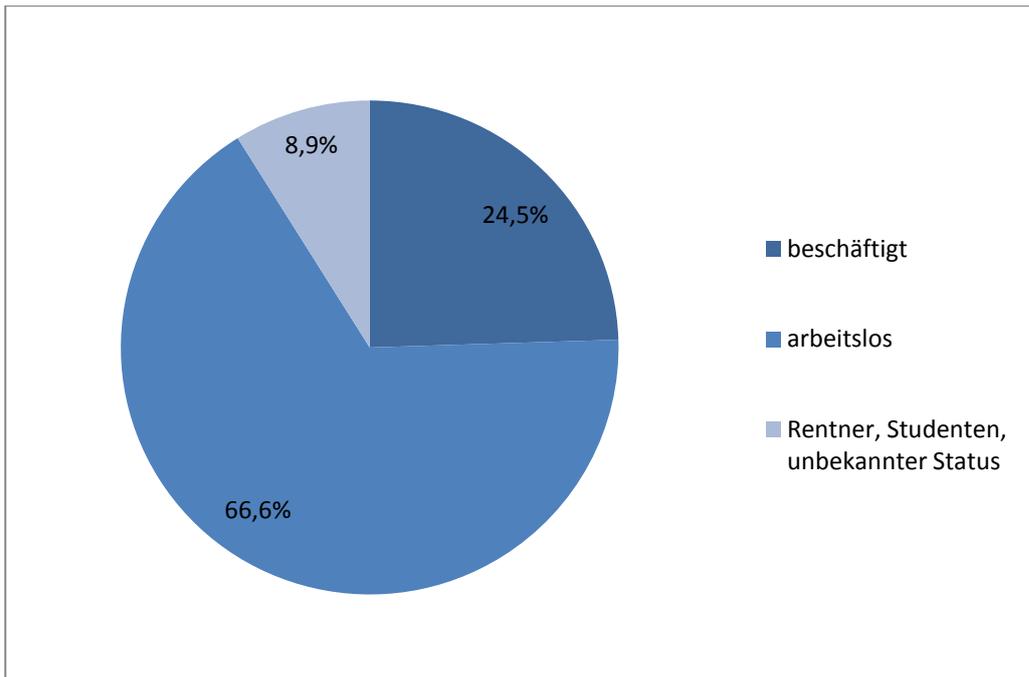


Abbildung 2.4: Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende (n=297)

Vor der Aufnahme in die Rehabilitationseinrichtung waren von 261 Patienten 26 Männer (10,8%) und eine Frau (2,1%) im geschlossenen Strafvollzug. Eine Therapie als Auflage durch die Justizorgane führten von 274 Patienten 14 Männer (4,8%) und 2 Frauen (0,7%) durch.

In der Stichprobe (n=287) waren 189 Raucher (65,9%), unter den Männern (n=240) waren 164 Raucher (68,3%), bei den Frauen (n=47) waren es 25 (53,2%). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab einen signifikant höheren Raucheranteil unter den Männern ($X^2 = 4.007$; $p=0.045$).

2.2 Methoden

2.2.1 Bestimmung der Ethylglucuronid- und Ethylsulfatkonzentration im Urin

Mehrere verschiedene Methoden zur Bestimmung von EtG und EtS wurden entwickelt. Unter anderem die Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) [61], die Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS, HPLC-MS) [74] und LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie) [85]. Die Bestimmung der Konzentration an Ethylglucuronid (EtG) und Ethylsulfat (EtS) im Urin wurde im Institut für Klinische Chemie der Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Der Ablauf der Messungen wurde mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) durchgeführt und orientiert sich mit geringfügigen Abweichungen an einer kürzlich veröffentlichten Methode von Helander *et al.* [33]. Diese Methode ist abgeleitet von Stephanson *et al.* [74].

Zur quantitativen Bestimmung von EtG und EtS müssen die Urinproben vorbereitet werden. Zuerst werden die Urinproben bei Raumtemperatur aufgetaut, nachdem sie zuvor bei -25°C tiefgefroren waren und so haltbar gemacht worden sind. Die Urinproben wurden mittels direkter negativer Elektrospray-Ionisation (ESI) aufbereitet und EtG und EtS wurden in der LC-MS bestimmt. Bei dem Ionisationsverfahren (ESI) werden die zu analysierenden Stoffe bei Atmosphärendruck aus einer LC-Kapillare (ca. $0,1\text{mm } \varnothing$) in ein elektrisches Feld gebracht. An der Kapillarspitze und an der Gegenelektrode angelegte Spannung sorgt für eine Übertragung von Ladungen auf Tröpfchen, welche dann rasch verdampfen und das ionisierte Molekül der Probesubstanz verbleibt. Die entstandenen geladenen Moleküle gelangen durch eine Öffnung in das Massenspektrometer. Die Moleküle mit unterschiedlichen Ladungen können im Massenspektrometer nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Quotienten aufgetrennt werden. Für die massenspektrometrische Analyse komplexer Gemische ist eine Auftrennung in die Einzelkomponenten notwendig, um einer Überlagerung der Spektren der einzelnen Moleküle zu entgehen.

Zur Bestimmung von EtG und EtS wurde das Massenspektrometer 500-MS Ion Trap, das zweiteilige ProStar solvent delivery system und ein 410 Autosampler benutzt (alle Geräte von Varian, Darmstadt). Das Substanzgemisch befindet sich in der flüssigen Phase und als stabile Phase dient eine Hypercarb 5μ Säule ($100 \times 2,1\text{ mm}$) ausgestattet mit einem $10 \times 2,1\text{mm}$ Schutznetz (Thermo Fisher, Dreieich), die auf 25°C temperiert wurde. Die mobile Phase (25mmol/L Ameisensäure mit 5% Acetonitril) wurde als konstante Mischung mit einer Flussrate von $200\mu\text{L/min}$ hinzugefügt. Nach dem Zentrifugieren wurden die Urinproben im Verhältnis 1 zu 9 mit einem selbst produzierten Gemisch versetzt. Dieses Gemisch besteht aus penta-deuteriertem EtG (D5-EtG, Medichem, Steinenbronn) und penta-deuteriertem EtS (D5-EtS, Lipomed, Bad Säckingen) als internem Standard. Anschließend wird ein Anteil von $10\mu\text{L}$ in das LC-MS injiziert. Aus dem Gemisch aus Lösungsmitteln und gelösten Substanzen (Eluat) werden nun durch das Ion-Netz im Massenspektrometer die pseudo-molekularen Ionen von EtG (m/z 221), D5-EtG (m/z 226), EtS (m/z 125) und D5-EtS (m/z 130) bestimmt. Die Kalibrierungsstandards (EtG, Medichem; EtS, Lipomed) wurden in Reinurin gelöst und wie unbekannte Proben gemessen. Das Quantifizierungslimit für diese Methode lag in dieser Studie bei $0,4\text{mg/L}$. Die Beschreibung des Bestimmungsvorgangs von EtG und EtS ist an Junghanns *et al.* [42] angelehnt. Die Bestimmungsgrenze dieser Methode liegt bei ca. $0,1\text{mg/L}$, für klinische Zwecke wird in der Regel jedoch ein höheres cut-off Limit von $0,5\text{mg/L}$ EtG ($2,2\mu\text{mol/L}$) verwendet [6], welches auch hier benutzt wurde. Die Bestimmung von EtS wird bei einem Limit der Bestimmung von $0,1\text{mg/L}$ als Bestätigungstest für eine positive Probe angewandt.

2.2.2 Statistische Analyse

Es wurden die absoluten Zahlen und die prozentuale Verteilung errechnet. Die Prozentzahlen wurden gerundet, so dass die Gesamtsumme der Zahlen in einigen Fällen nicht 100 entspricht. Deskriptive Statistiken wurden für alle Variablen ausgewertet und haben Mittelwerte, Mediane, Standardabweichung und Standardfehler. Der Signifikanzwert $p \leq 0.05$ wurde als Schwelle für das Signifikanzniveau gewählt. Die maximal zulässige Wahrscheinlichkeit für das irrtümliche Ablehnen einer eigentlich richtigen Hypothese liegt damit bei 5%. Für den Vergleich unterschiedlicher Kollektive wurde der χ^2 -Quadrat Test nach Pearson und bei kleiner Feldbelegung der Fisher's-Exact-Test herangezogen. Dabei wurde ausgenutzt, dass der exakte Test nach Fisher robuster gegenüber fehlenden Zahlen ist. Zusätzlich wurde der T-Test durchgeführt. Univariate Varianzanalysen mittels one way ANOVA wurden durchgeführt, um die Varianz zwischen den verschiedenen gebildeten Gruppen zu ermitteln. Zur Ermittlung von Signifikanzen hinsichtlich verschiedener Merkmale zur Einschätzung der Rückfälligkeit durch die Therapeuten wurde eine Multivarianzanalyse mittels logistischer Regression durchgeführt.

2.2.3 Verwendete Software

Die Daten wurden in Microsoft Excel 2004 (Version 11.0) gesammelt, gruppiert und bearbeitet. Anschließend wurden die Daten von Microsoft Excel in SPSS exportiert. Die Daten wurden mit "Statistical Package for the Social Sciences" Version 16.0 (SPSS, Chicago, IL) analysiert. Bei allen Tests wurde das Niveau für die beiderseitige Signifikanzprüfung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Rückfälle während der Therapie

3.1.1 Rückfälle des gesamten Kollektivs

An der vorliegenden Studie nahm ein Patientenkollektiv teil, das sich aus 297 Patienten zusammensetzt, die im Zeitraum Juni 2007 bis August 2008 nach Wochenenden und sonstigen Heimfahrten 1757 Urinproben abgegeben haben.

Bei der Darstellung der Ergebnisse wird auf signifikante Unterschiede und deutliche Gemeinsamkeiten in den gruppierten Kollektiven unter dem Gesamtkollektiv der Patienten hingewiesen.

Von den 1757 untersuchten Urinproben sind bei der EtG-Bestimmung 1471 (83,7%) negativ und 286 (16,3%) positiv. 22 Proben waren allein im EtG positiv, 2 Proben allein im EtS. Wie in der Einleitung beschrieben handelt es sich um zwei direkte Alkoholabbaumetabolite, so dass in dieser Studie alle Proben mit parallelen als auch mit einzelnen auffälligen Werten in der EtG- und EtS-Bestimmung als positiv gelten. Zur Vereinfachung wird im Folgenden von EtG gesprochen, wenn es richtiger EtG und EtS heißen sollte. Je nach Anzahl der Heimfahrten gaben die Patienten unterschiedlich viele Proben ab.

EtG-Status	Männlich	Weiblich	Summe
Negativ	152 (61,3%)	32 (65,3%)	184 (62,0%)
Positiv	96 (38,7%)	17 (34,7%)	113 (38,0%)
Summe	248 (100%)	49 (100%)	297 (100%)

Tabelle 3.1: Rückfälle der Patienten (detektiert mit EtG-Methode)

Die Tabelle 3.1 zeigt die EtG-Ergebnisse gegliedert nach positiven und negativen Befunden abhängig vom Geschlecht. Der Anteil der Patienten, die in durch die EtG-Bestimmung als rückfällig bestimmt wurden, liegt bei den männlichen Patienten bei 38,7% und bei den weiblichen Patientinnen bei 34,7%. Es zeigt sich im Chi-Quadrat Test nach Pearson keine Signifikanz hinsichtlich der Rückfälligkeit beim Geschlecht ($\chi^2 = 0.280$; $p = 0.597$), so dass die weitere Auswertung der EtG-Daten unabhängig vom Geschlecht erfolgen konnte.

Anzahl der Rückfälle	Anzahl der Patienten
0	184 (62,0%)
1-2	73 (24,5%)
3-5	31 (10,4%)
6-11	9 (3,0%)

Tabelle 3.2: Anzahl der Rückfälle nach Heimfahrten je Patient

In Tabelle 3.2 ist die Anzahl der mit der EtG-Bestimmung nachweisbaren Rückfälle patientenbezogen angegeben. Bei 62% der Patienten konnte mit dieser Methode kein Rückfall festgestellt werden. 40 Patienten hatten während der Alkoholentwöhnungsbehandlung jedoch 3 oder mehr Rückfälle (13,4%).

3.1.2 Wochenübersicht

In der Tabelle 3.3 ist der Zeitpunkt angegeben, an dem positive Proben, d.h. solche mit erhöhten EtG-Werten bei den vollstationären Patienten aufgefallen sind. Dabei ist zu beachten, dass die Therapie der vollstationären Patienten in der Regel 16 Wochen dauerte und Wochenendurlaub in der Regel ab der dritten Therapiewoche möglich war.

Woche	Patientenzahl	EtG neg.	EtG neg. in %	EtG pos.	EtG pos. in %
3	113	90	79,6%	23	20,4%
4	113	90	79,6%	23	20,4%
5	123	102	82,9%	21	17,1%
6	124	99	79,8%	25	20,2%
7	105	87	82,9%	18	17,1%
8	126	101	80,2%	25	19,8%
9	96	84	87,5%	12	12,5%
10	124	104	83,9%	20	16,1%
11	104	87	83,7%	17	16,3%
12	92	80	87,0%	12	13,0%
13	94	80	85,1%	14	14,9%
14	80	69	86,3%	11	13,8%
15	37	32	86,5%	5	13,5%

Tabelle 3.3: Positive Proben bei vollstationären Patienten nach Therapiewoche

40 Heimfahrten von vollstationären Patienten entfielen auf den Zeitraum vor der dritten oder nach der fünfzehnten Therapiewoche. Von diesen Heimfahrten waren 21 positiv (52,5%).

Wie aus der Tabelle 3.3 zu ersehen ist, ergab sich eine tendenzielle Häufung der Rückfälle bei den vollstationären Patienten zu Beginn der Therapie. Die Rückfallraten nach der 8. Woche sind etwas geringer.

251 vollstationäre Patienten nahmen an der Studie teil, von denen 99 (39,4%) in der EtG-Bestimmung positiv getestet wurden.

Die folgende Tabelle 3.4 zeigt die Verteilung der positiven Proben bei den tagesklinischen Patienten in den verschiedenen Therapiewochen. Heimfahrt in der Woche 0 bedeutet, dass Patienten der Tagesklinik unter der Woche aufgenommen wurden und der Beginn der Gedächtnisstudie, die ausschlaggebend für die Zählweise war, erst in der nächsten Woche lag.

Woche	Patientenzahl	EtG neg.	EtG neg. in %	EtG pos.	EtG pos. in %
0	31	28	90,3%	3	9,7%
1	34	30	88,2%	4	11,8%
2	30	27	90,0%	3	10,0%
3	31	28	90,3%	3	9,7%
4	31	26	83,9%	5	16,1%
5	29	26	89,7%	3	10,3%
6	28	25	89,3%	3	10,7%
7	31	27	87,1%	4	12,9%
8	20	17	85,0%	3	15,0%
9	19	15	78,9%	4	21,1%
10	17	16	94,1%	1	5,9%
11	17	14	82,4%	3	17,6%

Tabelle 3.4: Positive Proben bei tagesklinischen Patienten nach Therapiewoche

Insgesamt 34 Heimfahrten von tagesklinischen Patienten fanden nach der elften Therapiewoche statt, davon waren 6 Heimfahrten positiv getestet worden (17,6%).

Wie aus Tabelle 3.4 zu ersehen ist, ergab sich keine eindeutige Häufung der Rückfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt der Therapie bei den tagesklinischen Patienten.

46 tagesklinische Patienten nahmen an der Studie teil, von denen 14 (30,4%) in der EtG-Bestimmung positiv getestet wurden.

Der Unterschied in der Rückfälligkeit zwischen den vollstationären und den tagesklinischen Patienten ist statistisch nicht signifikant ($X^2 = 1.34$; $p = 0.161$).

3.2 Vergleich der Bestimmungsmethoden zu einem Alkoholrückfall

Um die Wertigkeit der EtG-Methode zur Bestimmung von Rückfällen abschätzen zu können, werden im Folgenden die Ergebnisse der verschiedenen Erkennungsmethoden für einen Rückfall verglichen.

3.2.1 Atemalkoholtest (AAK)

Eine messbare Atemalkoholkonzentration wurde in 14 Fällen nach Rückkehr aus dem Wochenende bestimmt. 13 Patienten gaben einen Alkoholrückfall bei der Selbstaussage an. Nur 1 Rückfall wurde ausschließlich mit Hilfe der AAK Bestimmung festgestellt; dabei wurde die Selbstaussage über einen Rückfall verneint. In 11 dieser Fälle zeigte auch das EtG einen Rückfall an.

3.2.2 Angabe eines Rückfalls durch den Patienten

Patienten gaben in 18 Fällen einen Rückfall auf einer Heimfahrt an. In 13 Fällen war auch die AAK-Bestimmung auffällig und in 14 Fällen die EtG-Bestimmung positiv.

Insgesamt konnten mit Hilfe des AAK-Bestimmung und der Selbstaussage 19 Rückfälle (entspricht 1,1% aller Heimfahrten) erkannt werden. Davon wurden 5 nicht mittels der EtG-Bestimmung erfasst.

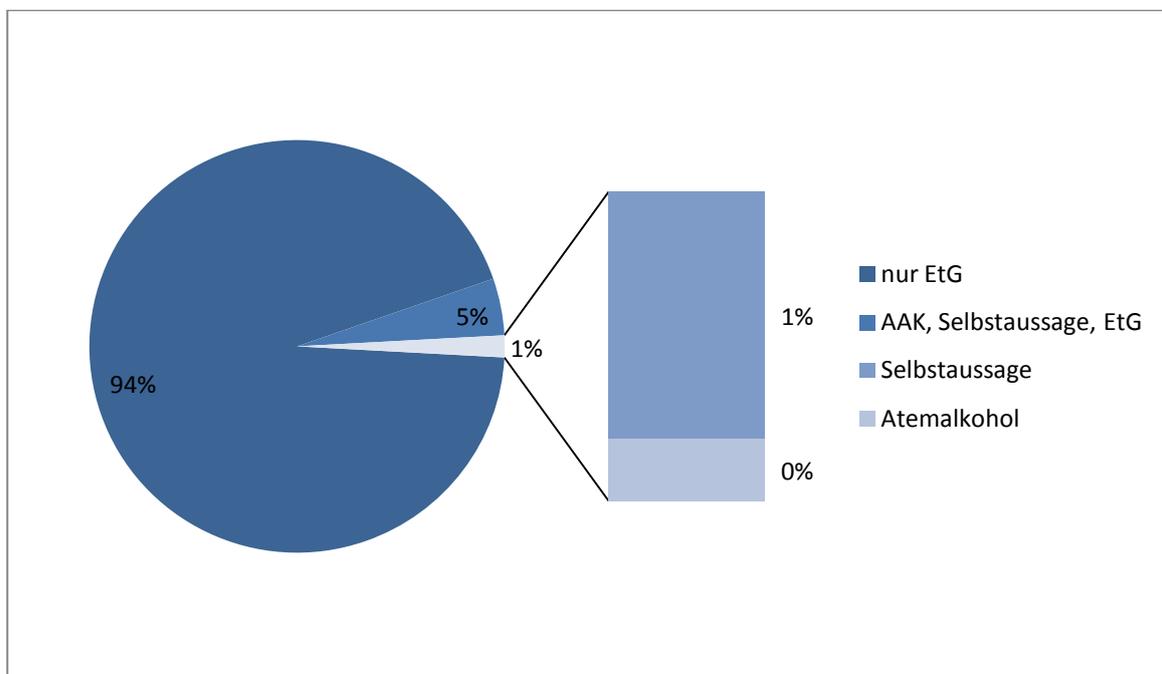


Abbildung 3.1: Nachweis der Rückfälle nach Methode

Die Abbildung 3.1 zeigt die Anteile der verschiedenen Nachweismethoden an allen nachgewiesenen Rückfällen. Bei einer Gesamtzahl von N=1757 Proben wies am

häufigsten der Nachweis von EtG auf einen Rückfall hin (N=286 (16,3%)). In 5 Fällen hat die EtG-Bestimmung den Nachweis eines Alkoholrückfalls nicht erbracht, sondern ein positiver Atemalkoholtest (1 Fall) oder die Selbstangabe des Patienten (4 Fälle). Mit den zur Verfügung stehenden Methoden wurden also nach Heimfahrten 291 Rückfälle detektiert (16,6%). In 5 Fällen (0,3%) wurde ein Rückfall nur durch positive AAK oder durch die Selbstangabe eines Rückfalls festgestellt und nicht durch die EtG-Bestimmung detektiert. Mit der EtG-Methode konnten 286 Fälle erfasst werden, d.h. 98,3% aller Rückfälle wurde mittels dieser Methode ermittelt. Mit den klassischen Nachweisverfahren Bestimmung der Atemalkoholkonzentration mittels Breathalyzertests und Selbstauskunft über einen Rückfall wurden nur 19 von 291 Rückfällen (6,5%) erkannt. Der Vergleich der unterschiedlichen Detektionsmethoden eines Rückfalls zeigt eine deutlich höhere Anzahl aufgedeckter Rückfälle in der chemischen Nachweismethode mittels EtG und EtS (286 detektierte Rückfälle) als in den herkömmlich angewendeten Methoden Atemalkoholtest und Selbstangabe des Patienten über einen Rückfall (18 detektierte Rückfälle).

3.3 Art der Entlassung

281 Patienten hatten bei Abschluss der Datenerhebung die Therapie beendet (Tabelle 3.5), 16 Patienten waren zum Abschluss der Datenerhebung noch in stationärer Therapie.

Art der Entlassung	Anzahl	EtG positiv	EtG pos. %	RF offen während Therapie	RF offen während Therapie %	RF offen und EtG-positiv	RF offen und EtG pos. %
regulär	222	69	31,1%	35	15,1%	23	9,9%
Vorzeitig auf ärztliche Veranlassung	29	16	55,2%	18	90,0%	11	55,0%
Vorzeitig ohne ärztliche Einverständnis	30	18	60,0%	16	53,3%	7	23,3%

Tabelle 3.5: Art der Entlassung aus der Therapie und Rückfälligkeit

Die Skalenbezeichnung *RF offen während der Therapie* setzt sich aus Rückfällen zusammen, die in der Therapieeinrichtung aufgefallen sind. Es handelt sich hierbei nicht um die Rückfälle auf Heimfahrten, die mittels EtG-Bestimmung, Selbstaussage oder Atemalkohol nachgewiesen wurden. Die Anzahl der Patienten, die sowohl offen rückfällig wurden als auch eine positive EtG-Probe haben, zeigt die Spalte *RF offen und EtG-positiv*. Die prozentualen Angaben sind der Anteil der Patienten an der Gesamtzahl, der auf jene Weise entlassenen Patienten. Ein offener Rückfall wurde nicht zwangsläufig mit einer EtG-

Bestimmung kombiniert, da offene Rückfälle häufig auch unter der Woche bekannt wurden und die Urinabgabe zur EtG-Bestimmung nur nach Heimfahrten am Wochenende durchgeführt wurde.

Vollstationäre Patienten haben die Entwöhnungstherapie regulär abgeschlossen, wenn sie in der Regel 16 Wochen Therapie absolviert haben und an allen Therapiemodulen teilgenommen haben, bei tagesklinischen Patienten waren es 12 Wochen Therapie. Von den Patienten (n=222), die regulär die Therapie abgeschlossen haben, waren auf den Heimfahrten 69 rückfällig (31,1%). Bei den Patienten, die vorzeitig auf ärztliche Veranlassung, d.h. nach mehrmaligen Rückfällen oder aus disziplinarischen Gründen entlassen wurden, war der Anteil der EtG-positiven Patienten mit 55,2% größer. Bei den Patienten, die die Therapie ohne ärztliches Einverständnis beendet haben, d.h. aus Eigeninitiative abgebrochen haben, waren 60,0% vorher auf Heimfahrten positiv auf EtG getestet worden.

Patienten, die die Therapie vorzeitig beendeten (auf ärztliche Veranlassung oder ohne ärztliches Einverständnis), waren statistisch signifikant häufiger rückfällig auf Heimfahrten als die Patienten, die die Therapie regulär abschlossen ($X^2 = 14.3$; $p=0.001$).

Patienten mit einem vorzeitigem Therapieabbruch waren zusätzlich statistisch signifikant häufiger offen in der Therapie rückfällig, als Patienten, die die Therapie regulär beendeten ($X^2 = 76.8$; $p=0.001$).

3.3.1 Art der Entlassung und Katamnese

Die Tabelle 3.6 zeigt die Katamneseergebnisse der Patienten ein Jahr nach Abschluss der Therapie je nach Art der Entlassung aus der stationären Behandlung.

Art der Entlassung	Anzahl	EtG-positiv	Katamnese abstinent	Katamnese abstinent und EtG-positiv
regulär	222	69	64	6
Vorzeitig auf ärztliche Veranlassung	29	16	2	0
Vorzeitig ohne ärztliches Einverständnis	30	18	2	0

Tabelle 3.6: Art der Entlassung und Katamnese-Abschluss

Von den Patienten, die die Therapie regulär beendet haben oder in eine andere Therapieeinrichtung verlegt wurden, sind nach Selbstaussage 64 von 222 (28,8%) nach einem Jahr abstinent gewesen. Von diesen Patienten sind 6 Patienten positiv auf einer Heimfahrt getestet worden. 59 Patienten haben die Therapie nicht regulär beendet, d.h. sie haben die Therapie selbst abgebrochen oder haben auf ärztliche Veranlassung die Therapie aus disziplinarischen oder therapieschädigendem Verhalten beenden müssen. Von diesen Patienten geben vier Patienten (6,7%) völlige Abstinenz in der einjährigen Nachbefragung an. Diese vier Patienten sind in den EtG-Proben nicht auffällig gewesen. Patienten, die die Therapie vorzeitig beendeten, wurden im Katamnesezeitraum signifikant häufiger rückfällig als Patienten mit einem regulären Therapieabschluss ($X^2 = 12.4$; $p=0.002$).

3.4 Auswertung Katamnese

Die folgende Tabelle 3.7 zeigt die Rückfälligkeit der Patienten in der 1-Jahreskatamnese, aufgesplittet nach positiven und negativen EtG-Bestimmungen in der Alkoholentwöhnungszeit während des Klinikaufenthalts. Die Werte der Tabelle 3.7 entstammen einer abschließenden Befragung der Patienten nach dem Gesamtkatamnesezeitraum von einem Jahr.

Katamnese	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos.%	Summe
Summe	180	62,1%	110	37,9%	290
rückfällig	118	40,7%	104	35,8%	222
abstinent	62	21,4%	6	2,1%	68

Tabelle 3.7: Katamnese über ein ganzes Jahr nach Entlassung (n=290)

Insgesamt waren nach Entlassung von 290 Patienten nach Eigenaussage im Katamnesezeitraum von einem Jahr 68 Patienten abstinent (23,4%). Das bedeutet, es lag in keinem Quartal ein Rückfall vor. Von den 290 Patienten, deren Trinkverhalten in der Nachbetrachtung untersucht wurde, waren 118 Patienten während der Entwöhnung abstinent und in der Nachbetrachtung rückfällig (40,7%). 104 Patienten waren während der Entwöhnungsbehandlung im EtG- und EtS-Test auffällig gewesen und in der Katamnese rückfällig (35,8%) gewesen. 62 Patienten, bei denen in der Entwöhnungstherapie kein Rückfall nachgewiesen werden konnte, gaben an, im Katamnesezeitraum abstinent geblieben zu sein (21,4% aller Patienten). Bei 6 Patienten war in der Entwöhnung ein Rückfall nachgewiesen worden, jedoch gaben sie an, in der Nachbetrachtungszeit von einem Jahr abstinent gewesen zu sein (2,1%).

Die folgende Abbildung 3.2 verdeutlicht graphisch den Einfluss der Alkoholabstinenz

während der Entwöhnungstherapie (gemessen mit der EtG-Bestimmung) auf die Alkoholrückfälligkeit in einem Katamnesezeitraum von einem Jahr.

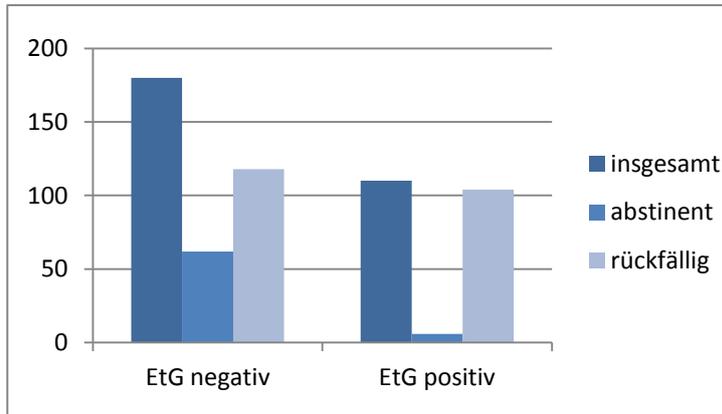


Abbildung 3.2: Katamnese über 1 Jahr (n=290)

Von den Patienten, die während der Alkoholentwöhnung rückfällig geworden sind (N=110) sind nach Eigenaussage nur sechs Patienten (5,5%) nach einem Jahr abstinent. Am Gesamtkollektiv beträgt der Anteil der Patienten, die in der Entwöhnung rückfällig wurden und nach einem Jahr abstinent sind 2,1%. Der Anteil der Patienten, der während der Alkoholentwöhnung abstinent war (N=180) und nach einem Jahr noch abstinent ist, ist mit 62 Patienten dazu im Vergleich größer (34,4%). Die Ergebnisse zeigen statistisch signifikant, dass Patienten, die während der Entwöhnung abstinent blieben, auch in der 1-Jahreskatamnese häufiger abstinent waren als diejenigen, die während der Entwöhnung EtG-positiv waren ($\chi^2 = 32.0$; $p=0.000$).

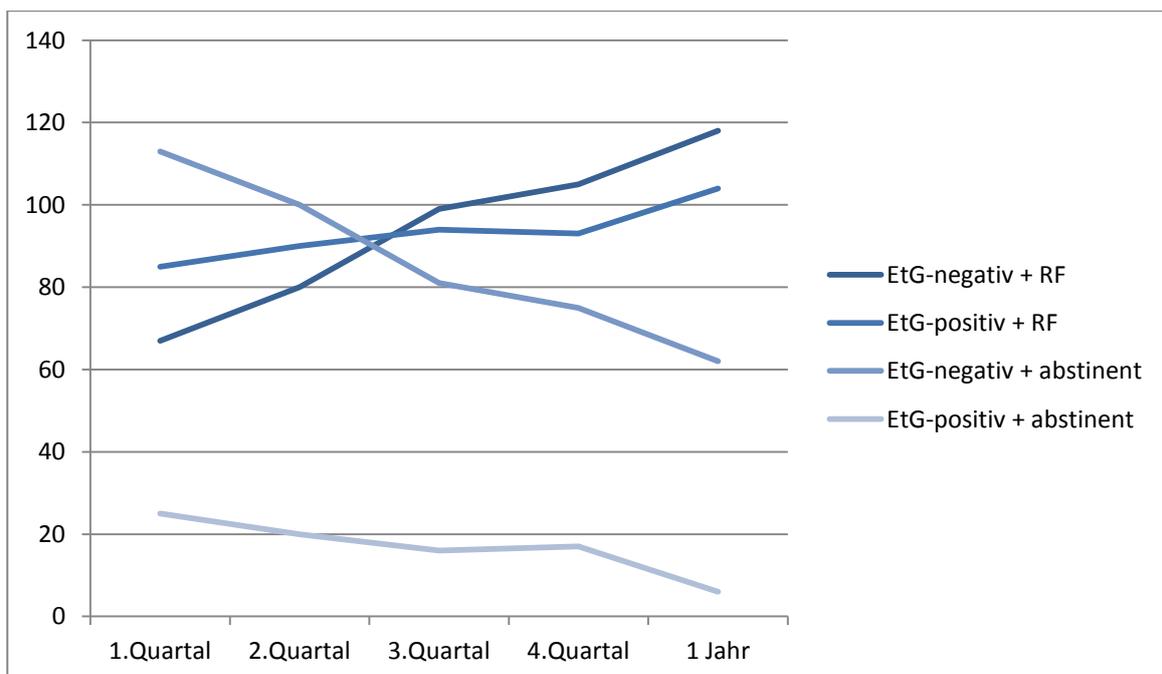


Abbildung 3.3: Darstellung der Katamnese nach EtG-Status (n=290)

Die Abbildung 3.3 zeigt den Verlauf der Katamnese in den Quartalen je nach EtG-Status. Es zeigt sich, dass die Abstinenzraten im Zeitverlauf sinken und die Rückfallraten steigen. Die zu Beginn größte Gruppe der während der Therapie EtG-negativen Patienten und in der Nachbetrachtung abstinenten Patienten (*EtG-negativ + abstinent*) schrumpft im zeitlichen Verlauf von 113 Patienten im ersten Quartal auf 62 Patienten auf das Gesamtjahr bezogen zusammen. Gegenläufig verhält es sich bei dem Anteil der Patienten, die in der Therapie abstinent waren, nach einem Jahr jedoch als rückfällig eingestuft werden müssen (*EtG-negativ + RF*). Der Anteil an diesen Patienten vergrößert sich von 67 im ersten Quartal nach Entlassung auf 118 im Gesamtjahr. Der Anteil der Patienten, die in der Therapie rückfällig wurden und in der Nachbetrachtung rückfällig waren (*EtG-positiv + RF*), blieb ungefähr auf gleich hohem Niveau und stieg von 85 auf 104 Patienten. Die Anzahl der Patienten, die während der Therapie rückfällig wurden und sich selbst in der Nachbetrachtung als abstinent einstufen (*EtG-positiv + abstinent*) betrug 25 Patienten im ersten Quartal und 6 im Gesamtjahr.

Die folgende Tabelle 3.8 zeigt die Rückfälligkeit in der 1-Jahreskatamnese in absoluten Zahlen bei den Patienten, die EtG-negativ während der Therapie geblieben sind.

Zeitpunkt	EtG negativ + rückfällig	EtG negativ + abstinent
1.Quartal	67	113
2.Quartal	80	100
3.Quartal	99	81
4.Quartal	105	75
Gesamtjahr	118	62

Tabelle 3.8: Katamnese bei EtG-negativen Patienten (n=290)

Es zeigt sich eine Zunahme der Rückfälligkeit: In der Therapie waren 180 Patienten ETG-negativ, von diesen waren im ersten Quartal 67 (37,2%) Patienten rückfällig, im Gesamtjahr waren es 118 (65,6%) Patienten. Die Rückfallwahrscheinlichkeit war im ersten Quartal mit 56,8% aller Rückfälle am größten und signifikant höher als in den übrigen Quartalen ($\chi^2 = 94.3$; $p=0.001$).

Die folgende Tabelle 3.9 zeigt den zeitlichen Verlauf der Rückfälligkeit, der mittels EtG und EtS positiv getesteten Patienten auf.

Zeitpunkt	EtG positiv + rückfällig	EtG positiv + abstinent
1.Quartal	85	25
2.Quartal	90	20
3.Quartal	94	16

4.Quartal	93	17
Gesamtjahr	104	6

Tabelle 3.9: Katamnese bei EtG-positiven Patienten (n=290)

Bei den EtG-positiv getesteten Patienten begann die Katamnese mit einer hohen Anzahl an rückfälligen Patienten, die auch angaben, im ersten Quartal nach Entlassung rückfällig geworden zu sein (85 von 110 = 77,3%). Auf diesen Sockel an rückfälligen Patienten addierten sich im Verlauf der Quartale zwischen 5 bis 6 zusätzlich rückfällige Patienten (3,6% bis 4,5%). In einem Quartal war ein Patient weniger rückfällig als im Quartal zuvor.

Es zeigt sich, dass der prozentuale Zuwachs der Rückfälligkeit bei den EtG-positiven Patienten kleiner war als bei den Patienten, die während der Therapie abstinent waren (17,3% zu 28,3%). Nach Abschluss der 1-Jahreskatamnese war der Anteil der rückfälligen Patienten, die schon während der Entwöhnung rückfällig wurden, jedoch größer als der Anteil der rückfälligen Patienten bei den abstinenten Patienten während der Entwöhnung (94,5% zu 65,6%). Es wurden also signifikant mehr Patienten im Jahr nach Abschluss der Therapie rückfällig, wenn sie schon während der Therapie EtG-positiv und somit verdeckt rückfällig waren ($X^2 = 32.0$; $p = 0.000$).

Im ersten Quartal nach Entlassung wurden 152 von 290 Patienten rückfällig. Das entspricht einem Anteil von 52,4%. Davon waren 67 Patienten EtG- und EtS-negativ und 85 Patienten während der Entwöhnungstherapie positiv getestet worden.

Die Angaben für das Gesamtjahr entstammen einer telefonischen Nachfrage nach Abschluss des Katamnesezeitraums von einem Jahr und beziehen sich auf den Gesamtzeitraum von einem Jahr.

3.4.1 Katamnese in den einzelnen Quartalen

Es folgt die Darstellung der 1-Jahreskatamnese aufgeteilt nach vier Quartalen sowie die Nachbetrachtung für das Gesamtjahr.

Katamnese	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos. %	Summe
rückfällig	67	23,1%	85	29,3%	152
abstinent	113	39,0%	25	8,6%	138
Summe	180	62,1%	110	37,9%	290

Tabelle 3.10: Katamnese für das 1.Quartal nach Entlassung (n=290)

Die prozentualen Angaben in der oben stehenden Tabelle 3.10 zeigen jeweils den Anteil am Gesamtkollektiv. Im 1.Quartal waren 85 von 110 Patienten (77,3% der EtG- und EtS-positiven Patienten) rückfällig, die im EtG- und EtS-Test auffällig gewesen waren. Bei 67

von 180 Patienten (37,2%), bei denen kein Rückfall mit der EtG- und EtS-Methode während des Klinikaufenthalts festgestellt wurde, wurde ein Rückfall für das erste Quartal angegeben. 25 von 110 Patienten (22,7%), die positiv auf EtG und EtS getestet wurden, gaben für das erste Quartal vollständige Abstinenz an. 113 Patienten (62,7%) waren in der Entwöhnung in Tests negativ und gaben in der Nachbefragung an, im ersten Quartal nach Entlassung abstinent gewesen zu sein. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Rückfällen der EtG-positiven und EtG-negativen Patienten ($X^2 = 43.9$; $p=0.001$).

Katamnese	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos. %	Summe
rückfällig	80	27,6%	90	31,0%	170
abstinent	100	34,5%	20	6,9%	120
Summe	180	62,1%	110	37,9%	290

Tabelle 3.11: Katamnese für das 2.Quartal nach Entlassung (n=290)

Die prozentualen Angaben in der oben stehenden Tabelle 3.11 zeigen jeweils den Anteil am Gesamtkollektiv. Im 2.Quartal gaben 90 von 110 der Patienten (81,8%), die im EtG- und EtS-Test auffällig gewesen waren, an, Alkohol getrunken zu haben. 80 von 180 Patienten (44,4%), bei denen kein Rückfall mit der EtG- und EtS-Methode während des Klinikaufenthalts festgestellt wurde, tranken im zweiten Quartal nach Entlassung wieder Alkohol. 20 von 110 Patienten (18,2%), die positiv auf EtG und EtS getestet wurden, gaben für das zweite Quartal vollständige Abstinenz an. 100 Patienten (55,5%), die in der Entwöhnung nicht rückfällig wurden, sind nach eigener Angabe ein halbes Jahr nach Entlassung abstinent. Der Unterschied zwischen den Rückfällen der EtG-positiven und EtG-negativen Patienten ist statistisch signifikant ($X^2 = 39.3$; $p=0.001$).

Insgesamt sind 6 Monaten nach Therapieanschluss nach Selbstaussage 120 Patienten abstinent (41,4%).

Katamnese	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos. %	Summe
rückfällig	99	34,1%	94	32,4%	193
abstinent	81	27,9%	16	5,5%	97
Summe	180	62,1%	110	37,9%	290

Tabelle 3.12: Katamnese für das 3.Quartal nach Entlassung (n=290)

Die prozentualen Angaben in der oben stehenden Tabelle 3.12 zeigen jeweils den Anteil am Gesamtkollektiv. Im 3.Quartal hatten 94 von 110 Patienten (85,5%), die im EtG- und EtS-Test auffällig gewesen sind, einen Rückfall. Bei 99 von 180 Patienten (55,0%), bei denen kein Rückfall mit der EtG- und EtS-Methode während des Klinikaufenthalts

festgestellt wurde, wurde ein Rückfall für das dritte Quartal angegeben. 16 von 110 Patienten (14,5%), die positiv auf EtG und EtS getestet wurden, gaben für das erste Quartal vollständige Abstinenz an. 81 Patienten (45,0%) waren in der Entwöhnung negativ getestet worden und gaben an, im 3.Quartal nach Entlassung abstinent gewesen zu sein. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Rückfällen der EtG-positiven und EtG-negativen Patienten ($X^2 = 28.4$; $p=0.001$).

Katamnese	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos.%	Summe
rückfällig	105	36,2%	93	32,1%	195
abstinent	75	25,9%	17	5,9%	92
Summe	180	62,1%	110	37,9%	290

Tabelle 3.13: Katamnese für das 4.Quartal nach Entlassung (n=290)

Die prozentualen Angaben in der oben stehenden Tabelle 3.13 zeigen jeweils den Anteil am Gesamtkollektiv. Im 4.Quartal sind 93 von 110 Patienten (84,5%), die im ETG-Test auffällig gewesen sind, rückfällig geworden. 105 von 180 Patienten (58,3%), bei denen kein Rückfall mit der EtG-Methode während des Klinikaufenthalts festgestellt wurde, gaben im vierten Quartal nach Entlassung an, rückfällig zu gewesen zu sein. 17 von 110 Patienten (15,5%), die positiv auf EtG getestet wurden, gaben für das vierte Quartal vollständige Abstinenz an. 75 von 180 (41,7%) Patienten, die nicht auffällig waren im EtG- und EtS-Test, sind im vierten Quartal nach Entlassung abstinent. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Rückfällen der EtG-positiven und EtG-negativen Patienten ($X^2 = 21.7$; $p=0.001$).

3.5 Therapeuteneinschätzung

Insgesamt liegen 1706 Einschätzungen der Therapeuten zu den vorangegangenen Heimfahrten der Patienten vor. Bei insgesamt 1757 Heimfahrten war bei 19 Patienten der Rückfall nach einer Heimfahrt bekannt, entweder durch positiven Atemalkoholwert und/oder durch eine dementsprechende Selbstaussage des Patienten. Bei 32 Heimfahrten fehlt die Einschätzung des Therapeuten zur Heimfahrt.

Für die acht verschiedenen Bewertungssubskalen ergab sich bei der Berücksichtigung der wiederholten Testung (Bonferoni-Korrektur) kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich der rückfälligen und abstinenten Patienten.

Eine abschließende Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls des Patienten machten die Therapeuten mit einer Prozentangabe.

	0-30%	Anteil	40-60%	Anteil	70-100%	Anteil
Negativ	1170	87,4%	220	82,4%	40	39,6%
Positiv	168	12,6%	47	17,6%	61	60,4%
Gesamt	1338	100%	267	100%	101	100%

Tabelle 3.14: Therapeuteneinschätzung zu der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls

Die folgenden Prozentangaben der Therapeuteneinschätzung beziehen sich auf Tabelle 3.14. In Tabelle 3.14 sind alle Rückfälle auf Heimfahrten inbegriffen, unabhängig von der Detektionsmethode. In 1338 Fällen (78,4% aller Einschätzungen) kamen die Therapeuten zu dem Schluss, dass kein Rückfall am Wochenende stattgefunden hat (0-30%). Der Anteil der fälschlicherweise als abstinent eingeschätzten Patienten betrug dabei 12,6% (168 Einschätzungen). Richtig negativ bewertet wurden die Patienten in 1170 Fällen (87,4%) nach den Heimfahrten. Die Sensitivität, d.h. der korrekte Anteil der negativ bewerteten Patienten an der Gesamtheit lag bei dieser Bewertungsmethode bei 87,4%.

In 267 Fällen (15,7%) schätzten die Therapeuten die Rückfallwahrscheinlichkeit mit 40-60% an. Der Anteil der rückfälligen Patienten betrug hierbei 17,6% (47 Einschätzungen).

In 101 Fällen (5,9%) bewerteten die Therapeuten den Patienten auf der Heimfahrt als rückfällig (70-100%). Der Anteil der fälschlicherweise als wahrscheinlich rückfällig eingestuften Patienten betrug 39,6% (40 Einschätzungen). Die Spezifität der Therapeuteneinschätzung, d.h. der Anteil der rückfälligen Patienten, die als solche durch die Therapeuten diagnostiziert wurden, lag bei 60,4%.

Die ermittelten Prozentangaben der Therapeuteneinschätzung sind in Abbildung 3.4 graphisch dargestellt.

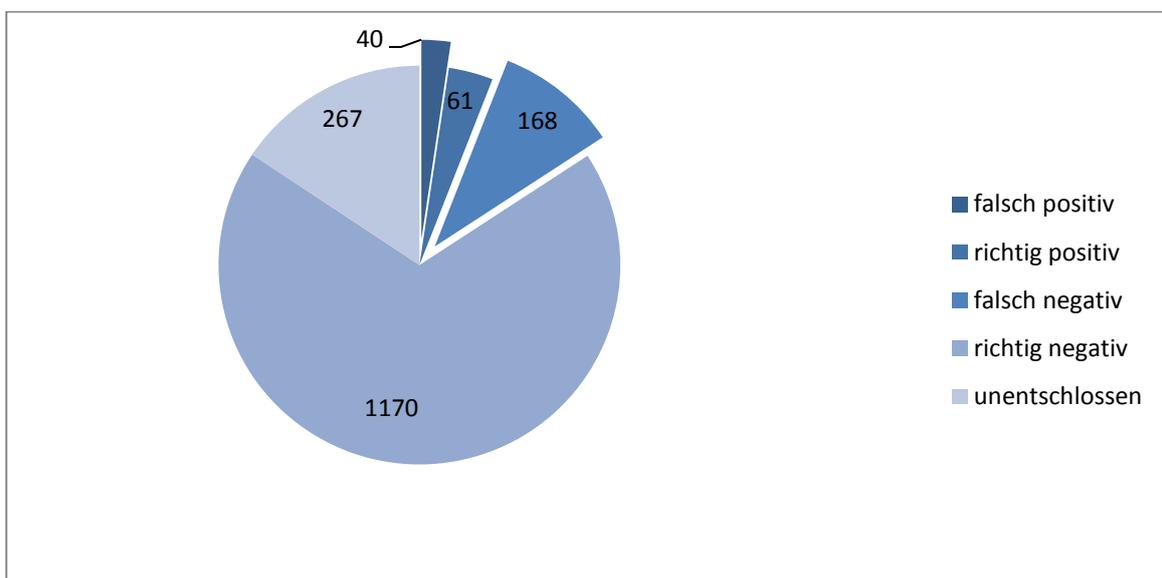


Abbildung 3.4: Ergebnis der Therapeuteneinschätzung

Auf 1757 Heimfahrten wurden die Patienten in 291 Fällen rückfällig, bestimmt mittels EtG, Atemalkohol und Selbstaussage. Von den 291 Heimfahrten, auf denen ein Rückfall vorlag, hatten die Therapeuten für 269 Heimfahrten eine Einschätzung hinsichtlich der Rückfallwahrscheinlichkeit abgegeben. In 19 Fällen war den Therapeuten der Rückfall des Patienten durch positive Atemalkoholkontrolle oder durch Selbstaussage bekannt, in drei Fällen fehlt die Einschätzung des Therapeuten zu der jeweiligen Heimfahrt. 61 Rückfälle haben die Therapeuten richtig eingeschätzt, in 208 Fällen ist den Therapeuten ein Rückfall entgangen. Somit wurden von den Therapeuten 22,7% der bisher unentdeckten Rückfälle als solche eingeschätzt. 77,3% der Rückfälle wurden nur durch die Bestimmung von EtG und EtS aufgedeckt.

3.6 Risikofaktoren

Es werden potentielle Risikofaktoren für die Rückfälligkeit in einer Entzugstherapie geprüft:

- erbliche Belastung
- Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende
- Therapieauflage durch Justizorgane
- vorangegangenen Justizvollzugsanstalt-Aufenthalt
- Dauer des problematischen Alkoholkonsums
- Psychologische Testverfahren

3.6.1 Erbliche Belastung

Es wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer erblichen Belastung für Alkoholabhängigkeit und Rückfällen während der Entwöhnungsbehandlung gibt, da erbliche Belastung als Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit gilt.

Wie die in Tabelle 3.15 dargestellten Ergebnisse zeigen, besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen den mittels der EtG-Methode festgestellten Rückfällen und der erblichen Belastung für Alkohol ($X^2 = 2,86$, $p = 0,580$).

	Gesamt	Ø Rückfall in EtG	Ø Rückfall in EtG %	Rückfall in EtG	% an RF in EtG
Keine	113	69	61,1%	44	38,9%
Geschwister/ Großelternanteil	24	18	75,0%	6	25,0%
Elternanteil	78	50	64,1%	28	35,9%
Mehrfachbelastung	63	39	61,9%	24	38,1%

Tabelle 3.15: Erbliche Belastung als Risikofaktor (n=283)

3.6.2 Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende

Als weiterer Risikofaktor ist das Beschäftigungsverhältnis nach Therapieende zu untersuchen. Tabelle 3.16 zeigt das Beschäftigungsverhältnis der Patienten bei Therapieende. Es wird statistisches Signifikanzniveau zwischen den Rückfällen im Zusammenhang mit dem Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende erreicht ($X^2 = 9.867$, $p = 0.043$).

	Gesamt	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos. %
Arbeit	71	47	66,2%	24	33,8%
Arbeitslos	193	117	60,6%	76	39,4%
Rentner	16	13	81,3%	3	18,7%

Tabelle 3.16: Beschäftigungsverhältnis bei Therapieende (n=280)

Während unter den EtG-positiven Patienten 73,8% arbeitslos waren, waren es unter den EtG-negativen Patienten 66,1%. Umgekehrt waren bei den EtG-positiven Patienten 26,2% in Arbeit oder berentet, während es unter den EtG-negativen Patienten 33,9% waren.

3.6.3 Therapieauflage

16 Patienten hatten durch ein deutsches Justizorgan die Auflage, eine Alkoholentwöhnung zu absolvieren, 11 wurden in der EtG-Bestimmung rückfällig (68,8%). Von 274 Patienten ohne Therapieauflage wurden 99 Patienten rückfällig (36,1%). Eine Therapieauflage durch ein deutsches Justizorgan ist ein statistisch signifikanter Risikofaktor für einen Rückfall ($X^2 = 6.832$; $p = 0.009$).

3.6.4 Vorangegangener Strafvollzug

27 Patienten waren vor der Entwöhnungstherapie im Strafvollzug in einer Justizvollzugsanstalt, wovon 16 Patienten in der EtG-Bestimmung rückfällig wurden (59,3%). Von 270 Patienten ohne vorherigen Aufenthalt in einer Justizvollzugsanstalt wurden 97 in der EtG-Bestimmung rückfällig (35,9%). Ein vorheriger Aufenthalt in einer Justizvollzugsanstalt stellt statistisch einen signifikanten Risikofaktor für eine Rückfälligkeit in einer Entwöhnungsbehandlung dar ($X^2 = 6.019$; $p = 0.014$). Allerdings ist auch hier die vergleichsweise kleine Anzahl im Vergleich zu den Patienten ohne Haftstrafe zu berücksichtigen.

3.6.5 Psychologische Testverfahren: Depressivität und Abstinenzzuversicht

Wie in den Methoden beschrieben wurden die Patienten zu Beginn der Therapie und im Verlauf mehreren psychologischen Testverfahren unterzogen.

Das BDI (Beck-Depression-Inventar II), welches zur Selbsteinschätzung einer depressiven Symptomatik dient, wurde bei 277 Patienten durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch

signifikanter Unterschied im Summenwert zwischen den EtG-positiven und –negativen Patienten (ANOVA: $df=1$, $F=1.817$, $p=0.179$). Bei der Gruppe der EtG-positiven Patienten war der Summenwert mit 9,7 Punkten (SD $\pm 8,4$ Punkte) niedriger als bei den nicht-rückfälligen Patienten mit 11,2 Punkten (SD $\pm 9,5$ Punkte).

In der ersten und in der sechsten Therapiewoche wurde mit den Patienten der Drug-Taking Confidence Questionnaire for Alcohol (DTCQA) durchgeführt. Bei den Werten, die die Zuversicht angeben, einem Risikoereignis für einen Rückfall widerstehen zu können, zeigten sich beim ersten Zeitpunkt für den gesamten DTCQA-Test ähnliche Werte (EtG-negativ: 77,0 Punkte, EtG-positiv: 75,6 Punkte), die nicht statistisch signifikant waren (ANOVA: $df=1$, $F=0.245$, $p=0.621$).

Beim zweiten Untersuchungszeitpunkt in der sechsten Woche zeigten sich im DTCQA-Gesamtwert geringe Unterschiede (EtG-negativ: 87,5 Punkte, EtG-positiv: 85,0 Punkte), die ebenfalls nicht statistisch signifikant waren (ANOVA: $df=1$, $F=1.710$, $p=0.192$).

Auffallend sind hingegen Ergebnisse des BDI und des DTCQA bei den Patienten, die im Verlauf der Therapie vielfach rückfällig wurden (dreimal oder häufiger). Der BDI-Wert, der zu Beginn der Therapie ermittelt wurde, unterscheidet sich zwischen den Patienten, die ein- bis zweimal (11,6 $\pm 10,2$ Punkte) und den Patienten (17,5 $\pm 10,7$ Punkte), die häufiger auf Heimfahrten rückfällig wurden signifikant (ANOVA: $df=3$, $F=4.865$, $P=0.003$).

Das bedeutet, dass die Patienten, die zu Beginn der Therapie eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik angegeben haben, ein höheres Risiko für mehrmalige Rückfälle aufweisen. Ebenfalls signifikant unterschiedlich ist das Ergebnis des Gesamtwertes DTCQA zum zweiten Testzeitpunkt nach sechs Wochen zwischen den Patienten, die gar nicht, einmal, zweimal oder dreimal und häufiger rückfällig wurden (ANOVA: $df=1$, $F=4.794$, $p=0.030$).

Signifikant unterschiedlich sind die Subskalenwerte zum zweiten Testzeitpunkt im DTCQA für negative Gefühle (ANOVA: $df=1$, $F=9.096$, $p=0.003$), kontrolliertes Trinken (ANOVA: $df=1$, $F=8,308$, $p=0.004$) und Geselligkeit (ANOVA: $df=1$, $F=4.173$, $p=0.042$) für die Patienten, die mehrmals auffällig werden gegenüber den Patienten, die nur einmal oder gar nicht rückfällig werden. Die Patienten, die während der Entwöhnung rückfällig wurden, hatten in diesem Testverfahren bei den angegebenen Parametern statistisch signifikante Ergebnisse gegenüber den abstinenten Patienten. In dem untersuchten Personenkollektiv sind dies die Risikosituationen, die sich die Patienten der Studie nicht zutrauen, ohne rückfällig zu werden.

3.7 Einfluss Gedächtnistraining

Die vorliegende Studie, die als Teil einer Gedächtnisstudie angelegt war, untersuchte den Einfluss von Gedächtnistraining auf die Rückfälligkeit während der Therapie. Die Kollektive setzten sich wie in der Methodik beschrieben zusammen. In der Tabelle 3.17 werden die Gruppen hinsichtlich der festgestellten Rückfälle (durch die EtG- und EtS-Bestimmung) verglichen. Signifikante Gruppenunterschiede konnten nicht festgestellt werden ($X^2 = 0,82$, $p = 0,845$). Es besteht bezüglich der mit EtG-festgestellten Rückfälle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Experimentalgruppe ($X^2 = 0,61$, $p = 0,498$). In der Kontrollgruppe waren 41,5% der Patienten während der Entwöhnungstherapie rückfällig geworden, in der Experimentalgruppe mit Training 35,3%.

Gedächtnistraining	Anzahl der Patienten	EtG neg.	EtG neg. %	EtG pos.	EtG pos. %
Ausgeschlossen	63	41	65,1%	22	34,9%
Übergang	61	39	63,9%	22	36,1%
Kontrollgruppe	65	38	58,5%	27	41,5%
Mit Training	85	55	64,7%	30	35,3%

Tabelle 3.17: Einfluss des Gedächtnistrainings auf die Rückfälligkeit

Die in Tabelle 3.18 dargestellten Ergebnisse zeigen eine Abnahme der positiven EtG-Proben bei steigender Anzahl der Sitzungen, jedoch besteht keine statistische Signifikanz in den Ergebnissen zwischen den Gruppen.

Anzahl der Sitzungen	EtG pos.	EtG pos. %	EtG neg.	EtG neg. %	Summe
2-5	8	45,4%	10	55,5%	18
6	9	40,9%	13	59,1%	22
7	15	41,7%	21	58,3%	36
8	7	28,0%	18	72,0%	25
9	5	27,8%	13	72,2%	18

Tabelle 3.18: Anzahl der Trainingssitzungen als Einflussgröße auf die Rückfälligkeit

4 Diskussion

4.1 Hypothesen und Ergebnisse

Die in der Einleitung ausführlicher dargestellten Hypothesen der Arbeit sind zur Übersicht den einzelnen Ergebnissen kurz vorangestellt.

Hypothese 1: Die EtG- und EtS-Bestimmung im Urin führt zum Nachweis von signifikant mehr Rückfällen während der Heimfahrten.

In der vorliegenden Arbeit konnte diese Hypothese bestätigt werden. Es konnte durch die Bestimmung von EtG und EtS im Urin nach Heimfahrten von alkoholabhängigen Patienten aus einer Entwöhnungsklinik signifikant mehr Rückfälle bei Rückkehr in die Klinik nachgewiesen werden als durch Befragung und Atemalkoholkontrolle.

Mittels der EtG- und EtS-Methode wurden 286 Rückfälle nachgewiesen, mit den Methoden Atemalkoholkontrolle und Selbstauskunft des Patienten wurden nur 19 Fälle erkannt. Insgesamt wurden von den 297 Patienten auf Heimfahrten 113 (38,0%) rückfällig. 40 der rückfälligen Patienten (13,4%) wurden auf drei oder mehr Heimfahrten rückfällig. Die Bestimmung des EtG und EtS im Urin stellt daher eine wesentliche Erweiterung der Möglichkeiten dar, einen Alkoholrückfall zu erkennen. Es wurden anteilig mehr vollstationäre Patienten während der Entwöhnung rückfällig als tagesklinische Patienten (39,4% zu 30,4%).

Hypothese 2: Die EtG- bzw. EtS-positiven Patienten beenden signifikant häufiger die Entwöhnungsbehandlung vorzeitig.

Auch diese Hypothese konnte bestätigt werden. 59 Patienten beendeten die Therapie nicht regulär, von diesen Patienten waren 34 (57,6%) EtG- und EtS-positiv getestet worden. Die Patienten, die die Therapie regulär beendet haben, wurden zu 31,1% im EtG auffällig (69 von 222 Patienten).

In der 1-Jahreskatamnese schneiden Patienten, welche die Therapie vorzeitig beenden, schlechter ab. Nur 4 (6,8%) von 59 Patienten gaben an, ein Jahr nach Therapieende abstinent zu sein. Bei den Patienten, die die Therapie regulär beendet hatten, lag der Anteil bei 28,8% (64 von 222 Patienten).

Hypothese 3: Die EtG- bzw. EtS-positiven Patienten haben bei den Katamnesebefragungen signifikant häufiger Rückfälle erlitten als die EtG- bzw. EtS-negativen Patienten.

Diese Hypothese wurde in dieser Studie bestätigt. 110 von 290 Patienten (37,9%) sind bereits während der Entwöhnungstherapie rückfällig gewesen, von diesen waren nach einem Jahr nur noch 6 Patienten (5,4%) nach eigenen Angaben abstinent. Dagegen waren nach einem Jahr von den 180 Patienten, die während der Entwöhnung nicht auffällig gewesen sind, noch 62 Patienten (34,4%) abstinent. Somit liegt der Anteil der Patienten, die während der Entwöhnung abstinent waren und nach einem Jahr abstinent sind, deutlich höher als bei den Patienten, die während der Therapie unentdeckt rückfällig geworden sind. Es wird also deutlich, dass unentdeckte Rückfälle einen massiven Einfluss auf die langfristige Abstinenz haben. Insgesamt waren nach einem Jahr noch 68 Patienten (23,4%) der Studie abstinent. In der Nachbefragung wurde auch deutlich, dass der größte Anteil an Rückfällen mit 52,4% im ersten Quartal nach Entlassung aus der Entwöhnungstherapie auftrat (152 von 290 Patienten). Die Rückfallwahrscheinlichkeit im ersten Quartal nach Entlassung aus der Entwöhnungstherapie ist folglich wesentlich größer als in den Folgequartalen des Nachbetrachtungszeitraums. Die prozentuale Zunahme der rückfälligen Patienten in den Folgequartalen ist deutlich geringer als im ersten Quartal nach Abschluss der Therapie (maximal 7,9% im 3.Quartal).

Hypothese 4: Die behandelnden Psychotherapeuten können einen Rückfall des Patienten bestimmen.

Diese Hypothese konnte nicht gestützt werden. Die Studie zeigt vielmehr, dass die Therapeuteneinschätzung über einen Rückfall während einer Heimfahrt aus einer Therapieeinrichtung nur ein sehr bedingt probates Mittel ist. Die Sensitivität, also der korrekte Anteil der in der biochemischen Bestimmung negativ klassifizierten Patienten an der Gesamtheit, liegt bei der Therapeuteneinschätzung bei 87,4%. Der Anteil der Patienten, die fälschlicherweise als abstinent gewertet wurden, jedoch nach der EtG-Bestimmung positiv ist, beträgt 12,6%. Die Spezifität der Therapeuteneinschätzung beträgt 60,4%, d.h. nur bei diesem Anteil wird bei den tatsächlich rückfälligen Patienten nach Therapeuteneinschätzung ein Rückfall diagnostiziert. Falsch positive Bewertungen, also der Anteil der fälschlich als positiv klassifizierten Patienten, beträgt 39,6%. Die Hypothese, dass Therapeuten mit einem dafür entwickelten Bewertungsbogen Rückfälle verlässlich erkennen können, wird in dieser Studie folglich entkräftet. Des Weiteren zeigt diese Studie, dass ein Einschätzungsbogen mit verschiedenen bewerteten Eigenschaften nicht eindeutig auf einen Rückfall hinweist. Die Hypothese, dass einzelne Verhaltensweisen oder Stimmungslagen der Patienten nach dem Wochenende auf einen Rückfall hinweisen, kann nicht aufrecht gehalten werden.

Hypothese 5: Verschiedene erhobene psychologische und soziale Faktoren haben einen Einfluss auf die Abstinenzchancen während der Therapie.

Dieser Versuch, ein Risikoprofil für rückfällige Patienten zu erstellen, gelingt nur bedingt. Statistisch signifikant sprechen ein vorangegangener Justizvollzugsanstaltsaufenthalt sowie eine Therapieauflage durch ein Justizorgan für ein erhöhtes Rückfallrisiko während der Therapie. Bei dieser statistischen Aussage sind jedoch die geringen Fallzahlen zu beachten. Bei einer insgesamt sehr hohen Arbeitslosenquote im Patientenkollektiv zeigt sich dennoch, dass unter den EtG-negativen Patienten signifikant mehr Personen in Arbeit oder in Rente sind als bei den EtG-positiven Patienten. Erbliche Belastung mit Alkoholabhängigkeit hatte dagegen keine Auswirkung auf Rückfälle während der Entwöhnungsbehandlung.

In Bezug auf Depressivität und Abstinenzzuversicht zeigte sich der interessante Befund, dass sich die EtG-positiven und EtG-negativen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt und auch bei Kontrolle nach 6 Wochen Therapie nicht wesentlich unterscheiden. Die während der Therapiezeit aber mehrfach EtG-positiv getesteten Patienten zeichnen sich durchaus durch eine erhöhte Depressivität und eine verminderte Abstinenzzuversicht aus. Zum zweiten Testpunkt nach sechs Wochen Entwöhnungstherapie zeigten die Ergebnisse dieser Studie im DTCQA signifikante Unterschiede zwischen den Patienten die gar nicht oder einmal und denen die mehrmals rückfällig wurden in den Subskalen, die sich mit dem Aufsuchen von Risikosituationen beschäftigen wie negative Gefühle, kontrolliertes Trinken und Geselligkeit.

Hypothese 6: Das in der Gesamtstudie eingesetzte Gedächtnistraining hat einen positiven Effekt auf die Rückfallrate während des stationären Aufenthalts. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein signifikanter positiver Effekt von Gedächtnistraining auf die Abstinenzrate während der Therapie. Allenfalls ein leichter Trend hin zu mehr Abstinenz unter denjenigen, die besonders viele Trainingssitzungen hatten, ließ sich aufzeigen.

Insgesamt zeigt diese Studie, dass ein relevanter Anteil der Patienten einer Entwöhnungsbehandlung heimlich trinkt und dies mit einer höheren Zahl von Therapieabbrüchen und raschem Rückfall nach Therapieende bezahlt. Die niedrigen Abstinenzraten des EtG-positiven Patientenkollektivs liegen in etwa auf dem Niveau von Rückfällen nach einer Entzugsbehandlung. Für die EtG-positiven Patienten ist damit die teure Entwöhnungsbehandlung in Hinblick auf das Erreichen von Abstinenz nicht besser geeignet als eine Entzugsbehandlung von ein paar Tagen. In dieser Hinsicht werden also finanzielle Ressourcen in nennenswertem Maße unnötig ausgegeben.

In dieser Studie ist es nicht gelungen, im sozialen Umfeld, aktueller Lebenssituation oder in Charakterzügen einen Hinweis für einen möglichen Rückfall zu erhalten. Ein sogenanntes

Risikoprofil für den Alkoholrückfall kann nicht erstellt werden, da keiner der untersuchten Parameter signifikant auf einen Rückfall hindeutete. Vielmehr bestätigt diese Studie die vorherrschende wissenschaftliche Meinung, wonach die Gründe für einen Rückfall vielschichtig sind [19]. Vielfach wird das Craving nach Alkohol dafür verantwortlich gemacht [9]. Dabei spielt eine psychische als auch eine somatische Komponente eine wichtige Rolle wie in der Einleitung beschrieben.

Da unsere Studie keinen Hinweis darauf ergab, wie man prospektiv erkennen kann, wer aus der Stichprobe wahrscheinlich heimlich trinken würde, kann die Wirtschaftlichkeit am besten dadurch gesteigert werden, dass EtG-Bestimmungen nach Wochenendheimfahrten routinemäßig durchgeführt und zeitnah ausgewertet werden sollten. Dadurch werden Ressourcen und Kapazitäten eingespart. Der Preis für eine biochemische EtG- und EtS-Bestimmung ist mit 10 bis 20 Euro recht hoch, jedoch dürften die dadurch möglichen Einsparungen in der Entwöhnungstherapie diesen Preis mehr als ausgleichen.

Eine zeitnahe Bestimmung der Urinproben bietet auch die Möglichkeit, die heimlichen Rückfälle offen zu legen und so in der Therapie zu nutzen. Wie unsere Studie zeigt, führt ein unentdeckter kurzzeitiger Konsum während einer Heimfahrt zu einem raschen Rückfall nach Therapiebeendigung. Die Aufdeckung eines solchen Rückfalls während einer Heimfahrt würde erlauben, frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können [46]. Möglicherweise würden so entdeckte Patienten bei einer resultierenden adäquaten Behandlung doch noch zur Abstinenz Einhaltung motiviert werden können.

Die Folgen des heimlichen Trinkens während der Heimfahrten lassen sich gut psychologisch erklären. Es ist zu vermuten, dass viele dieser heimlich trinkenden Patienten der Überzeugung sind, sie könnten doch kontrolliert trinken, da sie ja während der Therapie nicht auffallen. Dabei verwechseln sie eine externe Kontrolle ihres Trinkens mit einer internen, selbstgesteuerten Trinkkontrolle. Sobald dann bei Entlassung die externe Kontrolle entfällt, zeigt sich rasch, dass eine interne Kontrolle des Trinkens nicht gelingt. Eine Verbesserung der externen Kontrolle mittels EtG- und EtS-Bestimmungen würde erlauben, diese Fehlannahmen des Patienten noch während der Therapie in Frage zu stellen und so die Einsicht in die Notwendigkeit von Abstinenz fördern.

Neben der psychologischen Erklärung gibt es auch erste Hinweise auf eine neurobiologische Grundlage dafür, dass es nach heimlichem Trinken noch während der Therapie zu raschem Rückfall nach der Therapie kommen muss. Dies ist mit dem neuronalen Verstärkersystem zu erklären, wonach eine längere Zeit der Abstinenz benötigt wird, bis sich ein neues neuronales Gleichgewicht einstellen kann [44]. Für die Wiederherstellung der Funktion Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

sind das beispielsweise ca. 3 Monate [23]. Wenn es in der Therapie mittels verbesserter Abstinenzkontrollen mehr Patienten gelingt, eine mehrmonatige Abstinenz zu schaffen, so dürfte dies die Abstinenzchancen auch aus neurobiologischer Sicht verbessern. Auch unsere Ergebnisse, wonach die Rückfallraten bei den vollstationären Patienten nach 8 Wochen abzufallen scheinen, könnten eine Untermauerung dieser neurobiologischen Überlegung sein.

4.2 Methodenkritik

Die EtG- und EtS-Auffälligkeit wäre unter Umständen noch höher gewesen, wenn chemische Bestimmungen des Urins auch unter der Woche durchgeführt worden wären und dadurch eine zeitlich lückenlose biochemische Bestimmung von Alkoholabbaumetaboliten stattgefunden hätte. Rückfälle an Wochentagen oder an Wochenenden ohne Heimfahrt wurden nicht mittels einer chemischen Bestimmung erfasst, da es keine Urinkontrollen zu diesen Zeitpunkten gab. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Zahl der detektierten Rückfälle mittels EtG und EtS bei einer zeitlich lückenlosen Kontrolle von Urinproben höher wäre als in dieser Studie. Allerdings fanden während der Behandlung wiederholt unangekündigt Atemalkoholkontrollen statt, so dass die Gefahr während des Aufenthalts in der Klinik entdeckt zu werden relativ hoch war. Zusätzlich erscheint es schlüssig, dass Patienten, die ein heimliches Trinken während des stationären Aufenthaltes betreiben, dies erst recht während der Heimfahrten betreiben. Insofern dürfte die Zahl der zusätzlich entdeckten Personen mit heimlichem Trinken durch die häufigeren Urinmessungen eher klein sein.

Bei Vergleich der eingesetzten Bestimmungsmethoden während der Entwöhnungsbehandlung mit denen während der Katamnese fällt ein gewisser Widerspruch auf: Während sich in der Entwöhnungsbehandlung zeigte, dass den Selbstaussagen der Patienten recht oft nicht getraut werden kann, wird in den katamnestischen Erhebungen von der Richtigkeit dieser Aussagen ausgegangen. Finanzielle Restriktionen sind dafür ausschlaggebend. Die Urinproben zuverlässig zu bekommen, hätte einen erheblichen logistischen und finanziellen Aufwand bedeutet, der im Rahmen der Studie nicht geleistet werden konnte. Zudem kamen die Patienten der Entwöhnungsklinik aus dem gesamten norddeutschen Raum, so dass weder die Patienten die Klinik, noch Klinikpersonal die Patienten viermal im Jahr hätte aufsuchen können. Insofern ist die katamnestische Befragung mittels Fragebogen und Telefon ein Kompromiss. Allerdings ist diese Art der katamnestischen Auswertung allgemein üblich und erlaubt somit einen Vergleich mit anderen Studienergebnissen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Bestimmung von EtG und EtS im Urin besser geeignet ist, kurzzeitige Rückfälle nach Heimfahrten zu detektieren als Atemalkoholkontrollen und persönliche Befragung. Es gab jedoch auch Fälle, bei denen ein Rückfall angegeben wurde (viermal) und der Atemalkohol positiv war (einmal), jedoch die EtG- und EtS-Bestimmung negativ ausfiel. Dies kann zum einen in einer Falschaussage der Patienten, einem fehlerhaften Atemalkoholwert, menschlichem Versagen bei der Probenbehandlung oder durch Fehler der EtG- und EtS-Bestimmung begründet sein. Die wahrscheinlichere Erklärung ist allerdings die, dass die konsumierten Alkoholmengen bei den Betroffenen so niedrig waren und zeitlich so weit vor der Urinproben-Entnahme lagen, dass die EtG-Bestimmungen bei diesen Patienten den relativ hoch gewählten cut-off Score (Limit of Quantification, LOQ) von 0,5 mg/L nicht erreichten. Bei einer maximal dreitägigen Heimfahrt können ebenfalls Proben negativ ausfallen, obwohl der Patient rückfällig gewesen ist. Die Detektionszeiten von EtG und EtS zeigen große inter-individuelle Unterschiede. Eine Studie von Helander *et al.* [35] ergab eine individuelle Zeitspanne für den Nachweis von EtG im Urin von 40-130h mit einem Median von 78h. In anderen Studien wurden Methoden mit niedrigen LOQ bis 0,1 mg/L eingesetzt, die den Nachteil mit sich bringen, falsch-positive Resultate anzeigen zu können. Grundsätzlich ist zu diskutieren, wo der Cut-off Level für EtG und EtS festgesetzt wird.

Es ist möglich EtG nachzuweisen, nachdem bestimmte Nahrungsmittel konsumiert wurden. Eine Studie von Musshoff *et al.* [53] hat bei einem Cut-off Wert von 0,1mg/l positive EtG-Bestimmungen nach dem Verzehr von alkoholfreiem Bier, Fruchtsäften und Sauerkraut ergeben. Positive EtG-Proben hat Thierauf *et al.* nach Aufnahme von Hefe [75] sowie nach dem Trinken von alkoholfreiem Bier [76] nachgewiesen. Bisher ist es in der chemischen Beweisführung nicht gelungen zu ermitteln, ab welchem Wert zwingend von Alkoholkonsum ausgegangen werden kann und ab welchem Wert von einer Kontamination oder einem anderen Entstehungsprozess ausgegangen werden kann [40]. Für weitere Studien und im klinischen Gebrauch ist es aber sicherlich interessant, mit einer feineren Methode als der unseren zu arbeiten, wobei dann aber die Einhaltung von Richtlinien notwendig ist, insbesondere bei der Nahrungsaufnahme [40]. Ebenso können Harnwegsinfekte falsch-negative EtG-Resultate verursachen [34].

Da EtG und EtS auf verschiedenen Stoffwechselwegen des Ethanolabbaus entstehen, dienen sie beide jeweils als Marker für zurückliegenden Alkoholkonsum. Wurst *et al.* [90] haben gezeigt, dass die Sensitivität der Bestimmung eines Rückfalls erhöht wird, wenn EtG und EtS gleichzeitig bestimmt werden. Daraus ist ersichtlich, dass es kein Widerspruch ist, wenn 22 Proben ausschließlich EtG positiv und 2 Proben ausschließlich EtS positiv waren.

Diese prospektive Studie basiert auf einer großen und ausgewogenen Stichprobe mit 297 Patienten, die aus einer Entwöhnungsklinik stammt und nur marginal selektiert wurde. Zufällige Fehler werden durch die ausreichend hohe Fallzahl minimiert. Die Abgabe der Urinproben und die Durchführung der EtG- und EtS-Bestimmung waren standardisiert. Für diese Studie bestand als Einschlusskriterium allein die Alkoholabhängigkeit nach ICD-10, so dass es bei fehlenden Ausschlusskriterien keine systematischen Fehler (engl. *bias*) beim Randomisieren gibt. Für die Patienten bestand Behandlungsgleichheit. Die Einschätzung über die Patienten wurde von zehn verschiedenen Therapeuten durchgeführt, so dass die Konfundierung der Ergebnisse durch Therapeutenvariablen möglichst klein gehalten wurde.

4.3 Einordnung in die aktuelle Wissenschaft

Die Studie „Urinary ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulphate (EtS) assessment: valuable tools to improve verification of abstinence in alcohol-dependent patients during in-patient treatment and follow-ups“ von Junghanns *et al.* [42], die der vorliegenden Studie vorausging, zeigte bereits, dass es eine nicht unbedeutende Zahl an Rückfällen während der drei- bis vierwöchigen stationären Entzugsbehandlung gibt. 13,2% der entgifteten Patienten (N=107) sind während eines dreiwöchigen Abstinenzmotivationsprogramms rückfällig gewesen. Im Follow-up der Patienten waren nach 12 Wochen 28% der Patienten (N=25), die einen Rückfall verneinen im EtG positiv.

Unterschiede im Setting gibt es bei der Art und der Länge des Aufenthalts im Vergleich zu der vorliegenden Studie. In der Studie von Junghanns *et al.* [42] gab es eine einmalige zweitägige Heimfahrt am Ende des dreiwöchigen Aufenthalts sowie während der Therapie wiederholt unangekündigte Atemalkoholkontrollen. In der Länge des Aufenthalts, den wiederholt durchgeführten Atemalkoholkontrollen und der geringeren Anzahl an Heimfahrten liegt der größte Unterschied zu der hier untersuchten Studie. Die Rate an Rückfälligkeit während der Therapie von 16 Wochen ist in der vorliegenden Arbeit mit 38,0% deutlich höher. In der Nachbefragung, in diesem Fall per Post und telefonischen Kontakt, jedoch ohne EtG-Bestimmung und persönlichen Kontakt waren im Vergleichszeitraum von einem Quartal von den Patienten, die keinen Rückfall während der Therapie hatten nach eigener Aussage 37,2% rückfällig.

Die vorliegende Arbeit „Nachweis von Rückfällen bei Alkoholabhängigen in einer Entwöhnungsklinik mittels Ethylglucuronid- und Ethylsulfat Bestimmung“ erweitert nach Zusammenschau bisheriger Studien die wissenschaftliche Kenntnis über Alkoholrückfälle während der Rehabilitation. Darüber liegen bisher keine wissenschaftlichen Daten vor.

Die vorliegende prospektive Studie hat vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Rückfälligkeit im post-stationären Verlauf im ersten Jahr nach Therapie wie andere vergleichbare Studien erbracht. Wie in der Einleitung beschrieben gibt es einige große Studien, die sich mit dem Follow-up nach Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung beschäftigen und zusätzlich hohen Qualitätskriterien entsprechen. Die Abstinenzraten unterscheiden sich je nach Setting, jedoch sind die Rückfallraten mit einem Range von 12,6% bis ca. 35% tendenziell ähnlich hoch.

Studie		6 Monate	12 Monate
Mann, Leherth und Morgan		23,4% (n=4087)	12,6% (n=1670)
Project Match	Stationär (n=774)	~50%	~35%
	Ambulant (n=952)	~27,5%	~19%
Combine (n=157)		Keine Angabe	29,9%
EtG (n=290)		41,4%	23,4%

Tabelle 4.1: Follow-up von Abstinenzraten aus Vergleichsstudien

Die COMBINE Studie [12] zeigt, dass nach einem Jahr keine Unterschiede hinsichtlich der Abstinenz zwischen den Gruppen, die unterschiedlich mit Placebo, verschiedenen Aversivmedikamenten und Verhaltenstherapie behandelt werden und der Kontrollgruppe mit Verhaltenstherapie bestehen. Die Kontrollgruppe dient hier als Vergleichspopulation.

Die vorliegende Studie beweist, dass das schlechte Abstinenzniveau ein Jahr nach Therapieabschluss zu einem erheblichen Teil auch auf Patienten zurückzuführen ist, die schon während der Therapie rückfällig waren. Während der Therapie positiv getestete Patienten bezeichneten sich nach einem Jahr nur noch zu 5,4% als abstinent. Patienten, die während der Therapie abstinent waren, waren dagegen nach einem Jahr noch zu 34,4% abstinent. Ein solch hoher Abstinenzwert wird in den in Tabelle 4.1 dargestellten Studien nur im Project Match erreicht, wo die Menge des täglichen Alkoholkonsums vor der Therapie für deutsche Verhältnisse eher niedrig lag (durchschnittlicher pro Kopf-Konsum dort: 160g reiner Alkohol/d; in Studien wie von Junghanns *et al* [42] liegt der Pro-Kopf-Konsum bei 260g/d. In der einzigen referierten deutschen Studie lag die Abstinenzrate dagegen mit 12,6% deutlich schlechter.

4.4 Ausblick

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die EtG-Bestimmung einen wertvollen Beitrag während der Alkoholentwöhnungstherapie leistet, indem bisher unbekannte Rückfälle in

Rehabilitationseinrichtungen aufgedeckt werden. Das Spektrum der EtG-Bestimmung ist bisher häufig auf forensische oder arbeitsmedizinische Fragestellungen begrenzt. Dies sollte nach den vorliegenden Ergebnissen überdacht und revidiert werden.

Als größter Erkenntnisgewinn für Wissenschaft und Praxis ist aus dieser Studie sicherlich die hohe Quote verheimlichter Rückfälle während der Entwöhnungstherapie und deren Folgen für die nachstationäre Abstinenzentwicklung anzusehen. Darüber lagen bisher keine Daten vor. Die Konsequenz aus dieser Studie muss sein, Patienten während der Entwöhnungstherapie strikter zu kontrollieren, um Rückfälle zu verhindern und gegebenenfalls schnell intervenieren zu können. Idealerweise wären mit strikteren Kontrollen höhere Abstinenzraten sowie eine damit verbundene höhere Lebensqualität für die Patienten und geringere gesellschaftliche Folgekosten zu erreichen.

In weiteren Studien ist nun zu untersuchen, ob eine EtG-Bestimmung einen positiven Effekt auf die Rückfälligkeit während einer Entwöhnungstherapie hat, wenn den Patienten bewusst ist, dass es zu einer sofortigen Auswertung der Urinproben kommt. Für abnehmende Rückfälligkeitsraten bei sofortiger Auswertung spricht die sofortige Konfrontation durch den Therapeuten. Außerdem kann den Patienten das Fehldenken des kontrollierten Trinkens besser erläutert werden. Das Wissen von Tests und das sofortige Auswerten wird die Rückfallrate in der Entwöhnung vermutlich verringern. Zusätzlich ist anzunehmen, dass die Abbruchrate der Therapien abnimmt, da die Therapeuten ein verlässliches Maß für einen Rückfall haben und so besser intervenieren können. Die hohen Rückfallraten der Patienten, die während der Entwöhnung schon rückfällig werden, fielen im ersten Jahr nach Entwöhnung unter Umständen geringer aus, wenn auf den Rückfall während der Therapie zeitnah eingegangen werden könnte. Um diese Hypothesen zu belegen, sind jedoch weitere Studien sinnvoll, in denen EtG- und EtS-Bestimmungen auch während der Therapiewochen durchgeführt werden und eine sofortige Auswertung stattfindet. Abschließend sei darauf hingewiesen, dass die Studie auch zeigte, dass ein wichtiger sozialer Faktor, die Berufstätigkeit, eine bessere Abstinenzprognose mit sich bringt. In der untersuchten Stichprobe dürfte die hohe Arbeitslosenquote einen wesentlichen negativen Beitrag für heimliche Rückfälle und für Rückfälle während des Katamnesezeitraumes spielen. Es sollte ein politisches bzw. gesamtgesellschaftliches Ziel sein, hier bessere Abstinenzchancen zu schaffen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte, ob es bei Patienten in der Alkoholentwöhnungstherapie Rückfälle auf Heimfahrten gibt, die nicht durch Befragung, Atemalkoholkontrollen oder Therapeuteneinschätzung entdeckt werden können. Es sollte geprüft werden, ob unentdeckte Rückfälle negative Auswirkungen auf die Behandlungsdauer und die nachstationäre Abstinenz haben. Zur Ermittlung der heimlichen Rückfälle wurden die Alkoholmetaboliten Ethylglucuronid (EtG) und Ethylsulfat (EtS) im Urin bestimmt.

297 alkoholabhängige Patienten dieser Studie absolvierten eine meist 16-wöchige Entwöhnungstherapie, die in der AHG Holsteinklinik in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck durchgeführt wurde. Nach jeder Heimfahrt gaben die Patienten Urinproben ab. Nach Abschluss der Therapie fand eine einjährige Nachbefragung über das Trinkverhalten postalisch und telefonisch statt.

Die Bestimmung von EtG und EtS aus Urin wurde mittels Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) im Institut für Klinische Chemie der Universität zu Lübeck durchgeführt.

In der EtG-Bestimmung waren 286 von 1757 Proben positiv. Von 297 Patienten wurden nach Heimfahrten während der Therapie 113 Patienten (38,0%) positiv getestet. 40 Patienten (13,5%) wurden dreimal oder häufiger rückfällig. Der Anteil der abstinenten Patienten am Gesamtkollektiv ergab in der Nachbetrachtung von einem Jahr einen Anteil von 23,4% (68 von 290 Patienten). In der Nachbetrachtung waren die EtG-negativen Patienten nach einem Jahr zu 34,4% (62 von 180 Patienten) abstinent, die EtG-positiven Patienten nur zu 5,4% (6 von 110 Patienten). Mit der EtG-Methode wurden 286 Rückfälle bestimmt, von denen zugleich 14 im Atemalkohol und in der Selbstaussage positiv waren. 4 Rückfälle wurden ausschließlich durch die Selbstaussage, 1 Rückfall nur durch positiven Atemalkohol ermittelt. Die Therapeuteneinschätzung zur Rückfallwahrscheinlichkeit auf Heimfahrten ergab eine Sensitivität von 87,4% und eine Spezifität von 60,4% und erwies sich damit als wenig zuverlässig. Es wurden von 269 bewerteten Rückfällen nur 22,7% als solche bewertet. 77,3% der Rückfälle waren allein im EtG positiv.

Die Studie belegt den Nutzen der EtG-Bestimmung für die Alkoholentwöhnungstherapie. Die EtG-Bestimmung ist den herkömmlichen Mitteln zur Detektion eines Rückfalls Atemalkohol, Selbstaussage und Therapeuteneinschätzung überlegen, so dass bisher unentdeckte Rückfälle nachgewiesen werden können. Außerdem bestätigt die Studie die Hypothese, dass unentdeckte Rückfälle in der Therapie die langfristige Abstinenz negativ beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Alt A, Wurst FM, Seidl S (1997). Bestimmung von Ethylglucuronid in Urinproben mit dem internen Standard D5-Ethylglucuronid. *Blutalkohol* 34: 360-365
- [2] Babor TF, Caetano R, Casswell S, Edwards G, Giesbricht N, Graham K, Grube J, Grunewald P, Hill L, Holder H, Homel R, Österberg E, Rehm J, Room R, Rossow I (2003). *Alcohol: No ordinary commodity-research and public Policy*. 1.Aufl., Oxford University Press, Oxford
- [3] Bergmann E, Horch K (2000). Sozioökonomische Daten zu gesundheitlichen Folgen des Alkoholkonsums. In: *Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.): Jahrbuch Sucht 2001*. Neuland, Geesthacht
- [4] Besserer K, Schmidt V (1983). Ein Beitrag zur renalen Ausscheidung von Äthylglucuronid nach oraler Alkoholaufnahme. *Zentralblatt Rechtsmedizin* 25: 369-371
- [5] Bland RC (1996). International health and psychiatry. *Can J Psychiatry* 41: 11-15
- [6] Böttcher M, Beck O, Helander A. (2008). Evaluation of a new immunoassay for urinary ethyl glucuronide testing. *Alcohol Alcohol* 43 (1): 46–48.
- [7] Borucki K, Schreiner R, Dierkes J, Jachau K, Krause D, Westphal S, Wurst FM, Luley C, Schmidt-Gayk H (2005). Detection of Recent Ethanol Intake With New Markers: Comparison of Fatty Ethyl Esters in Serum and of Ethyl Glucuronide and the Ratio of 5-Hydroxytryptophol to 5-Hydroxyindole Acetic Acid in Urine. *Alcohol Clin Exp Rs* 29: 781-787
- [8] Bosron WF, Lumeng L, Li TK (1988). Genetic polymorphism of enzymes of alcohol metabolism and susceptibility to alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 10: 147-158
- [9] Bottlender M, Soyka M (2004). Impact of craving on Alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment. *Alcohol and Alcoholism* 39: 357-361
- [10] Bühringer G, Augustin R, Bergmann E, Bloomfield K, Funk W, Junge B, Kraus L, Merfert-Diete C, Rumpf HJ, Simon R, Töppich J (2002). *Alcohol consumption and alcohol-related problems in Germany*. 1.Aufl., Hogrefe, Göttingen
- [11] Buning E, Gorgulho M, Melcop AG, O'Hare P (2003). *Alcohol and harm reduction: An Innovative Approach for Countries in Transition*. ICAHRE – The International Coalition on Alcohol and Harm Reduction, Amsterdam

- [12] Combine Study Research Group (2006). Combined Pharmacotherapies and Behavioural Interventions for Alcohol Dependence. *JAMA* 295 (17): 2003-2017
- [13] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 94: 1551-1573
- [14] Dahl H, Stephanson N, Beck O, Helander A (2002). Comparison of urinary excretion characteristics of ethanol and ethyl glucuronide. *Journal of Analytical Toxicology* 26: 201-204.
- [15] Derr RF (1993). Simulation studies on ethanol metabolism in different human populations with a physiological pharmacokinetic model. *J Pharm Sci* 82: 677-682
- [16] Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. <http://www.dhs.de/web/datenfakten/alkohol.php> (Tag des Zugriffs: 03.04.2011). Quelle: Pabst A, Kraus L (2008). Alkoholkonsum, alkoholbezogene Störungen und Trends : Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2006. *Sucht*, 54: 34-36
- [17] Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. <http://www.dhs.de/web/datenfakten/alkohol.php> (Tag des Zugriffs: 03.04.2011). Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.. Quelle: Hanke M, John U (2003). Tabak- oder alkohol-attributable stationäre Behandlungen. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Jg. 128(2003): 1387-1390), Neuland, Geesthacht
- [18] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (1991): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD10 V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. 5.Aufl.: 83-95, Huber, Bern
- [19] Donovan DM, Chaney EF (1985). Alcoholic relapse prevention and intervention: Models and methods. In: Marlatt GA & Gordon JR: *Relapse prevention- Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. 1.Aufl.: 351-416, Guilford, New York, NY
- [20] Dresen S, Weinmann W, Wurst FM (2004). Forensic confirmatory analysis of ethyl sulfate – a new marker for alcohol consumption – by liquid-chromatography/ electrospray ionization/tandem mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom* 15: 1644-1648
- [21] Droenner P, Schmitt G, Aderjan R, Zimmer H (2002). A kinetic model describing the pharmacokinetics of ethyl glucuronide in humans. *Forensic Sci. Int.*, 126 (1): 24-29
- [22] Drummer OH (2001). *The forensic pharmacology of drugs of abuse*. 1.Aufl.: 278-285, Arnold, London

- [23] Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, Gefeller O, Schilling L, Poser W, Kaw S (1997). Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res.* 7:1285-1293
- [24] Feuerlein W (1996). Zur Mortalität von Suchtkranken. In: Mann K, Buchkremer G (Hrsg.) *Sucht. Grundlagen-Diagnostik-Therapie.* 1.Aufl.: 213-230, Fischer, München
- [25] Goll M, Schmitt G, Gansmann B, Aderjan RE (2002). Excretion profiles of ethyl glucuronide in human urine after internal dilution. *J Anal Toxicol.* 26: 262-266
- [26] Halter CC, Dresen S, Auwaerter V, Wurst FM, Weinmann W (2008). Kinetics in serum and urinary excretion of ethyl sulfate and ethyl glucuronide after medium dose ethanol intake. *Int J Legal Med* 122: 123-128
- [27] Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI);* 2.Aufl, Huber, Bern.
- [28] Heath AC, Bucholz KK , Madden PA , Dinwiddie SH , Slutske WS, Bierut LJ, Statham DJ, Dunne MP, Whitfield JB, Martin NG (1997). Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine* 27: 1381-1396
- [29] Herz A (1996). *Endogenous opioid systems and alcohol addiction.* 1.Aufl.: 1-9, Springer, Berlin
- [30] Heinz A (2000). *Das dopaminerge Verstärkerkennungssystem.* 1.Aufl.: 19-20, Steinkopff, Darmstadt
- [31] Heinz A, Mann K (2004) Kapitel Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit in Tölle R, Doppelfeld E (Hrsg.), *Alkoholismus Erkennen und Behandeln.* 1.Aufl.: 9-22, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- [32] Helander A, Beck O (2004). Mass spectrometric identification of ethyl sulfate as an ethanol metabolite in humans. *Clin Chem* 50: 936-937
- [33] Helander A, Beck O (2005). Ethyl sulfate: a metabolite of ethanol in humans and a potential biomarker of acute alcohol intake. *J Anal Toxicol* 29: 270-274.
- [34] Helander A, Dahl H (2005). Urinary Tract Infection: a risk factor for false-negative urinary ethyl glucuronide but not ethyl sulfate in the detection of recent alcohol consumption. *Clin Chem* 51: 1728-1730

- [35] Helander A, Böttcher M, Fehr C, Dahmen N, Beck O (2009). Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol* 44(1): 55-61
- [36] Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG, McGue M, Patrick CJ (2004). Family Transmission and Heritability of Externalizing Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 61:922-928
- [37] Higuchi S, Matsushita S, Kashima H (2006). New findings on the genetic influences on alcohol use and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 19(3): 253-65.
- [38] Hull CL (1943) Principles of behaviour. In: Lesch OM, Walter H (2009). *Tabak und Alkohol*. 1.Aufl.: 13-14, Springer, Berlin
- [39] Jaakonmaki PI, Knox KL, Horning EC, Horning MG (1967). The characterization by gas-liquid chromatography of ethyll beta-D-glucosiduronic acid as a metabolite of ethanol in rat and man. *Eur J Clin Pharmacol* 1: 63-70
- 40] Jatlow P, O'Malley SS (2010). Clinical (nonforensic) application of ethyl glucuronide measurement: are we ready? *Alcohol Clin Exp Res* 34(6): 968-75
- [41] Julien RM (1997). *Drogen und Psychopharmaka*. 1.Aufl.: 24-36, Spektrum, Heidelberg
- [42] Junghanns K, Graf I, Pflüger J, Wetterling G, Ziems C, Ehrental D, Zöllner M, Dibbelt L, Backhaus J, Weinmann W, Wurst FM (2009). Urinary ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulphate (EtS) assessment: valuable tools to improve verification of abstinence in alcohol-dependent patients during in-patient treatment and at follow-ups. *Addiction*, 104: 921–926
- [43] Kamil IA, Smith JN, Williams RT (1952). Studies in detoxication. L. The isolation of methyl and ethyl glucuronides from the urine of rabbits receiving methanol and ethanol. *Biochem J* 54(3): 390-392
- [44] Koob GF, LeMoal M (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the “dark side” of drug addiction. *Nat Neurosci* 8: 1442-1444
- [45] Koob GF (2006). The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction* 101: 23 – 30
- [46] Körkel J, Schindler C (2003). Rückfallprävention mit Alkoholabhängigen: Das strukturierte Trainingsprogramm S.T.A.R. 1.Aufl.: 7-34, Springer, Berlin
- [47] Lindenmeyer J , Brandes C (2003). Deutsche Version des Drug Taking Confidence Questionnaire für Alkoholabhängige (DTCQA-G). In: Glöckner-Rist A, Kufner H (Hrsg.),

Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES) Version 3.0). Institut für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA)

[48] Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F, Rose HK, Rohde-Dachser C (2004). *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7.Aufl.: 220-222, Thieme, Stuttgart

[49] Mann K, Lehert P, Morgan MY. The Efficacy of Acamprosat in the Maintenance of Abstinence in Alcohol-Dependent Individuals: Result of a Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 28(1): 51-63.

[50] Marlett GA, Gordon JR (1985). *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. 1.Aufl., Guilford, New York, NY

[51] Murray CJ, Lopez AD (1996). *The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. 1.Aufl., Harvard, Cambridge, MA

[52] Murray CJ, Lopez AD (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349(9064):1498-504.

[53] Musshoff F, Albermann E, Madea B (2010). Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods—misleading results? *Int J Legal Med* 124(6): 623-30

[54] Nahas GG, Burks TF (1997). *Drug abuse in the decade of the brain*. 1.Aufl.: 89-90, IOS, Burke, VA

[55] Nishikawa M, Tsuchihashi H, Miki A, Katagi M, Schmitt G, Zimmer H, Keller T, Aderjan R (1999). Determination of ethyl glucuronide, minor metabolite of ethanol, in human serum by liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry. *J Chromatography B* 726: 105-110

[56] Nurnberger JI Jr, Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, Rice J, Schuckit M, King L, Petti T, Bierut L, Hinrichs AL, Kuperman S, Hesserbrock V, Poriesz B (2004). A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry* 61(12):1246-1256.

[57] Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC (1992). In Search of how people change. *American Psychologist* 37: 1102-1114

[58] Project Match Research Group (1997) Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project Match Posttreatment Drinking Outcomes. *J Stud Alcohol* 58: 7-29

- [59] Roch I, Kűfner H, Arzt J, Bűhmer M, Denis A (1992). Empirische Ergebnisse zum Therapieabbruch bei Drogenabhűngigen: Ein Literaturűberblick. Sucht 38: 305-322
- [60] Sarkola T, Dahl H, Erikson CJP, Helander A (2003). Urinary ethyl glucuronide and 5-hydroxytryptophol levels during repeated ethanol ingestion in healthy human subjects. Alcohol Alcohol 38: 347-351
- [61] Saű H, Wittchen H, Zaudig M (1996). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Stűrungen DSM-IV. 1.Aufl., Hogrefe, Gűttingen
- [62] Schauder P, Ollenschlűger G (2006). Ernűhrungsmedizin. 3.Aufl.: 441-443, Urban&Fischer, Műnchen
- [63] Schmitt G, Drűnner P, Skopp G, Aderjan R (1997). Ethyl glucuronide concentration in serum of human volunteers, teetotalers and suspected drinking drivers. J Forensic Sci 42: 1099-1102
- [64] Schmitt G, Aderjan R, Keller T, Wu M (1995). Ethyl Glucuronide: An Unusual Ethanol Metabolite in Humans. Synthesis, Analytical Data, and Determination in Serum and Urine. J Anal Toxicol 19: 91-94
- [65] Schneider H, Glatt H (2004). Sulpho-conjugation of ethanol in humans in vivo and by individual sulphotransferase forms in vitro. Biochem J 383: 543-549
- [66] Seidl S, Wurst FM, Alt A (2001). Ethyl glucuronide – a biological marker for recent alcohol consumption. Addict Biol 6: 205-212
- [67] Pillmann F, Ullrich S, Draba S, Sanneműller U, Marneros A (2002). Akute Alkoholeinwirkung und chronische Alkoholabhűngigkeit als Determinanten von Gewaltdelinquenz. Nervenarzt 71: 715-721
- [68] Schneider R (1992). Grundannahmen deutscher Suchttherapiekonzepte. In: Heide M, Klein T, Lieb H (Hrsg.) Abhűngigkeit: Zwischen biochemischen Programm und steuerbarem Verhalten. Beitrűge des IV. Heidelberger Kongresses. 1.Aufl.: 97-122, Nagel, Heidelberg
- [69] Schneider R (1986). Suchtverhalten aus lerntheoretischer und verhaltenstherapeutischer Sicht. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg): Sűchtiges Verhalten. Grenzen und Grauzonen im Alltag. 1.Aufl.: 48-65, Hoheneck, Hamm

- [70] Schneider U, Altmann A, Baumann M et al. (2001) Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: The first multicentre study in Germany. *Alcohol* 36: f219-223
- [71] Schwoon DR (1992) Motivation- ein kritischer Begriff in der Behandlung Suchtkranker. In: Wienberg G (Hrsg.) *Die vergessene Mehrheit- Zur Realität der Versorgung alkohol- und medikamentenabhängiger Menschen*. 1. Aufl.: 170-182, Psychiatrie-Verlag, Bonn
- [72] Singer MV, Teyssen S (2005). *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. 2.Aufl.: 350-507, Springer, Berlin
- [73] Soyka M (2005). Psychische Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2.Aufl.:977-979, Springer, Berlin
- [74] Stephanson N, Dahl H, Helander A, Beck O (2002). Direct quantification of ethyl glucuronide in clinical urine samples by liquid-chromatography–mass spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring* 24: 645–651.
- [75] Thierauf A, Wohlfahrt A, Auwärter V, Perdekamp Mg, Wurst FM, Weinmann W (2010). Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulfate after the consumption of yeast and sugar. *Forensic Sci Int* 202(1-3): 45-47
- [76] Thierauf A, Gnann H, Wohlfahrt A, Auwärter V, Perdekamp MG, Buttler KJ, Wurst FM, Weinmann W (2010). Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulfate after the consumption of non-alcoholic beer. *Forensic Sci Int* 202(1-3): 82-85
- [77] Tyndale RF (2003). Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Annals of medicine* 35 (2): 94-121
- [78] Vestermark A, Boström H (1959). Studies on ester sulfates, V: on the enzymatic formation of ester sulfates of primary aliphatic alcohols. *Exp Cell Res* 18: 174-177
- [79] WHO (2004). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ (Tag des Zugriffs: 01.03.2011)
- [80] WHO (2004). <http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/1llr/en/index.html> (Tag des Zugriffs: 01.03.2011)
- [81] WHO (2004). http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/YLL14_2004.xls (Tag des Zugriffs: 01.03.2011)

- [82] Wienberg G (1994) Die vergessene Mehrheit-Struktur und Dynamik der Versorgung Abhängigkeitskranker in der Bundesrepublik. In: Jagoda B, Kunze H (Hrsg.) Gemeindepsychiatrische Suchtkrankenversorgung. 1.Aufl.: 18-37, Rheinland, Köln
- [83] Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W (2003). Ethyl glucuronide - the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. *Addiction* 98 (2): 51-61
- [84] Wurst FM, Seidl S, Ladewig D, Muller-Spahn F, Alt A (2002). Ethyl glucuronide: On the time course of excretion in urine during detoxifikation. *Addict Biol* 7: 427-434
- [85] Wurst FM, Kempter C, Seidl S, Alt A (1999). Ethyl glucuronide – a marker of recent alcohol consumption with clinical and forensic implications. *Alcohol and Alcoholism* 34: 71-77
- [86] Wurst FM, Vogel R, Jachau K, Varga A, Alling C, Alt A, Skipper GE (2003). Ethyl glucuronide discloses recent covert alcohol use not detected by standard testing in forensic psychiatric inpatients. *Alcohol Clin Exp Res.* 27: 471-476
- [87] Wurst FM, Alling C, Aradottir S, Pragst F, Allen JP, Weinmann W, Marmillot P, Ghosh P, Lakshman R, Skipper GE, Neumann T, Spies C, Javors M, Johnson BA, Ait-Douad N, Akhtar F, Roache JD, Litten R (2005). Emerging Biomarkers: New Directions and Clinical Applications. *Alcohol Clin Exp Res* 29 (3): 465-473
- [88] Wurst FM, Wiesbeck GA, Metzger JW, Weinmann W, Graf M (2004). On Behalf of the WHO/ISBRA study on biological state and trait markers of alcohol use and dependence. On sensitivity, specificity and the influence of various parameters on ethyl glucuronide levels in urine: results from the WHO/ISBRA Study. *Alcohol Clin Exp Res* 28: 1220-1228
- [89] Wurst FM, Müller-Spahn F, Wiesbeck GA, Alling C, Aradottir S, Pragst F, Johnson BA, Javors M, Ait-Daoud N, Skipper GE, Spies C, Nachbar Y, Lesch O, Ramskogler K, Hartmann S, Wolfersdorf M, Dresen S, Weinmann W (2005). Direct Ethanol Metabolites such as Ethyl glucuronide (EtG), Ethyl sulfate (EtS), Fatty Acid ethyl esters (FAEEs), and phosphatidyl ethanol (Peth): A new line of sensitive and specific biomarkers. *Alcohol Clin Exp Res* 29(7):1268-1275
- [90] Wurst FM, Dresen S, Allen JP, Wiesbeck G, Graf M, Weinmann W (2006). Ethyl sulfate: a direct metabolite reflecting recent alcohol consumption. *Addiction* 1001: 204-21

7 Anhang

7.1 Rückfall-Einschätzungs-Fragebogen (REF)

Herr/Frau _____ aus Gruppe _____ hat das Wochenende vom _____ bis _____ außerhalb der Klinik verbracht. Wie schätzen Sie als Bezugstherapeut die Wahrscheinlichkeit ein, dass der Patient einen unentdeckten Rückfall am Wochenende hatte und wie kommen Sie zu dieser Einschätzung?

Einschätzung bezüglich der Kategorien für dieses spezifische Wochenende:

Abstinenzmotivation:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aktuelle Bereitschaft abstinentrelevante Lebensveränderungen durchzuführen:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Emotionale Stabilität:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Stabilisierendes soziales Umfeld:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Struktur des Wochenendes:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Auffälligkeiten im Erscheinungsbild:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Verhalten nach dem Wochenende (z.B.: nervös, gereizt etc):

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Risikosituationen:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Weitere Gründe/Kommentar:

Rückfallwahrscheinlichkeit in % (bitte umkreisen)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Einschätzender Therapeut:

7.2 Erklärung über die Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck

Die dieser Studie zugrundeliegenden Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und zugelassen.

Das Genehmigungsverfahren hat das Aktenzeichen 06-099 und ist auf den 26.07.2006 datiert.

8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. K.Junghanns für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung der Arbeit und konstruktive Kritik und Anregungen.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl.-Psych. M.Margraf für die Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Mein Dank gilt dem Institut für Klinische Chemie der Universität zu Lübeck für die Auswertung der Proben, besonderer Dank gilt hierbei Herrn Dr.rer.nat. L.Dibbelt sowie Herrn T.Wieschendorff und Frau D.Carvajal.

Für gute Zusammenarbeit danke ich meiner wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft sowie dem ärztlichen Personal, den Therapeuten und dem Bereitschaftsdienst der AHG Holstein Klinik.

Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums und bei dieser Arbeit.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Gunnar Wetterling
Geburtstag: 12.02.1984
Geburtsort: Göttingen



Medizinstudium:

11/2010 2.Staatsexamen
10/2003 - 11/2010 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

Beruflicher Werdegang:

Seit 07/2011 Assistenz-Arzt in der Weiterbildung in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Elbe-Klinikum Buxtehude