

# **Komorbidität Psychose und Sucht**

Epidemiologie, Erklärungsmodelle und Evaluation einer  
motivational-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie

Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Philosophie  
der Universität Hamburg

vorgelegt von  
Klara Meister  
aus Hamburg

Hamburg, Juni 2010



Erster Prüfer: Prof. Dr. Martin Lambert

Zweiter Prüfer: PD. Dr. Susanne Fricke

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2010



## **Danksagung**

Ich danke allen Menschen, die mich beim Schreiben dieser Arbeit unterstützt haben und ohne die ich diese Arbeit nicht hätte anfertigen können.

Zunächst danke ich allen Probanden, die sich bereit erklärt haben an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Ein großer Dank gilt auch den Therapeuten, die an den Gruppentherapien beteiligt waren.

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Lambert danken, der mir diese Dissertation ermöglichte und mich seit meiner Anstellung als studentische Hilfskraft in den letzten Jahren begleitet, gefördert und unterstützt hat.

Bei PD. Dr. Susanne Fricke möchte ich mich für die Betreuung meiner Arbeit und ihre hilfreichen Korrekturvorschläge und ihre konstruktive Kritik bedanken.

Ich danke Prof. Dr. Karl Wegscheider für seine wertvolle statistische Betreuung. Dank gebührt auch Prof. Dr. Monika Bullinger für ihre Betreuung des Fortgangs meiner Arbeit in den Forschungsseminaren.

Für die fachliche Unterstützung und den Spaß bei der Durchführung der Studie möchte ich Marc Burlon danken.

Meinen lieben Freundinnen Liz und Sarah möchte ich für das Korrekturlesen und ihren Glauben an das Ende dieser Arbeit danken.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Familie Brigitte, Konrad, Karola und meinem Opa Hans Wagner, die mich in meinem Lebensweg liebevoll und bedingungslos unterstützen.



# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	i
Tabellenverzeichnis .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Abkürzungsverzeichnis .....	xii
Einleitung .....	1
I. THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....	5
1. Epidemiologie.....	5
1.1 Prävalenz von Alkohol- und Drogenkonsum in der Allgemeinbevölkerung .....	5
1.2 Prävalenz von Suchtstörungen bei schizophrenen Patienten.....	7
1.3 Prävalenz von Substanzkonsum bei psychotischen Ersterkrankungen ....	9
2. Erklärungsmodelle zur Komorbidität Psychose und Sucht.....	12
2.1 Modelle der sekundären Suchtentwicklung.....	13
2.2 Modell der Psychoseinduktion .....	15
2.2.1 Differentialdiagnose und nosologische Probleme der substanz- induzierten Psychose versus schizophrenen Psychose.....	16
2.2.2 Empirische Evidenz für das Modell der Psychoseinduktion .....	17
2.2.3 Risikoeffekt des Einstiegsalters in den Konsum.....	19
2.2.4 Mögliche pathophysiologische Mechanismen .....	21
2.2.5 Argumente gegen das Modell der Psychoseinduktion .....	24
2.3 Modelle gemeinsamer ätiologischer Faktoren .....	25
2.4 Bidirektionale Erklärungsmodelle.....	26
2.5 Komplexe integrative Erklärungsmodelle.....	26
3. Krankheitsverlauf von Doppeldiagnosepatienten .....	27
3.1 Verlauf der Sucht und Prädiktoren für eine persistierende Störung durch Substanzkonsum .....	28
3.2 Einfluss des Substanzkonsums auf den Verlauf der Psychose .....	30
4. Therapeutische Konzepte .....	34
4.1 Prinzipien integrierter Behandlungsansätze für Doppeldiagnosepatienten .....	34
4.1.1 Effektivität integrierter Versorgungsmodelle.....	37
4.2 Suchtspezifische Kurzzeitinterventionen .....	38
4.2.1 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) .....	38
4.2.2 Motivationsbehandlung (MI) .....	39

4.3 Effektivität spezifischer psychotherapeutischer Suchtinterventionen bei adoleszenten Doppeldiagnosepatienten .....	41
4.3.1 Kriterien für die Auswahl der Studien .....	41
4.3.2 Bewertung der methodischen Studienqualität .....	42
4.3.3 Zusammenfassung der Psychotherapie-Studien.....	43
5. Zusammenfassung und Problemstellung .....	48
II. ZIELE UND METHODIK DER VORLIEGENDEN ARBEIT .....	50
1. Ziele der vorliegenden Arbeit .....	50
2. Methodik.....	51
2.1 Stichprobe und Rekrutierung .....	51
2.2 Rahmenbedingungen der beiden Interventionen .....	52
2.2.1 Motivationale Verhaltenstherapie (MOVE) .....	53
2.2.2 Supportive Suchttherapie (STAR) .....	53
2.3 Studiendesign .....	53
2.4 Instrumentarium .....	55
2.4.1 Soziodemographie und Vorbehandlungsvariablen.....	55
2.4.2 Diagnostik (nach DSM-IV).....	57
2.4.3 Substanzbezogene Instrumente.....	57
2.4.4 Psychopathologie.....	61
2.4.5 Funktionelle Outcome-Parameter .....	62
2.4.6 Behandlungszufriedenheit.....	63
2.4.7 Therapieadhärenz .....	64
2.4.8 Erfassung von Störvariablen .....	65
2.5 Fragestellungen, Hypothesen und Operationalisierung .....	65
2.5.1 Hypothesen zur Effektivität von MOVE versus STAR .....	65
2.5.2 Explorativer Teil: Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und anderen Outcome-Maßen zu t2 .....	68
2.5.3 Explorativer Teil: Prädiktoren für eine persistierende Störung durch Substanzkonsum zu t2.....	68
2.5.4 Explorativer Teil: Frühverlauf der Psychose und Sucht.....	69
2.6 Angaben zur Datenvorbereitung und statistischen Methodik.....	71
2.6.1 Umgang mit Studienabbrüchen, fehlenden Werten und Auswertungsstrategie .....	71
2.6.2 Statistische Konsequenzen der Cluster-Randomisierung .....	72
2.6.3 Statistische Methoden.....	72
1. Deskription der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen MOVE und STAR zur Baseline .....	77
1.1 Darstellung der ein- und ausgeschlossenen, verweigernden und abbrechenden Patienten.....	77

1.2 Soziodemographie .....	78
1.3 Krankheitsbezogene Stichprobencharakteristika .....	79
1.4 Schweregrad der Psychopathologie und Grad der funktionellen Beeinträchtigung.....	80
1.5 Clustereffekt zu t0.....	81
1.6 Häufigkeitsverteilung psychischer Störungen (nach DSM-IV).....	81
1.6.1 Psychotische Störung und nicht substanzbezogene komorbide psychische Störungen.....	81
1.6.2 Substanzmissbrauch und -abhängigkeit .....	83
2. Therapieeffektivität von MOVE im Vergleich zur STAR hinsichtlich der verschiedenen Therapieerfolgskriterien .....	87
2.1 Therapieteilnahme .....	87
2.1.1 Therapie- und Medikamenten-Compliance während des Studienzeitraums .....	88
2.1.2 Inanspruchnahme zusätzlicher psychosozialer Therapie.....	90
2.2 Primäres Zielkriterium: Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums .....	90
2.3 Sekundäre substanzbezogene Zielkriterien .....	91
2.4 Funktionelle Outcome-Parameter .....	97
2.5 Psychopathologie .....	99
2.6 Unterschiede zwischen den Therapie-Teilnehmern versus Therapie- Abbrechern bezüglich des Outcomes zu t2 .....	102
3. Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und dem klinischen und funktionellen Outcome zu t2.....	102
4. Prädiktoren für eine Persistenz der Störung durch Substanzkonsum zu t2	103
5. Zusammenhang zwischen dem Beginn des Substanzkonsums und dem ersten Auftreten psychotischer Symptome.....	105
IV. DISKUSSION.....	110
1. Charakteristika der Stichprobe im Vergleich mit anderen Studien mit Doppeldiagnosepatienten .....	110
2. Mögliche Erklärungsmodelle für einen Zusammenhang zwischen Substanzkonsum und erstem Auftreten psychotischer Symptome .....	114
3. Zusammenfassung der Ergebnisse zur differenziellen Therapieeffektivität von MOVE versus STAR.....	120
4. Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und anderen Outcome-Maßen zu t2 .....	128
5. Prädiktoren für eine Persistenz der substanzbezogenen Störung.....	129

6. Methodische Limitationen der Studie .....	132
7. Überlegungen zu möglichen Konsequenzen für die Klinik und Praxis .....	136
7.1 Prävention: Früherkennung und Frühbehandlung.....	136
7.2 Ausblick für zukünftige integrierte Behandlungsmodelle .....	138
8. Herausforderungen und Perspektiven für weitergehende Forschung .....	142
V. Zusammenfassung .....	148
VI.Literaturverzeichnis.....	150
VII. Anhang .....	176
Anhang 1. Hierarchie der Evidenzkriterien und Empfehlungsgrade (nach Agency for Health-Care Research and Policy, AHCRP, 1992) .....	176
Anhang 2: Thematische Übersicht der Module der motivational- verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie MOVE.....	177
Anhang 3: Schätzung des Intraklassenkoeffizienten ( <i>ICC</i> ) für psychometrische Skalen zur Baseline ( <i>t</i> <sub>0</sub> ) .....	178
Anhang 4: Schätzung des Intraklassenkoeffizienten ( <i>ICC</i> ) für klinische Parameter bei Therapieende ( <i>t</i> <sub>1</sub> ) zum Follow-up nach 6 Monaten ( <i>t</i> <sub>2</sub> ) .....	179
Anhang 5. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer Remission des Substanzkonsums zu <i>t</i> <sub>2</sub> ( <i>N</i> =65) .	180



## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Häufigkeit substanzbezogener Störungen (Konsum, Missbrauch/ Abhängigkeit) bei psychotischen Ersterkrankungen (Auswahl repräsentativer Querschnittsstudien mit konsekutiv aufgenommenen Patienten; geordnet nach Studienland).....	9-10
<b>Tabelle 2.</b> Verlauf der Störung durch Substanzkonsum (SSK) bei ersterkrankten DD-Patienten in prospektiven naturalistischen Studien (geordnet nach Dauer des Follow-ups).....	28
<b>Tabelle 3.</b> Verlaufsprädiktoren für eine persistierende Suchtstörung bei schizophrenen Patienten.....	30
<b>Tabelle 4.</b> Verlaufsmerkmale schizophrener Patienten mit persistierender Sucht im Vergleich zu Patienten ohne bzw. mit remittierter Sucht.....	31
<b>Tabelle 5.</b> Randomisierte Studien zu suchtspezifischen psychotherapeutischen Interventionen bei adoleszenten Patienten mit Psychose und komorbider Suchtstörung.....	46-47
<b>Tabelle 6.</b> Überblick über die Hauptmesszeitpunkte und Instrumente.....	55
<b>Tabelle 7.</b> Soziodemografische Daten der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen.....	79
<b>Tabelle 8.</b> Allgemeine krankheitsbezogene Daten der Gesamtstichprobe und der beiden Interventionsgruppen.....	80
<b>Tabelle 9.</b> Ergebnisse der klinischen und funktionellen Skalen zur Baseline in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen.....	81
<b>Tabelle 10.</b> Häufigkeitsverteilung der psychotischen Störung und aktueller nicht substanzbezogener Komorbiditäten (DSM-IV) in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen (geordnet nach absteigenden Häufigkeiten).....	82
<b>Tabelle 11.</b> Alter bei Erkrankungsbeginn der Psychose und die Dauer der unbehandelten Erkrankung in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsgruppen.....	83
<b>Tabelle 12.</b> Lebenszeitbezogene und aktuelle Prävalenz substanzbezogener Störungen (nach DSM-IV) in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen (geordnet nach absteigenden Häufigkeiten).....	84
<b>Tabelle 13.</b> Alter bei Erstkonsum (EK) und Risikokonsum (RK) in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsgruppen.....	87
<b>Tabelle 14.</b> Deskriptive Statistik der Anzahl der Konsumtage zu t0, t1, t2 für alle Substanzen, die Problemdroge, Alkohol und Cannabis in der MOVE- und STAR-Bedingung .....	93

<b>Tabelle 15.</b> Stadium der Abstinenzmotivation und Veränderung des Motivationsstadiums (RCQ) in der MOVE- und STAR-Gruppe.....	96
<b>Tabelle 16.</b> Teststatistik der linear gemischten Modelle und ICC für die Outcome-Maße Behandlungszufriedenheit (CSQ-8) und subjektive Lebensqualität (Q-LES-Q-18, SWN) zu t2.....	97
<b>Tabelle 17.</b> Teststatistik der linear gemischten Modelle für die klinischen Parameter zu t1 und t2.....	100
<b>Tabelle 18.</b> Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit persistierender ( $N=23$ ) und remittierter SSK ( $N=42$ ) bezüglich demografischer und klinischer Baseline-Parameter.....	104
<b>Tabelle 19.</b> Zeitliche Beziehung zwischen dem Beginn des riskanten Konsums von Alkohol und illegalen Substanzen und dem ersten Auftreten psychotischer Symptome.....	106
<b>Tabelle 20.</b> Korrelationen zwischen dem Erstkonsumalter (EK) und Risikokonsumalter (RK) illegaler Substanzen mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn und dem Alter bei Beginn erster psychotischer Symptome.....	108

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Darstellung des Studiendesigns.....	54
<b>Abbildung 2.</b> Flussdiagramm für die ein- und ausgeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie (Aufnahme, Zuordnung, Nachbeobachtung und Datenanalyse).....	78
<b>Abbildung 3.</b> Lifetime-Prävalenz für eine substanzbezogene Diagnose (nach DSM-IV) und Substanzkonsum in der Gesamtstichprobe (%).....	86
<b>Abbildung 4.</b> Verlauf der Mittelwerte in der service engagement Skala (SES). In der STAR-Bedingung verschlechterten sich die SES-Werte im Verlauf stetig und blieben in der MOVE-Bedingung zeitlich stabil ohne statistische Signifikanz.....	89
<b>Abbildung 5.</b> Verlauf der Mittelwerte der prozentualen Konsumtage zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 (Prozentangaben bezogen auf die Zeitfenster zu den Messzeitpunkten). In der MOVE-Bedingung zeigte sich zu t1 eine tendenziell stärkere Konsumreduktion als in der STAR-Bedingung.....	91
<b>Abbildung 6.</b> Verlauf der Mittelwerte der prozentualen Konsumtage während der 6-monatigen Studienphase (Prozentangaben bezogen auf die Zeitfenster zu den Messzeitpunkten). In der MOVE-Bedingung zeigte sich eine signifikant stärkere Konsumreduktion während der gesamten Studienphase als in der STAR-Bedingung.....	92
<b>Abbildung 7.</b> Prozentualer Anteil der Patienten in der MOVE- und STAR-Bedingung mit persistierender Störung durch Substanzkonsum (SSK), remittierter SSK und Abstinenz zu t1 und t2 (bezogen auf den Gesamtsubstanzkonsum).....	94
<b>Abbildung 8.</b> Häufigkeitsverteilung von Abstinenz für Alkohol und Drogen zu t1 und t2 in der Gesamtstichprobe.....	95
<b>Abbildung 9.</b> Verlauf der Mittelwerte für die Behandlungszufriedenheit (CSQ-8) in der MOVE- und STAR-Bedingung im Verlauf zu t0, t1 und t2.....	98
<b>Abbildung 10.</b> Verlauf der Mittelwerte der depressiven Symptomatik (CDSS). Die MOVE-Gruppe hatte im Vergleich zur STAR-Gruppe tendenziell weniger depressive Symptomatik zu t2. ....	101



## **Abkürzungsverzeichnis**

BZgA: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials

DD: Duale Diagnose, Doppeldiagnose

DUP: Dauer der unbehandelten Psychose (duration of untreated psychosis)

DUI: Dauer der unbehandelten Erkrankung (duration of untreated illness)

ICC: Intracenter-Korrelations-Koeffizient

ITT: Intention-to-Treat

MI: Motivationsbehandlung (Motivational Interviewing)

MOVE: Motivationale Verhaltenstherapie, Experimentalbedingung

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

SSK: Störung durch Substanzkonsum

SMPI: Schwere und persistierende psychische Störung (severe and persistent mental illness)

STAR: supportive Suchttherapie (Supportive Treatment in Addiction Recovery),  
Kontrollbedingung



## Einleitung

Die ätiologiefreien Begriffe Komorbidität, Duale Diagnose oder Doppeldiagnose (DD) bezeichnen allgemein das gleichzeitige Auftreten zweier psychischer Erkrankungen bei einem Individuum und spezifisch das zeitgleiche Vorliegen einer psychischen und substanzbezogenen Erkrankung (Weltgesundheitsorganisation, 2007). Auch wenn einige Autoren die Bezeichnung Duale Diagnose als „misnomer“ betrachten, da diese Patientengruppe häufig unter mehrdimensionalen psychofunktionalen Beeinträchtigungen und multipler Komorbidität „rather than only two illnesses“ leidet (Drake, Mueser, Brunette, & McHugo, 2004, S. 360), hat sich der Begriff in der Literatur etabliert.

In der vorliegenden Arbeit ist mit dem Begriff DD, sofern nicht anders spezifiziert, stets das gemeinsame Auftreten einer substanzbezogenen Störung und einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis gemeint. Diese Definition ist deshalb relevant, da der Doppeldiagnosebegriff in der Literatur meist allgemein das Vorliegen einer Suchtstörung und einer anderen schweren und persistierenden psychischen Störung (sog. severe and persistent mental illness, SMPI) beschreibt, unter denen die Schizophrenie neben der Major Depression oder Persönlichkeitsstörungen subsumiert wird (Buckley, 2006; Drake, 2007a). Jedoch unterscheiden sich die unter dem Begriff SMPI subsumierten Störungsbilder und die Schwere der Sucht zu stark, um in der globalen Bezeichnung DD zusammengefasst zu werden (Tiet & Mausbach, 2007).

Die Kriterien der international anerkannten Klassifikationssysteme (DSM-IV, American Psychiatric Association, 2003; ICD-10, WHO, 2000) sind für die Diagnostik substanzbezogener Störungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen nur eingeschränkt anwendbar und geeignet (Martin & Winters, 1998), da eine manifeste Abhängigkeit nur selten zu beobachten ist. Dies wird durch den Begriff der „diagnostischen Waisen“ veranschaulicht (Deas, 2006). Daher wird im angelsächsischen Raum bei jugendlichen und jungen Erwachsenen in der Adoleszenzphase zwischen 13 und 24 Jahren (fortan als „Adoleszente“ zusammengefasst) der nicht operationalisierte Terminus „substance use disorders“ verwendet. In Anlehnung daran werden in der vorliegenden Arbeit mit den Begriffen „Sucht“ oder „Störung durch

Substanzkonsum“ (SSK) solche Verhaltensweisen zusammengefasst, die mit einer unkontrollierten, selbstschädigenden Einnahme psychotroper Substanzen einhergehen und nicht zwangsläufig den Begriffen Missbrauch und Abhängigkeit zugeordnet werden können (Martin & Winters, 1998).

In epidemiologischen Studien wurde in den letzten Jahren ein Anstieg der Prävalenzrate von Cannabisstörungen bei jungen Menschen beobachtet und zu dieser Konsumentengruppe gehören auch junge Menschen mit einer Psychose. Bei jungen Menschen mit einer ersten psychotischen Episode liegt die Prävalenz für eine Suchterkrankung zwischen 25–75%, hier steht der Cannabismissbrauch an erster Stelle (B. Green, Young, & Kavanagh, 2005; Kavanagh, Waghorn et al., 2004). Nach klinischem Eindruck hat die Zahl der komorbiden Erkrankungen von Psychose und Sucht auch in Deutschland zugenommen (Gouzoulis-Mayfrank, 2008).

DD-Patienten gelten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne komorbide Suchtstörung als eine schwierig zu behandelnde Patientenklientel, da sie häufig eine schlechte Compliance und einen ungünstigen langfristigen Verlauf ihrer Psychose zeigen, mit hohen Kosten für die Gesellschaft in Folge häufigerer Rezidive und stationärer Aufenthalte (Archie & Gyomory, 2009). Bisher kann keines der postulierten ätiologischen Erklärungsmodelle die hohe Suchtkomorbidity bei schizophrenen Patienten erklären, wobei dies wichtig wäre, um diese Gruppe besser behandeln zu können (Gregg, Barrowclough, & Haddock, 2007).

Die Doppeldiagnose Sucht und Psychose ist ein Problem von großer Dimension und hoher klinisch-praktischer Relevanz (Gouzoulis-Mayfrank, 2007). Die therapeutische Herausforderung liegt darin, zwei oder mehr psychiatrische Störungen zu behandeln. Es wurden integrierte Therapiemodelle als eine Alternative zur sequenziellen oder parallelen Behandlung der beiden Störungen entwickelt. Als eine störungsspezifische Kurzzeittherapie wurde die bei Suchterkrankungen ohne weitere Komorbidity erfolgreich angewendete Motivationsbehandlung (Miller & Rollnick, 2002) für DD-Patienten adaptiert. Bisher mangelt es jedoch an der empirischen Evidenzbasierung der verschiedenen Behandlungsansätze (Cleary, Hunt, Matheson, & Walter, 2009; Drake, O'Neal, & Wallach, 2008). Es besteht erheblicher Forschungsbedarf zu wirksamen und leicht in die klinische Praxis umsetzbaren integrierten

Therapien, die jungen Menschen mit Psychose helfen könnten, ihren Substanzkonsum zu reduzieren.

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Untersuchung der Effektivität einer motivational-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (MOVE) bei adoleszenten DD-Patienten im Vergleich zu einer unspezifischen Kontrollbedingung. MOVE wurde in Kooperation einer Psychosen Spezialambulanz und einer ambulanten Suchteinrichtung entwickelt.

Die Arbeit umfasst vier Kapitel. Der theoretische Teil (Kapitel I.) gibt einen Überblick über die aktuelle Forschungsliteratur zur Epidemiologie (Prävalenz), Erklärungsmodellen zur Entstehung der Komorbidität, Krankheitsverlauf und therapeutischen Konzepten und endet mit einer Zusammenfassung und Problemstellung (siehe auch Meister, Burlon, Rietschel, Gouzoulis-Mayfrank, & Lambert, 2010; Meister, Rietschel, Burlon, Gouzoulis-Mayfrank, & Lambert, 2010). Nachfolgend werden die Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit und die methodischen Grundlagen der Studie vorgestellt (Kapitel II.). Anschließend werden die Ergebnisse der Studie dargestellt (Kapitel III.) und diskutiert (Kapitel IV.). Abgeschlossen wird die Arbeit mit einer zusammenfassenden Darstellung (Kapitel V).



# **I. THEORETISCHE GRUNDLAGEN**

## **1. Epidemiologie**

### **1.1 Prävalenz von Alkohol- und Drogenkonsum in der Allgemeinbevölkerung**

Für eine Einschätzung der Höhe der Prävalenz von Suchterkrankungen bei schizophrenen Patienten soll diese in Relation zu den Konsumzahlen in der altersbezogenen Allgemeinbevölkerung gesetzt werden.

Nach wie vor ist Alkohol die von Jugendlichen am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz. Nach der Drogenaffinitätsstudie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aus dem Jahr 2008 haben rund drei Viertel (75.8%) der 12 bis 17-Jährigen schon einmal Alkohol getrunken. Der Anteil der Jugendlichen mit regelmäßigem Alkoholkonsum (mindestens einmal pro Woche) war im Jahr 2008 mit 17.4% im Vergleich zu 21.2% im Jahr 2004 rückläufig. Zu den Indikatoren eines riskanten Konsummusters zählt das Rauschtrinken („Binge Trinken“), definiert als der Konsum von mindestens fünf Standardgläsern Alkohol pro Trinkgelegenheit. Während über die letzten Jahre ein leichter Abfall des Rauschtrinkens bei Jugendlichen unter 18 Jahren verzeichnet wurde, gab es im Jahr 2007 einen Anstieg insbesondere bei den männlichen Jugendlichen (BZgA, 2007a). Die 30-Tage-Prävalenz des Binge-Trinkens war im Jahr 2008 mit 20.4% im Vergleich zu 2007 (25.5%) und im Vergleich zu 2004 (22.6%) gesunken.

Cannabis gilt seit mehreren Jahren in Deutschland und international als die am weitesten verbreitete illegale Droge. Epidemiologische Studien aus den USA, Australien und einigen Ländern der EU berichten über einen Anstieg von cannabisbezogenen Störungen in der jugendlichen Allgemeinbevölkerung in den letzten 10 bis 15 Jahren und zudem über ein früheres Konsumeinstiegsalter (Ajdacic-Gross et al., 2007; Chambers, Krystal, & Self, 2001; Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EBDD), 2008; Hickman, Vickerman, Macleod, Kirkbride, & Jones, 2007; Lambert et al., 2005; Larsen et al., 2006; Pfeiffer-Gerschel, Kipke, Lang, Spahlinger, & Bartsch, 2008; Rehm, Room, Brink, & Kraus, 2005; Verdoux, Tournier, & Cougnard, 2005; Westermeyer, 2006).

Nach dem „Epidemiologischen Suchtsurvey“ liegt in Deutschland bei etwa 380.000 der 18 bis 59-Jährigen ein Cannabismissbrauch vor und bei etwa 220.000 eine Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV. Fast jeder zehnte aktuelle Konsument (9.7%) und jede fünfte aktuelle Konsumentin (18.7%) in der erwachsenen Altersgruppe zeigt eine Cannabisabhängigkeit (Kraus, Augustin, & Orth, 2005). Aktuelle epidemiologische Studien zur Prävalenz von Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen im Jugendalter stehen nicht zur Verfügung. In der älteren epidemiologischen Längsschnittuntersuchung („early developmental stages of psychopathology“, EDSP) aus München gaben 32.9% der befragten 3021 Jugendlichen im Alter von 14 bis 24 Jahren an, zumindest einmal Cannabis probiert zu haben, 8-9% erfüllten Lifetime die diagnostischen Kriterien für einen Missbrauch und 4-7% die für eine Cannabisabhängigkeit (Perkonig et al., 1999; von Sydow et al., 2001).

Das Einstiegsalter in den Cannabiskonsum ist kontinuierlich von durchschnittlich 17.5 Jahren (1993) auf 16.7 Jahre (2000) auf 16.4 Jahre (2004) abgesunken (Töppich, 2005).

Schätzungsweise 70% aller Cannabisabhängigen sollen eine behandlungsrelevante komorbide psychische Störung aufweisen (Bonnet, Harries-Hedder, Leweke, Schneider, & Tossmann, 2004; Thomasius, Weymann, Stolle, & Petersen, 2009). In Deutschland hat sich die Zahl von Cannabis konsumierenden Klienten in ambulanten Beratungsstellen seit 1994 versechsfacht (Sonntag, Bauer, & Hellwich, 2006) und die Inanspruchnahmepopulation zeigt häufig einen chronifizierten Krankheitsverlauf mit psychosozialen Problemen und komorbiden psychiatrischen Störungen (Hölscher, Bonnet, & Scherbaum, 2008).

Jedoch beobachten neuere repräsentative Studien zur Verbreitung des Cannabiskonsums in Deutschland in allen Altersgruppen erstmals einen rückläufigen Trend zwischen 2004 und 2007 in der Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz (BZgA, 2007b; Drogen- und Suchtbericht, 2008; Thomasius et al., 2009). Während die Lebenszeitprävalenz des Cannabiskonsums unter den 12 bis 17-Jährigen von 6.1% im Jahr 1993 kontinuierlich auf 15.1% im Jahr 2004 gestiegen war, fiel sie im Jahr 2008 mit 9.6% fast auf den Ausgangswert von 1993 zurück. Trotz dieser positiven Gesamtentwicklung bleibt die Zahl der

regelmäßigen Konsumenten ( $\geq 10$  Konsum im letzten Jahr) von Cannabis relativ konstant (Pfeiffer-Gerschel, Kipke, Lang, Spahlinger, & Bartsch, 2008).

Auch die Zahlen für einen aktuellen illegalen Drogenkonsum waren im Jahre 2006 im Vergleich zu 2003 insgesamt stabil oder rückläufig (Drogen- und Suchtbericht, 2008; Pfeiffer-Gerschel et al., 2008). Die Lebenszeitprävalenz für einen Konsum illegaler Drogen liegt in der Altersgruppe von 18 bis 24 Jahren bei 40.3% und die 12-Monats-Prävalenz bei 17.5% (Pfeiffer-Gerschel et al., 2008). Während in etwa einem Viertel der EU-Mitgliedsstaaten der Kokainkonsum angestiegen ist, sind die Konsumzahlen für Deutschland unverändert vergleichsweise niedrig (Pfeiffer-Gerschel et al., 2008). Unter den jungen Erwachsenen zwischen 18 und 24 Jahren haben 1.8% innerhalb der letzten 12 Monate Kokain konsumiert und 4.1% mindestens einmal in ihrem Leben. In Deutschland spielen Stimulantien wie z.B. Amphetamine und Ecstasy eine größere Rolle als Kokain. Der Amphetaminkonsum ist im Vergleich zu 2003 nicht angestiegen: 2.4% der jungen Erwachsenen haben innerhalb der letzten 12 Monate Amphetamine konsumiert. Die Zahlen für einen Ecstasykonsum sind seit 2000 (2.9%) kontinuierlich zurückgegangen, nur noch 1.9% der 18-24-Jährigen haben innerhalb des letzten Jahres Ecstasy konsumiert (Lebenszeitprävalenz: 5.4%).

## **1.2 Prävalenz von Suchtstörungen bei schizophrenen Patienten**

Die in der Literatur berichteten Prävalenzen zum gemeinsamen Vorkommen von Substanzmissbrauch und schizophrener Psychose variieren bedingt durch methodische Studienunterschiede (Baldacchino et al., 2009; B. Green, Young, & Kavanagh, 2005; Larsen et al., 2006; Rabinowitz et al., 1998; Westermeyer, 2006). Dazu zählen Merkmale der untersuchten Stichprobe (*klinische Inanspruchnahmepopulation versus epidemiologische Studie, ambulante versus stationäre Patienten, Ersterkrankte versus chronisch Kranke, Range des Alters/Altersverteilung der Stichprobe, prozentualer Anteil männlicher Patienten in der Gesamtstichprobe, Gefängnisinsassen, Obdachlose etc.*), das Jahr und das Land der Datenerhebung einschließlich städtisches oder ländliches Umfeld, der Zeitrahmen für die Erhebung der Störungen (*Lifetime versus 12-Monate Prävalenz*), die Art der Datengewinnung (*prospektiv versus retrospektiv; Aktenstudie*), das verwendete Klassifikationssystem (*ICD-10 oder DSM-IV*) und

die Erhebungsinstrumente zur Diagnostik einer Substanzstörung, die von globaler klinischer Einschätzung über standardisierte Befragungen bis zur Anwendung toxikologischer Untersuchungen reichen (Blanchard, Brown, Horan, & Sherwood, 2000; B. Green et al., 2005). In vielen Studien wurde nicht genau zwischen Konsum, Missbrauch und Abhängigkeit differenziert. Die Berechnung von Lifetime-Prävalenzen in altersheterogenen Stichproben (großer Range des Alters) kann aus statistischen Gründen zu einem Bias führen (sog. Pseudokomorbidität), da die Inzidenz der Störungen mit dem Alter variiert (Kraemer, Wilson, & Hayward, 2006).

Eine häufig zitierte Untersuchung ist die bislang größte, in den 1980er Jahren durchgeführte amerikanische Epidemiologic-Catchment-Area-Study mit 20.291 Personen aus der Allgemeinbevölkerung (AB). Bei schizophrenen Patienten zeigte sich eine Lebenszeitprävalenz für eine Substanzstörung von 46% (AB: 22.5%). Davon erfüllten 33.7% die diagnostischen Kriterien für einen Missbrauch/Abhängigkeit von Alkohol (AB: 13.5%) und 27.5% für eine andere (illegale) Substanz (AB: 6.1%) (Regier et al., 1990). Diese im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 4.6-fach höhere Lifetime-Prävalenz für eine Suchtstörung ist nicht schizophreniespezifisch und findet sich auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen. Für antisoziale Persönlichkeitsstörungen liegt die Lebenszeitprävalenz für eine Suchtstörung bei 83.6%, für eine bipolare Störung bei 60.7%, für eine Angsterkrankung bei 27%, für eine Major Depression bei 24% (Regier et al., 1990), für eine Posttraumatische Belastungsstörung bei 20-40% (Jacobsen, Southwick, & Kosten, 2001) und für eine Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung bei ca. 50% (Kalbag & Levin, 2005).

Das Präferenzierungsmuster einzelner Substanzgruppen bei schizophrenen Patienten zeigt die höchste Lebenszeitprävalenz für Nikotin mit 58-90%, gefolgt von Alkohol mit 25-40%, Cannabis mit 12-42%, Kokain mit 15-50% und Amphetaminen mit 2-25% (nach Buckley, 2006; Chambers, Krystal, & Self, 2001). Green et al. (2005) fanden in ihrem Review mit 53 Studien und fünf epidemiologischen Studien aus dem Zeitraum von 1990 bis 2002 eine Prävalenz für aktuellen Cannabiskonsum von 23.2% und Cannabissmissbrauch/-abhängigkeit von 11.3%. Die Lebenszeitprävalenz für Konsum lag bei 42.1% und für Missbrauch/-abhängigkeit bei 22.5%. Die Prävalenzzahlen in den

Primärstudien differierten abhängig von der Präzision der Diagnose. Bei der weiter gefassten Diagnose „Psychose“ (versus „Schizophrenie“) waren die Prävalenzwerte höher und die soziodemographischen Merkmale junges Alter und männliches Geschlecht waren signifikant mit einer höheren Prävalenz assoziiert. Das Jahr der Erhebung und die geographischen Lage hatten keinen Einfluss auf die Prävalenz.

### 1.3 Prävalenz von Substanzkonsum bei psychotischen Ersterkrankungen

In Analogie zu den bekannten Risikofaktoren für eine Suchtentwicklung in der Allgemeinbevölkerung sind komorbide Patienten im Vergleich zu Patienten mit Psychose ohne Suchtkomorbidität häufiger jung, männlich, ledig und sie haben ein niedrigeres Ausbildungsniveau und einen niedrigeren sozioökonomischen Status (Kavanagh, Waghorn et al., 2004; Koskinen, Löhönen, Koponen, Isohanni, & Miettunen, 2009; Lammertink, Löhner, & Kaiser, 2001). Wie in der jugendlichen Allgemeinbevölkerung ist bei ersterkrankten psychotischen Patienten Cannabis die am häufigsten konsumierte Substanz, gefolgt von Alkohol, Stimulantien, Halluzinogenen und einem zunehmenden Trend zum gleichzeitigen Gebrauch mehrerer Substanzen (Duke, Pantelis, & McPhillips, 2001; Kavanagh, Waghorn et al., 2004; Lambert et al., 2005). In Tabelle 1 ist die Häufigkeit substanzbezogener Störungen bei schizophrenen Ersterkrankten nach Land, Setting (ambulant versus stationär), Stichprobe (Größe, Alter, prozentualer Anteil männlicher Patienten) und Zeitperiode dargestellt.

**Tabelle 1.** Prävalenz substanzbezogener Störungen (Konsum, Missbrauch/ Abhängigkeit) bei psychotischen Ersterkrankungen (Auswahl repräsentativer Querschnittsstudien mit konsekutiv aufgenommenen Patienten; geordnet nach Studienland)

Autor	Jahr	Setting	N, % m, Alter	Zeitperiode Lifetime (%)	Andere Zeitperiode
<b>Australien</b>					
Lambert et al., 2005 <sup>a,b</sup>	1998-2000	A, S	625, 63.8%, 15-29 J.	Gesamt 74.1%	3-Monate: Gesamt 61.6%, davon THC 70.6%, polyv. 16.4%, Opiate/Alkohol/ Amph. 13%
Wade et al., 2006	1997, 2001	A, S	103, 66%, 15-30 J.	Gesamt 71%, davon THC 63.5%, Alkohol 27.8%, Nikotin 73.8%	1-Jahr: Gesamt 51.5%, THC 41.7%, polyv. 21.6%, Alkohol 15%, Nikotin 72.8%
<b>Deutschland</b>					
Hambrecht et al., 1996	1987-1989	S	232, 46.5%, 12-59 J.	Gesamt 37.9%, Alkohol 23.7%, Drogen insges. 14.2%, THC 13%, Halluz. 5%, Kokain 5%, Amph. 4%	k.A.

Röder-Wanner et al., 1998	1994-1995	S	90, 33.3%, 18-60 J.	THC 18.9% (Männer THC 53%; Frauen: 2%), Alkohol 6.7% (Männer: 13%, Frauen 3%)	k.A.
<b>England</b>					
Cantwell et al., 1999	1992-1994	A, S	154, 59.7%, 16-64 J.	Gesamt 37%	1-Jahr: Gesamt 27.2%, Drogen insges. 19.5%, Alkohol 11.7%, THC 17.5%
Barnes et al., 2006	1998	A	152, 72.3%, 16-50 J.	Konsum: Gesamt 68%, Alkohol 27%, THC 64.4%, Stim. 37.7%, Ecstasy 32.9%, Halluz 30.8%, Opiate/Heroin 11.6%, PCP 4.8%	1-Monat: Alkohol 27%, Konsum Drogen insges. 34.7%
Barnett et al., 2007	2002-2005	A	123, 75.6%, 17-65 J., ab 2004 17-35J.	Gesamt 67.5%, Alkohol 43.1%, Drogen insges. 20.1%, THC 50.8%, polyv. 6.1%	Konsum 1-Monat: polyv. 29%, THC 29%, Amph. 1.8%, andere Substanzen 5.9%
<b>Frankreich</b>					
Sorbora et al., 2003	1996-1997	S	68, 51.5%, 16-59J.	Drogen insges. 22.4%, Alkohol 23.9%	k.A.
<b>Italien</b>					
Mauri et al., 2006 <sup>a</sup>	1990-2004	S	285, 63.1%, 15-43 J.	Gesamt 34.7%, davon THC 49%, Alkohol 13%, Kokain 4%, polyv.56%	k.A.
<b>Kanada</b>					
Pencer et al., 2003	2001	A	266, 65.7%, 16-50 J.	k.A.	1-Jahr: Gesamt 48%, THC 33%, Alkohol 30%, Halluz 7.5%, Kokain 2%
Van Mastrigt et al., 2004	2003	A, S	357, 66.6%, M=24 J, 16-50 J.	k.A.	1-Jahr: Gesamt 44.5%, THC 30.8%, Alkohol 27.5%, Alkohol + THC 17%, andere Substanzen 11.5
<b>Niederlande</b>					
Linszen et al., 1994	1993	S	93, 72%, 15-26 J.	k.A.	1-Jahr: THC 26%, Alkohol 9%, Kokain 2%
Veen et al., 2004	1997-1999	A, S	133, 72.9%, 15-45 J.	k.A.	1-Jahr: Konsum ≥ 1x Monat: THC 52.6%, Kokain 9%, Amph. 6.8%, Opiate 0.8%
<b>Norwegen, Dänemark</b>					
Larsen et al., 2006	1997-2000	A	300, 59.1% m, 16-65J.	k.A.	6-Monate: Drogen insges. 23%, davon THC 56%, Amph. 16%, Kokain 7%, Opiate 3%, polyv. 16%, Alkohol 15%, Droge + Alkohol 6%
<b>Singapur</b>					
Sim et al., 2004	2003	S	79, 18-40 J	Drogen insges. 6.3%, Alkohol 2.5% (Autoren vermuten Unterschätzung, da Konsum illegaler Drogen bestraft wird)	k.A.
<b>USA</b>					
Rabinowitz et al., 1998	1989-1995	S	224, 65.1%, 15-60J.	Gesamt 46%, Alkohol 37.5%, THC 30%, Amph. 11.6%, Halluz. 7.4%, Opiate 3.1%	k.A.
Sevy et al., 2001	1986-1994	S	118, 51.7%, 14-14 J.	Gesamt 23%, Alkohol 15.3%, THC 14.4%, Kokain 9.3%, Halluz. 3.4%, Opiate 1.7%	k.A.
Hsiao et al., 2007	k.A.	S	69, k.A., 6-17J.	Gesamt 45%	k.A.
<i>Anmerkungen:</i> k.A.: Keine Angabe, A: ambulant, S: stationär, Drogen insges.: ohne Berücksichtigung von Alkohol, THC:Tetrahydrocannabinol, Amph.: Amphetamine, Stim.: Stimulantien, Halluz.: Halluzinogene, PCP: Phencyclidine, polyv.: Polysubstanzkonsum.					
<sup>a</sup> Aktenstudie					

Während sich in Studien mit erwachsenen chronisch erkrankten schizophrenen Patienten die Daten zur Lebenszeitprävalenz und Prävalenz für einen aktuellen Substanzmissbrauch/-abhängigkeit unterscheiden können (Westermeyer, 2006), trifft dies bei adolescenten Ersterkrankten weniger zu (Lambert et al., 2005). Die höchsten Prävalenzen für eine aktuelle substanzbezogene Störung mit 51-62% und Lifetime mit 71-74% werden aus den australischen Erstbehandlungszentren mit Fokus auf Adoleszente (15-29 Jahre) berichtet. Studien aus den USA ergaben etwas niedrigere Häufigkeiten von 23-46% (Hsiao & McClellan, 2007; Kovasznay, Fleischer, & Tanenberg-Karant, 1997; Sevy, Robinson, & Holloway, 2001), davon waren die am häufigsten konsumierten Substanzen Alkohol mit 15-38%, Cannabis mit 14-30% und Stimulantien/Kokain mit 9-12%. In älteren klinischen Studien mit deutschen Krankenhausstichproben wurden niedrigere Prävalenzen gefunden bei einem ähnlichen Verteilungsmuster der Substanzklassen mit einer Lebenszeitprävalenz für Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit von 6.7-24% und Cannabismissbrauch/-abhängigkeit von 13-18.9%, aber niedrigeren Prävalenzen für Kokain mit 5% (Hambrecht & Häfner, 1996; Röder-Wanner & Priebe, 1998). Aktuelle Prävalenzdaten für Deutschland fehlen, wobei auch hier ein stetiger Anstieg komorbider Suchterkrankungen bei psychotischen Patienten vermutet wird (Gouzoulis-Mayfrank, 2008).

Eine ältere britische Untersuchung ergab mit 37% eine vergleichbar hohe Lifetime-Prävalenz für eine substanzbezogene Störung wie in den USA (Cantwell et al., 1999), wobei neuere Studien deutlich höhere Werte von 67-68% berichten (Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt, & Joyce, 2006; Barnett et al., 2007). In den Niederlanden liegt die Prävalenz für aktuellen Cannabismissbrauch bei 26-53% (Linszen, Lenior, de Haan, Dingemans, & Gersons, 1998; Veen et al., 2004), in Italien bei 49% (Mauri et al., 2006), in Kanada bei 30-33% (Pencer & Addington, 2003; van Mastrigt, Addington, & Addington, 2004) und auch in Skandinavien ist bei einer Prävalenz für aktuellen Substanzmissbrauch von 23% Cannabis mit 56% die am häufigsten missbrauchte Substanz.

In der amerikanischen Literatur wird von einem dramatischen Anstieg substanzbezogener Störungen bei schizophrenen Patienten in den letzten Jahrzehnten von etwa 20-30% ausgegangen und die Lebenszeitprävalenz

heute auf 70-80% geschätzt (Westermeyer, 2006). In europäischen Ländern wurden bisher keine großen epidemiologischen Studien vergleichbar mit der amerikanischen Epidemiologic-Catchment-Area-Study (Regier et al., 1990) durchgeführt. Jedoch wird auch in der europäischen und deutschen Literatur wiederholt geäußert, dass das Komorbiditätsproblem nach klinischem Eindruck in den letzten Jahrzehnten zugenommen habe (Gouzoulis-Mayfrank, 2008; Larsen et al., 2006; Wobrock, Pajonk, D'Amelio, & Falkai, 2005).

Bisher ist unklar, ob die mitgeteilten Häufigkeiten einen realen Anstieg reflektieren. Komorbidität als Artefakt könnte durch eine verbesserte Erkennung und Diagnostik und durch die Sensibilisierung für die Problematik entstehen (Gouzoulis-Mayfrank, 2007), wobei nach wie vor eher von einer Unterschätzung und fehlenden Identifikation von Suchtstörungen bei psychiatrischen Patienten auszugehen ist (Ley, Jeffery, & Ruiz, 2002; Tiet, Finney, & Moos, 2008). Es erscheint aber durchaus plausibel, dass schizophrene Patienten im Rahmen der Deinstitutionalisierung auch den negativen sozialen Einflüssen einer Gesellschaft ausgesetzt worden sind. Gleichzeitig konnte nach Ansicht einiger Autoren die protektive Funktion der psychiatrischen Krankenhäuser durch eine flächendeckende gemeindenahere ambulante Versorgung bisher nicht ausreichend kompensiert werden (Cutler, Bevilacqua, & McFarland, 2003; Drake, Green, & Mueser, 2003; Drake, Wallach, & McGovern, 2005).

## **2. Erklärungsmodelle zur Komorbidität Psychose und Sucht**

Eine Voraussetzung für wirksame Suchtprävention und Behandlungskonzepte sind plausible Modellvorstellungen zu den Entstehungs- und Aufrechterhaltungsbedingungen der Komorbidität (Gregg et al., 2007). Im Wesentlichen werden vier Erklärungsmodelle voneinander unterscheiden, wovon keines ausreichend empirisch fundiert ist, um Allgemeingültigkeit zu haben (Blanchard et al., 2000; Gouzoulis-Mayfrank, 2007; Gregg et al., 2007; Mueser, Drake, & Wallach, 1998). Die folgenden Erklärungsmodelle werden genauer vorgestellt:

- 1) Modelle der sekundären Suchtentwicklung (Sucht als Folge der schizophrenen Psychose)
- 2) Modell der Psychoseinduktion (Substanzkonsum verursacht oder beschleunigt den Ausbruch der schizophrenen Psychose)

- 3) Modelle gemeinsamer ätiologischer Faktoren (gemeinsame neurobiologische bzw. genetische Vulnerabilität für Psychose und Sucht)
- 4) Bidirektionale Modelle (wechselseitige Beeinflussung der Psychose und Sucht) und komplexe integrative Modelle (Kombination der Modelle).

Die Entwicklung und empirische Überprüfung der Modelle erfolgte in einer Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungsansätze, u.a. in experimentellen Studien zur Wirkung der Cannabisinhaltsstoffe (O'Daly et al., 2005), prospektiven Studien mit Ultra-High-Risk Patienten zum prädiktiven Wert von Substanzkonsum für die Entwicklung einer Psychose (Johnstone, Ebmeier, Miller, Owens, & Lawrie, 2005; Kristensen & Cadenhead, 2007), Untersuchungen zur chronologischen Differenzierung von Psychose und Sucht bei Ersterkrankten und epidemiologische Untersuchungen zur Assoziation von Cannabiskonsum und der Entwicklung psychotischer Erkrankungen, um nur einige zu nennen.

## **2.1 Modelle der sekundären Suchtentwicklung**

*Modelle der sekundären Substanzstörung* basieren auf der Annahme, dass die schizophrene Erkrankung das Risiko für die Entwicklung einer Substanzstörung erhöht. Unter diesem Ansatz lassen sich die Selbstmedikationshypothese (Khantzian, 1997), das Affektregulationsmodell (Blanchard et al., 2000), das Supersensitivitätsmodell (Mueser et al., 1998) und die Social drift Hypothese (Mueser et al., 1998; Phillips & Johnson, 2001) subsumieren.

Die *Selbstmedikationshypothese* (SMH, Khantzian, 1985; Khantzian, 1997) vermutet einen zielgerichteten Konsum spezifischer Substanzen als aktiven Bewältigungsversuch zur Kompensation bestimmter direkter oder indirekter schizophrener Symptome, Nebenwirkungen der Antipsychotika (Schneier & Siris, 1987) oder dysphorischer Zuständen wie Angst, Depression, Langeweile oder Einsamkeit (Dixon, Haas, Weiden, & Frances, 1991). Die SMH konnte mit wenigen Ausnahmen (z.B. Duke et al., 2001; Schneier & Siris, 1987) empirisch nicht bestätigt werden (Gregg et al., 2007; Mueser et al., 1998; Pencer & Addington, 2008).

Die Mehrheit der Patienten nennt als Hauptmotiv für den Konsum den Intoxikationseffekt, gefolgt von der Linderung ängstlich-depressiver Zustände

und soziale Gründe. Nur eine Minderheit der Patienten nennt als Motiv eine Linderung psychotischer Symptome und medikamentöser Nebenwirkungen (Gregg et al., 2007). Zudem berichten Patienten, dass die Konsummotive meist inkongruent mit der tatsächlich erzielten Substanzwirkung sind (Addington & Duchak, 1997). Die individuellen Konsummotive sind aus klinisch-therapeutischer Sicht relevant, da speziell die Bewältigung negativer Stimmungen mit einem erhöhten Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung einhergeht (Spencer, Castle, & Michie, 2002).

Gegen die Plausibilität der SMH spricht auch die ähnliche Prävalenzverteilung einzelner Substanzen bei schizophrenen Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung (Blanchard et al., 2000) sowie der vielfach replizierte Befund, dass bei der Mehrheit der Patienten der Substanzmissbrauch mehrere Jahre vor dem Auftreten erster positiv psychotischer Symptome (Barnett et al., 2007; Bersani, Orlandi, Kotzalidis, & Pancheri, 2002; Cantor–Graae, Nordstrom, & McNeil, 2001; Cantwell et al., 1999; Linszen, Dingemans, & Lenior, 1994) und der Prodromalphase beginnt (Hambrecht & Häfner, 1996; Veen et al., 2004).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass schizophrene Menschen ähnliche Konsummotive haben wie andere Menschen und die Konsummuster überwiegend mit der nach Ort und Zeit fluktuierenden Verfügbarkeit sowie den Kosten der Substanzen zusammenzuhängen (Drake, Wallach, Alverson, & Mueser, 2002; Gregg et al., 2007; Mueser et al., 1998).

Angesichts der mangelnden empirischen Bestätigung der SMH entwickelten Blanchard et al. (2000) die SMH weiter und formulierten das *Affektregulationsmodell*. Demnach prädisponieren überdauernde Persönlichkeitsdimensionen wie die Neigung zu negativer Affektivität, Neurotizismus und mangelnde Verhaltenskontrolle schizophrene Menschen zum Substanzmissbrauch als Coping gegen negative affektive Zustände (Blanchard et al., 2000). Das Modell kann den meist vor Erstmanifestation der Psychose beginnenden Substanzmissbrauch erklären, eine empirische Überprüfung steht aber noch aus.

Das eher neurobiologisch orientierte *Supersensitivitätsmodell* (Drake & Mueser, 2002; Mueser et al., 1998) ist angelehnt an das Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Schizophrenie (Lieberman et al., 1986; Zubin & Spring, 1977).

Ausgangspunkt waren klinische und empirische Befunde, wonach schizophrene Patienten im Vergleich zu reinen Suchtpatienten seltener eine körperliche Substanzabhängigkeit entwickeln (Drake & Wallach, 1993) und bereits bei geringen Substanzdosen einen psychotischen Rückfall erleben (Swofford, Kasckow, & Scheller-Gilkey, 1996).

Diese Überempfindlichkeit („Supersensitivität“) für Suchtstoffe wird auf eine primär erhöhte neurobiologisch bedingte „Schwäche“ bzw. Vulnerabilität zurückgeführt und führt in Kombination mit kognitiven/sozialen Defiziten und mangelnder Impulskontrolle zu besonders negativen Einflüssen des Substanzkonsums auf den Erkrankungsverlauf (Mueser et al., 1998). Die einzige Studie (Gonzalez, Bradizza, Vincent, Stasiewicz, & Paas, 2007) liefert keine empirische Validierung des Modells. Hier fanden sich keine Unterschiede zwischen DD-Patienten und „reinen“ Suchtpatienten hinsichtlich der Schwere der Suchtstörung und den negativen Folgen des Konsums.

Schließlich könnte auch der bei schizophrenen Erkrankungen bereits im Frühverlauf der Erkrankung beginnende sozioökonomische Abstieg (*social drift*) die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs begünstigen (Mueser et al., 1998; Phillips & Johnson, 2001). Schizophrene Menschen leben nach wie vor oft in sozial schwächeren Wohngebieten (Drake et al., 2008), in denen sie leichter in Kontakt mit Drogen kommen und sich von anderen sozialen Randgruppen eher angenommen und toleriert fühlen könnten.

## **2.2 Modell der Psychoseinduktion**

Nach dem Modell der Psychoseinduktion (auch sekundäre Psychoseentwicklung genannt) können Substanzen mit einem psychotomimetischen Effekt wie Cannabis, Stimulantien und Halluzinogene eine Psychose ursächlich induzieren, die im Folgenden auch ohne Fortsetzung des Konsums den Verlauf einer schizophrenen Psychose nehmen. Da Cannabis die weltweit häufigste konsumierte Droge ist, liegt der Fokus der Forschung auf cannabisinduzierten Psychosen. Das Erklärungsmodell der Psychoseinduktion basiert auf der Katecholaminhypothese der Schizophrenie. Als Wirkmechanismen werden die aus Tierexperimenten bekannten Phänomene des so genannten „Kindlings“ und der behavioralen Sensitivierung angenommen (O’Daly et al., 2005). Der Begriff „Kindling“ (engl. für zündend)

wurde geprägt in der Epilepsieforschung. Tierversuche mit Ratten zeigten, dass minimale elektrische Stimulation, die ursprünglich keine epileptischen Anfälle auslöste, über Dauer appliziert, dazu führte, dass die Ratten unter der geringen Dosis einen Anfall erlitten. Später konnte auch das Kindling auf chemischer Basis nachgewiesen werden (Mueser et al., 1998; O'Daly et al., 2005). Behaviorale Sensitivierung bezeichnet die umgekehrte Toleranz auf psychostimulierende Effekte (Lieberman, Kinon, & Loebel, 1990).

### **2.2.1 Differentialdiagnose und nosologische Probleme der substanzinduzierten Psychose versus schizophrenen Psychose**

Für die Beantwortung der Frage, ob Cannabis eine über die reversible Intoxikation andauernde psychotische Störung auslösen kann, soll zunächst kurz auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung substanzinduzierter von schizophrenen Psychosen eingegangen werden. Bei einer *substanzinduzierten* Psychose beginnt die Symptomatik unmittelbar nach oder spätestens innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Substanzkonsum mit begrenzter Dauer von einigen Tagen bis Wochen. Die Doppeldiagnose schizophrene Psychose und Sucht wird nach dem ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation, 2000) und dem DSM-IV (American Psychiatric Association, 2003) erst gestellt, wenn die psychotische Symptomatik vor Beginn des Substanzkonsums auftrat oder wenn die „substanzinduzierte Psychose“ während einer Abstinenz und antipsychotischer Therapie über längere Zeit symptomatisch bleibt (Näheres zur Differentialdiagnostik siehe Rounsaville, 2007). Aktuelle Forschungsergebnisse unterstützen bereits früher geäußerte Zweifel (Thornicroft, Meadows, & Politi, 1992) an der Validität der substanzinduzierten, insbesondere der cannabisinduzierten Psychose als eigenständige, von anderen Psychosen abgrenzbaren nosologischen Diagnoseentität. In einer Follow-up Studie aus Dänemark basierend auf einer epidemiologischen Stichprobe von 535 erkrankten Patienten mit cannabisinduzierter Psychose als Erstdiagnose erhielten fast 50% der Patienten während der sechsjährigen Follow-up Phase eine Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (Arendt, Preben, Rosenberg, Pedersen, & Waltoft, 2008; Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jorgensen, 2005). Bei Berücksichtigung erneuter vorübergehender und substanzinduzierter psychotischer Episoden erhöhte sich

die Zahl auf 77% und nur 16% der Patienten hatten während der Follow-up Periode keine psychiatrische Hilfe in Anspruch genommen (Arendt et al., 2005).

Psychopathologisch und phänomenologisch lassen sich substanzinduzierte Psychosen von Schizophrenien nur schwer differenzieren (Arendt et al., 2008; Arendt et al., 2005; Boydell et al., 2007; Thornicroft et al., 1992). Bisher konnten keine reliablen differentialdiagnostischen Marker identifiziert werden. In einer Studie waren die Merkmale männliches Geschlecht, junges Alter, schlechteres prämorbidem Funktionsniveau und eine positive psychiatrische Familienanamnese mit dem Vorliegen der Doppeldiagnose Schizophrenie und Sucht versus cannabisinduzierter Psychose assoziiert (Caton, Drake, & Hasin, 2005; Caton et al., 2007; Rounsaville, 2007). Dagegen finden zwei neuere populationsbasierte Familienstudien keinen Unterschied in der Verteilung psychiatrischer Erkrankungen bei Familienangehörigen ersten Grades zwischen Menschen mit cannabisinduzierter Psychose und schizophrener Psychose (Arendt et al., 2008; Boydell et al., 2007). Zusammenfassend finden sich empirische Hinweise gegen die Hypothese einer „Cannabispsychose“, die von vielen Autoren vielmehr als frühes Zeichen einer schizophrenen Psychose verstanden wird (Arendt et al., 2008; Boydell et al., 2007; Leweke, Gerth, & Klosterkötter, 2004). Dennoch sind derzeit zu viele Fragen ungeklärt, um Veränderungen im zukünftigen Klassifikationssystem DSM-V zu legitimieren (Rounsaville, 2007).

### **2.2.2 Empirische Evidenz für das Modell der Psychoseinduktion**

Für die Gültigkeit des Modells der Psychoseinduktion wird häufig die prospektive Studie von Andreasson et al. (1987) zitiert, in der eine unselektierte schwedische Kohorte von etwa 45.000 jungen Wehrdienstsoldaten in den Jahren 1969/1970 untersucht und bis 1983 weiterverfolgt wurde. Dabei zeigte sich für die Soldaten mit einem Cannabiskonsum in der Vorgeschichte eine dosisabhängige 2,4-fache Risikoerhöhung bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt an einer Schizophrenie zu erkranken. Allerdings erfüllten 60% der Cannabiskonsumenten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung die Kriterien einer anderen psychischen Störung und nur 8% der 274 später an Schizophrenie erkrankten Personen hatte Cannabis regelmäßig (mindestens 50-mal) konsumiert. In einer zweiten Nachuntersuchung der Kohorte 27 Jahre

nach der Eingangsuntersuchung konnte der signifikante dosisabhängige Effekt von Cannabis auch nach Korrektur einer Vielzahl möglicher konfundierender Variablen wie IQ, Auffälligkeiten in der kindlichen Entwicklung, Persönlichkeitsvariablen, anderem Drogenkonsum und nach Ausschluss potentieller Prodromalpatienten (Fälle mit Manifestation der Psychose innerhalb von fünf Jahren nach der Musterung) bestätigt werden (Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg, & Lewis, 2002).

Mittlerweile deuten die Ergebnisse mehrerer prospektiver epidemiologischer Studien darauf hin (Arseneault, Cannon, Witton, & Murray, 2004; Ferdinand et al., 2005; Fergusson, Poulton, Smith, & Boden, 2006; Henquet, Di Forti, Morrison, Kuepper, & Murray, 2008; Henquet, Murray, Linszen, & van Os, 2005), dass der Cannabiskonsum als ein unabhängiger neurobiologischer Risikofaktor bei Menschen mit einer biologischen Vulnerabilität den Ausbruch der Psychose auslösen oder beschleunigen könnte.

Moore et al. (2007) finden in ihrer Metaanalyse mit sieben Kohortenstudien konsistent eine signifikante Risikoerhöhung psychotischer Symptome über die Cannabisintoxikation hinaus mit einer gemittelten Odds Ratio von 1.4 (95% KI: 1.2-1.6). Der Risikoeffekt von Cannabis war spezifisch für die Diagnose einer psychotischen Störung, nicht aber für eine depressive oder neurotische Störung. Der Effekt wurde nach statistischer Korrektur einer Vielzahl möglicher konfundierender Variablen, u.a. anderer Substanzkonsum, Persönlichkeitsmerkmale, vorher bestehende andere psychische Probleme, Konsum anderer Drogen, IQ, prämorbidem Funktionsniveau und Soziodemographie, um durchschnittlich 45% abgeschwächt, blieb aber weiter signifikant in sechs von sieben Studien. In sechs Studien konnte ein „*Dosis-Wirkungseffekt*“ nachgewiesen werden, d.h. das Risiko für psychotische Symptome erhöhte sich mit zunehmender Konsummenge von Cannabis (OR=2.0, 95% KI: 1.5-2.8). Moore et al. (2007) finden keine Hinweise für einen Publikations-Bias und eine selektive Berichterstattung und halten einen inversen Kausalitätszusammenhang für unwahrscheinlich. Auch wenn residuale konfundierende Drittvariablen nicht vollständig ausgeschlossen werden können, sehen die Autoren starke empirische Evidenz für die Rolle von Cannabis als *einen* Risikofaktor für den Ausbruch einer Psychose und korrigieren damit die noch in den 1990er Jahren vertretene Ansicht (Webb, Ashton, Kelly, & Kamali,

1996), dass Cannabiskonsum harmlos und ungefährlich sei. Nach aktuellen Kalkulationen auf der Basis epidemiologischer Daten könnte Cannabiskonsum für etwa 10-14% der Erstmanifestationen von Schizophrenien (mit-)verantwortlich sein (Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2006; Hickman, Vickerman, Macleod, Kirkbride, & Jones, 2007; Moore et al., 2007). Voraussetzung für die Evidenz solcher Annahmen ist, dass Cannabis einen eigenständigen kausalen Faktor in der Ätiologie der Schizophrenie darstellt und dass manche Menschen nur aufgrund ihres Cannabiskonsums eine Schizophrenie entwickeln und ohne den Substanzkonsum nicht erkrankt wären (Anthony & Degenhardt, 2007).

### **2.2.3 Risikoeffekt des Einstiegsalters in den Konsum**

Es ist empirisch gut belegt, dass das Alter bei Erstkonsum einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Suchterkrankung darstellt (Chen, Brian, & Anthony, 2005; DeWitt, Adlaf, Offord, & Ogborne, 2000; Lieb, Isensee, v. Sydow, & Wittchen, 2000). Die Gefährlichkeit eines Konsumbeginns im Jugendalter wird neben den negativen Einflüssen auf die schulische, intellektuelle und psychosoziale Entwicklung (sog. amotivationales Syndrom, Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2002; Täschner, 2007) in den möglichen neurotoxischen Effekten exogener Cannabinoide während der vulnerablen neurophysiologischen Reifungsphase des jugendlichen Gehirns gesehen (Pistis et al., 2004; Solowij & Michie, 2007; van Nimwegen, de Haan, van Beveren, van den Brink, & Linszen, 2005). So hat das Endocannabinoidsystem eine wichtige Funktion bei der jugendlichen Hirnreifung (z.B. Aufbau neuer Synapsen) und könnte durch den Konsum exogener Cannabinoide nachhaltig gestört werden. Daneben gibt es empirische Hinweise, dass ein frühes Suchteinstiegsalter das Risiko einer nachfolgenden Entwicklung einer psychotischen Störung zusätzlich erhöht oder den Erkrankungsbeginn der Psychose vorverlegen könnte. Eine mögliche Vorverlegung des psychotischen Erkrankungsbeginns wäre klinisch relevant, da ein früherer Krankheitsausbruch den sozial-beruflichen Aufstieg bereits früher und auf einem niedrigeren Entwicklungsstand beeinträchtigt und mit einem schlechteren Verlauf korreliert (Rabinowitz, Levine, & Häfner, 2006).

Obwohl die Argumente für eine größere Gefährlichkeit eines früheren Konsumbeginns intuitiv einleuchtend sind, finden Moore et al. (2007) in den

zwei epidemiologischen Studien inkonsistente Ergebnisse. Die Autoren bemerken, dass ein höheres Psychoseerisiko bei frühem Erstkonsum von Cannabis eher durch eine längere Konsumdauer erklärt werden könne. In der neuseeländischen Dunedin-Studie ( $N=1037$ ) hatten Personen mit einem Erstkonsum von Cannabis im Alter von 15 Jahren eine etwa 4-mal höhere Wahrscheinlichkeit ( $OR: 4.5$ ,  $95\% KI: 1.1-18.2$ ) für das Auftreten einer schizophreniformen Störung im Alter von 26 Jahren im Vergleich zu Personen mit einem späteren Konsumbeginn ( $OR: 1.6$ ,  $95\% KI: 0.6-4.1$ ) (Arseneault et al., 2002). Nach Adjustierung für subklinische Symptome im Alter von 11 Jahren verlor der Effekt an statistischer Signifikanz, was für eine Interaktion von neurobiologischer Vulnerabilität und Cannabiskonsum sprechen könnte. Dagegen fand sich in der schwedischen Rekrutenstudie kein differenzieller Risikoeffekt des Einstiegsalters (Zammit et al., 2002). Für einen möglichen Risikoeffekt des Einstiegsalters sprechen die Ergebnisse einer griechischen Querschnittsstudie ( $N=3500$ ), in der Jugendliche mit einem Cannabiskonsum im Alter von 15 Jahren unabhängig von der Konsumfrequenz eine stärkere subklinische schizophrene Positiv- und Negativsymptomatik zeigten als Personen mit späterem Einstiegsalter (Stefanis et al., 2004). In Übereinstimmung berichtet eine Querschnitts-Studie aus Trinidad mit 472 Jugendlichen im Alter von 12-23 Jahren nur für Jugendliche mit einem Erstkonsum von Cannabis vor dem 14. Lebensjahr versus nach dem 14. Lebensjahr einen signifikanten Zusammenhang mit dem Erleben subklinischer psychotischer Symptome, unabhängig von konfundierenden Variablen wie z.B. anderer Drogenkonsum (Konings, Henquet, Maharajh, Hutchinson, & van Os, 2008). In die gleiche Richtung deuten auch mehrere prospektive Studien mit Ersterkrankten, die bei Patienten mit aktueller oder Lifetime Suchtstörung im Vergleich zu denen ohne Sucht a) ein durchschnittlich früheres Ersterkrankungsalter für die Psychose und/oder b) ein jüngeres Alter bei Erstbehandlung finden (Barnes et al., 2006; Barnett et al., 2007; Buhler, Hambrecht, Löffler, an der, & Hafner, 2002; Linszen et al., 1994; Rabinowitz et al., 1998; Sugranyes et al., 2009; van Mastrigt et al., 2004; Veen et al., 2004). Der gleiche Zusammenhang wurde auch in retrospektiven Studien berichtet (Kovaszny et al., 1997; Mauri et al., 2006). Beispielsweise waren in der Studie von Veen et al. (2004) die männlichen schizophrenen Cannabiskonsumern

durchschnittlich fast 7 Jahre jünger bei Beginn der psychotischen Positivsymptomatik als die schizophrenen Patienten ohne Sucht. Die Autoren vermerkten, dass der Konsum von Cannabis ein weitaus stärkerer Prädiktor für das Ausbruchsalter der Erkrankung war als das Geschlecht. In den meisten Studien blieb der Cannabismissbrauch ein signifikanter Prädiktor für einen früheren Erkrankungsbeginn der Psychose auch nach statistischer Kontrolle des Geschlechts (Barnes et al., 2006; Compton et al., 2009; Sugranyes et al., 2009; Veen et al., 2004), in einer anderen nicht (Cantor–Graae et al., 2001).

Jedoch ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und einem jüngerem Ersterkrankungsalter der Psychose damit nicht belegt und die Assoziation könnte auch „zufällig“ sein (Hambrecht & Häfner, 2000; Kovasznay et al., 1997; Veen et al., 2004), da sich die epidemiologischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Suchtstörung als auch einer schizophrenen Psychose überschneiden und beide Störungsbilder typischerweise in der Adoleszenz beginnen (Amminger et al., 2006). Einige Autoren kritisieren, dass in den meisten Studien nicht differenziert untersucht wurde, ob durch den Drogenkonsum die schizophrene Erkrankung einschließlich des Prodromalstadiums („onset of illness“) oder die psychotische Episode mit Positivsymptomatik („onset of psychosis“) ausgelöst wurde (Barnes et al., 2006; Compton et al., 2009; Hambrecht & Häfner, 2000).

Insgesamt besteht weiterer Forschungsbedarf zur Bedeutung des Einstiegsalters in den Cannabiskonsum als Risikofaktor für die Entwicklung einer Psychose überhaupt und speziell hinsichtlich des Erkrankungsalters bei Beginn der Erkrankung und der Psychose (Henquet et al., 2008; Moore et al., 2007; Semple, McIntosh, & Lawrie, 2005; vanNimwegen, de Haan, van Beveren, van den Brink, & Linszen, 2005).

#### **2.2.4 Mögliche pathophysiologische Mechanismen**

In allen epidemiologischen Studien führte der Cannabiskonsum nur bei einem kleinen Teil der Konsumenten zur psychotischen Erkrankung und andere Erkrankte hatten nie Cannabis konsumiert. Neben einem möglichen Beitrag des Cannabiskonsums bei der Auslösung psychotischer Episoden werden deshalb weitere Ursachen wie z.B. eine genetische Komponente vermutet (Arseneault et al., 2004). Zur Untersuchung der einem möglichen Zusammenhang zwischen

Cannabiskonsum im Jugendalter und einer späteren psychotischen Störung zugrunde liegenden genetischen und neurobiologischen Mechanismen werden genetische Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der traditionellen „Dopamin-Hypothese“ der Schizophrenie waren in den Dopaminstoffwechsel involvierte Gene zunächst erstrangige Kandidatengene, wobei die dopaminerge Dysfunktion nur einen Teil der komplexen Transmitterinteraktionen darstellt (H. J. Williams, Owen, & O'Donovan, 2007). Unter Verdacht steht u.a. das Catechol-O-Methyltransferase-Gen (COMT) auf Chromosom 22q11-12, da dieses ein Schlüsselenzym u.a. für den Abbau von Dopamin darstellt. Dabei hat sich ein auf dem Basenaustausch von Valin durch Methionin basierender Polymorphismus im COMT-Gen als funktionell herausgestellt, da dieser die Ausprägung der Enzymaktivität beeinflusst (H. J. Williams et al., 2007). Es wird angenommen, dass die genetische Weitergabe des Val-158-Allels über den Einfluss auf den Dopaminumsatz mit einem höheren Schizophrenierisiko assoziiert ist (Henquet et al., 2008; H. J. Williams et al., 2007). Caspi et al. (2005) sehen in einer Gen-Umwelt-Interaktion die mögliche Erklärung, warum trotz Cannabiskonsum die meisten Menschen nicht an einer Schizophrenie erkrankten. Die Autoren beobachteten in der epidemiologischen Geburtskohorte aus Neuseeland ( $N=1037$ , Untersuchungen im Alter von 11, 15, 18 und 26 Jahren) erstmals eine komplexe Gen-Umwelt-Interaktion zwischen dem COMT-Gen und Cannabiskonsum in der Adoleszenz. Cannabiskonsumern mit einem Einstiegsalter vor dem 18. Lebensjahr und Val/Val Homozygotie hatten das höchste Risiko für die Entwicklung psychotischer Symptome und einer schizophreniformen Störung im Alter von 26 Jahren (OR=10.9, 95% KI: 2.2-54.1), gefolgt von Val/Met Trägern (OR=2.9, 95% KI: 0.78–8.2), aber nicht Met/Met Homozygotie (OR=1.1, 95% KI: 0.21–5.4). Da dieser Interaktionseffekt nicht bei Cannabiskonsumern mit einem Einstiegsalter nach dem 18. Lebensjahr auftrat, vermuten die Autoren, dass die beobachtete Gen-Umwelt-Interaktion auf eine kritische Entwicklungsperiode im Jugendalter begrenzt sei. Eine alternative Erklärung wäre auch hier die längere Konsumdauer bei frühem Einstiegsalter. Neuere experimentelle Forschungsansätze untersuchen die molekularbiologische Wirkungsweise von synthetisch hergestelltem Cannabis auf Gesunde und/oder schizophrene Patienten mit jeweils einer der drei Genvarianten des COMT-Gens. Neben der Psychosereaktion wird als

endophänotypisches Merkmal der Schizophrenie die kognitive Leistungsfähigkeit gemessen (Solowij & Michie, 2007). Endophänotypen sind zeitlich stabile strukturelle, biochemische, neurophysiologische oder neurokognitive Marker, die bei gesunden Angehörigen Erkrankter häufiger auftreten, als bei genetisch nicht vorbelasteten Personen (Solowij & Michie, 2007). Endophänotypische Merkmale können enger mit der Aktivität bestimmter Gene in Verbindung gebracht werden als psychiatrische Störungen, die meist durch eine komplexe Gen-Umwelt Interaktion entstehen. Mögliche kognitive Endophänotypen der Schizophrenie sind Störungen des Arbeitsgedächtnisses, der Exekutivfunktionen und selektiver Aufmerksamkeit, die auch bei langjährigen Cannabiskonsumern mit frühem Erstkonsum auftreten können (Solowij & Michie, 2007).

Die Studienergebnisse sind bisher inkonsistent. In einer experimentellen doppelblinden, placebokontrollierten Fall-/Kontrollstudie waren schizophrene Patienten und deren Angehörige mit Val/Val Homozygotie empfänglicher für die Akuteffekte von Cannabis hinsichtlich der Entwicklung psychotischer Symptome und Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit als gesunde Kontrollpersonen (Henquet, Rosa, & Krabbendam, 2006; Rosa et al., 2006). Replikationsstudien ohne gesunde Kontrollgruppe ergaben jedoch negative Befunde (van Winkel, de Hert et al., 2008). Eine andere Studie findet eine Interaktion zwischen dem COMT Val-158-Met Genotyp und psychosozialen Stress, aber hier zeigten die Met/Met Träger den stärksten Anstieg in psychotischen Symptomen und negativem Affekt (van Winkel, Henquet, Rosa, & Papiol, 2008). Zusammenfassend ist die Bedeutung des COMT-Gens als moderierende Variable zwischen dem Cannabiskonsum und psychotischen Symptomen oder einer psychotischen Störung nicht ausreichend geklärt (Henquet et al., 2008; Moore et al., 2007; H. J. Williams et al., 2007; Zammit et al., 2007) und es sind weitere Replikationsstudien in unabhängigen Stichproben notwendig (H. J. Williams et al., 2007). Die Forschung zur molekularen Genetik ist schwierig, da die Gruppe der Schizophrenen eine klinisch heterogene und genetisch komplexe Erkrankung darstellt. Die Prädisposition ergibt sich aus dem Zusammenwirken einer Anzahl von Risikogenen und protektiven Genen in Interaktion mit Umweltfaktoren (Henquet et al., 2008; van Os, Rutten, & Poulton, 2008; H. J. Williams et al., 2007).

### **2.2.5 Argumente gegen das Modell der Psychoseinduktion**

Gegen die Plausibilität der Kausalitätsannahme wurde bisher der Befund einer relativ stabilen Prävalenz und Inzidenz der Schizophrenie bei gleichzeitig stark gestiegenen Prävalenzen des Cannabiskonsums in der Gruppe der 12- bis 25-Jährigen in den letzten zwei Jahrzehnten gewertet. Allerdings berichten neuere Studien heterogene Inzidenzraten schizophrener Psychosen (Ajdacic-Gross et al., 2007; Kirkbride et al., 2006), wobei verschiedenen Umweltfaktoren und „life events“ wie Grad der Urbanisierung, Migrationshintergrund, Diskriminierung und kindlichen Traumata heute ein stärkerer Einfluss auf die Inzidenz der schizophrenen Erkrankung zugeschrieben wird (Boydell et al., 2006; Houston, Murphy, Adamson, Stringer, & Shevlin, 2008; Kirkbride et al., 2006; van Os et al., 2008; van Winkel, Stefanis, & Myin-Germeys, 2008). Diese sich über die Lebensspanne akkumulierenden psychosozialen Stressoren könnten in Interaktion mit genetischen Faktoren über biologische Veränderungsprozesse im Sinne einer „behavioralen Sensitivierung“ das Risiko für eine Psychose erhöhen (van Winkel, Stefanis et al., 2008). Angesichts der Vielzahl an bekannten und unbekanntem Einflussfaktoren und deren komplexen Wechselwirkungen auf die Inzidenz der Schizophrenie auf Populationsebene könnte also selbst ein positiver empirischer Zusammenhang zwischen einem zeitlich parallelen Anstieg der Inzidenz von Psychosen und Cannabiskonsum nur bedingt das Modell der Psychoseinduktion stützen. Degenhardt et al. (2003) fanden keinen Zusammenhang zwischen der zunehmenden Häufigkeit von Substanzkonsum in der australischen Allgemeinbevölkerung und der Inzidenz der Schizophrenie. Dagegen wird für bestimmte Regionen in England und der Schweiz ein kausaler Zusammenhang zwischen einem Anstieg des Cannabiskonsums in der Bevölkerung einschließlich der Vorverlagerung des Einstiegsalters und einem Anstieg der Inzidenz von Psychosen erwogen (Ajdacic-Gross et al., 2007; Boydell et al., 2006). Im Kanton Zürich wurde die Anzahl stationärer Erstaufnahmen infolge psychotischer Störungen zwischen den Jahren 1977 bis 2005 untersucht. Eine alters- und geschlechtsspezifische Analyse ergab einen Anstieg psychotischer Störungen in der Subgruppe der 15-24-Jährigen Männer (nicht aber bei jungen Frauen) in den letzten 30 Jahren bei parallelem Anstieg des Cannabiskonsums in dieser Altersgruppe (Ajdacic-Gross et al., 2007).

### 2.3 Modelle gemeinsamer ätiologischer Faktoren

Auch die Frage, ob beide Störungsbilder eigenständig und unabhängig voneinander auftreten oder ob sie auf gemeinsame Risikokonstellation zurückgehen, wird diskutiert. Nach den *Modellen der gemeinsamen Ätiologie* beruht die Komorbidität von Substanzkonsum und Schizophrenie auf gemeinsamen, grundsätzlich voneinander unabhängigen, biologischen (genetische Ursache, Neuropathologie), sozialen oder individuellen Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung beider Störungen erhöhten (Gregg et al., 2007).

Bisher finden Zwillingsstudien, genetische Kopplungsanalysen und Assoziationsuntersuchungen keine durchgängigen positiven empirischen Belege für die These einer gemeinsamen genetischen Basis der beiden Störungen (D'Amelio & Behrendt, 2007; Gregg et al., 2007). Weiter werden neurodegenerative bzw. neuropathologische Prozesse als eine gemeinsame Grundlage diskutiert (Chambers et al., 2001; Gregg et al., 2007; Weiser & Noy, 2005). So betreffen die bei einer Schizophrenie beobachteten neurodegenerativen Veränderungen u.a. die Dopamin-Opioid-Neurotransmissions-Kreisläufe, die ebenfalls für die belohnenden und verstärkenden Drogenwirkungen verantwortlich sind. Weiter wurden bei schizophrenen Patienten strukturelle und funktionelle Einschränkungen des endogenen Cannabinoidsystems beobachtet (z.B. erhöhte Rezeptordichte von Cannabinoidrezeptoren unabhängig von Cannabiskonsum, erhöhte Anandamid-Level im Blut und der Cerebrospinalflüssigkeit bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen). Aus diesen verschiedenen Befunden wurde die Hypothese abgeleitet, dass Patienten mit Schizophrenie aufgrund ihrer biologischen Disposition besonders empfänglich für die belohnenden Effekte von Drogenkonsum seien (Gregg et al., 2007). Chambers et al. (2001) gehen in der „primary addiction hypothesis“ von einer primären Dysfunktion des zentralen dopaminergen Systems als gemeinsamem Vulnerabilitätsfaktor aus und verstehen die erhöhte biologische Vulnerabilität für die Entwicklung und Aufrechterhaltung eines Substanzmissbrauchs als Merkmal der Schizophrenie. In dieser Argumentation wird die zeitliche Abfolge irrelevant. Als gemeinsame umweltbezogene und soziale Risikofaktoren werden u.a. familiäre Dysfunktionen, ökonomische und soziale Nachteile und traumatische

Kindheitserfahrungen genannt (Gregg et al., 2007). Eine antisoziale Persönlichkeit (APS) und die oft in der Kindheit vorausgehende Störung des Sozialverhaltens könnte zumindest für eine Subpopulation einen gemeinsamen ätiologischen Faktor darstellen (Mueser et al., 2006; Mueser et al., 1998; Mueser, Yarnold, & Rosenberg, 2000).

Zusammenfassend konnte das Erklärungsmodell, dass weder Substanzkonsum noch Schizophrenie ursächlich für die Komorbidität ist, sondern beide Krankheiten durch andere Faktoren bedingt werden, bisher für keine Version (genetische Ursache, Neuropathologie, soziale oder individuelle Faktoren) durchgängig bestätigt werden (Gregg et al., 2007).

#### **2.4 Bidirektionale Erklärungsmodelle**

*Bidirektionale* Modelle nehmen eine wechselseitige Beeinflussung und Aufrechterhaltung der schizophrenen Psychose und der Substanzstörung an, was empirisch gestützt werden konnte (Ferdinand et al., 2005; Hides, Dawe, Kavanagh, & Young, 2006). So erwies sich in einer niederländischen epidemiologischen Untersuchung mit über 1500 Kindern und Adoleszenten und einer Follow-up Zeit von 14 Jahren einerseits Cannabiskonsum als ein Risikofaktor für das spätere Auftreten subklinischer psychotischer Symptome und andererseits war das Vorhandensein psychotischer Symptome mit einem höheren Risiko für einen späteren Cannabiskonsum verbunden (Ferdinand et al., 2005; van Os et al., 2002).

#### **2.5 Komplexe integrative Erklärungsmodelle**

Kein Modell erklärt hinreichend die Entstehung und Aufrechterhaltung der hohen Komorbidität Psychose und Sucht, was angesichts der Heterogenität innerhalb der DD-Population (hinsichtlich Alter, Erststachsendiagnose, Substanzpräferenz etc.) auch nicht zu erwarten ist (Buckley, 2006; Gregg et al., 2007; Mueser et al., 1998).

In den letzten 20 Jahren wurde eine Vielzahl von Merkmalen ermittelt, die mit dem Beginn eines Substanzkonsums bei Menschen mit Schizophrenie zusammenhängen. Diese umfassen genetische, neurobiologische, individuelle und umweltbezogene Risikofaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Aufwachsen in Armut, familiärer

Substanzmissbrauch, Coping-Fähigkeiten, Affektregulation, Trauma). In der Literatur besteht Konsens bezüglich der Annahme, dass sich die Entstehung substanzbezogener Störungen bei schizophrenen Menschen am ehesten durch ein integratives, multifaktorielles biopsychosoziales Modell anhand verschiedener Schutz- und Risikofaktoren erklären lässt, die in der Person selbst, dem sozialen Umfeld und den gesellschaftlichen Rahmenbedingungen liegen (Gregg et al., 2007). Bisher unklar sind das Zusammenwirken, die Interaktion und die ätiologische Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren und die Frage, ob die Faktoren auf unterschiedliche Art in den verschiedenen Entwicklungsstadien wirken. Auch existieren große Forschungslücken zu Schutzfaktoren. Es besteht weiterer Forschungsbedarf zur theoretischen Konzeption und empirischen Überprüfung von multivariat ausgerichteten biopsychosozialen Risikofaktorenmodellen, welche die einzelnen Befunde integrieren und dabei zwischen Vulnerabilitäts- und Risikofaktoren sowie Schutz- und Ressourcenfaktoren unterscheiden (Gregg et al., 2007). Ein solches Modell wäre hilfreich für zukünftige Prävention und Intervention. Auch sollten zukünftige Studien stärker zwischen Erklärungsmodellen der Entstehung und Aufrechterhaltung des Substanzkonsums bei Schizophrenie differenzieren.

Im Sinne eines *integrativen Modells* ist anzunehmen, dass im Einzelfall mehrere und möglicherweise unterschiedliche Erklärungsmodelle die Entstehungswege und Aufrechterhaltungsbedingungen der Sucht bei psychotischen Menschen erklären (Gouzoulis-Mayfrank, 2007). Demnach gäbe es unterschiedliche Erklärungsmodelle für die Komorbidität Psychose und Sucht, für verschiedene Subpopulationen und möglicherweise sogar für jedes Individuum (Gregg et al., 2007). Trotz ihrer Plausibilität lassen sich solche komplexen Modelle in der Regel schwer empirisch-wissenschaftlich belegen.

### **3. Krankheitsverlauf von Doppeldiagnosepatienten**

Im Folgenden werden der Erkrankungsverlauf der Sucht und der Psychose und mögliche Prädiktoren separat dargestellt. Dabei können Remissionsraten der Suchtstörung in nicht suchtspezifisch behandelten Stichproben Anhaltspunkte für die Spontanheilungsrate (sog „maturing out“) geben, was für eine Abschätzung interventionsunabhängiger Effekte relevant ist.

### 3.1 Verlauf der Sucht und Prädiktoren für eine persistierende Störung durch Substanzkonsum

Die wenigen prospektiven Längsschnittstudien zum Verlauf der Suchtstörung bzw. des Substanzkonsums bei ersterkrankten schizophrenen DD-Patienten ohne eine suchtspezifische Behandlung sind in Tabelle 2 dargestellt. Eine vergleichende Bewertung der Remissionsraten in den Studien wird durch methodische Unterschiede erschwert, insbesondere die ungenaue Differenzierung zwischen Konsum, Missbrauch und Abhängigkeit. Die Drop-out Raten liegen zwischen 42% (Lambert et al., 2005) und 56% (Harrison et al., 2008). Aufgrund eines möglichen Selektionsbias und der in fast allen Studien fehlenden Validierung der Patientenangaben (z.B. über Urintests) ist daher insgesamt von einer Unterschätzung der Prävalenz bzw. der Schwere des Suchtmittelkonsums im Verlauf auszugehen.

**Tabelle 2.** Verlauf der Störung durch Substanzkonsum (SSK) bei ersterkrankten DD-Patienten in prospektiven naturalistischen Studien (geordnet nach Dauer des Follow-ups)

Studie	N zum Follow-up/ Land	Follow-up Zeitraum	Relative Reduktion der Prävalenz der SSK zum Follow-up in %
Hides et al., 2006	63/81 <sup>a</sup> Australien	6 Monate	Cannabisrückfall <sup>b</sup> im Verlauf bei 60.9%
Harrison et al., 2008	85/152 England	14 Monate	Alkohol von 30% auf 15%, Cannabis von 32% auf 19%
Wade et al., 2006	103/126 Australien	15 Monate	Gesamt SSK von 71% auf 53%, Alkohol von 28% auf 30%, Cannabis von 63% auf 47%, andere Drogen von 34% auf 17%, polyv. von 44% auf 30%
Lambert et al., 2005	370/643 Australien	18 Monate, Aktenstudie	Gesamt SSK von 62% auf 36% (Reduktion oder Beendigung), Persistierende SSK bei 26.1%
Addington et al., 2007	159 bzw. 143/203 Kanada	1-, 2-, 3 Jahre	Alkohol von 35% auf 20% (1 Jahr) auf 18% (2 und 3 Jahre), Cannabis von 33% auf 16% (1 Jahr) auf 7% (2 und 3 Jahre), andere Drogen von 10% auf 2% (1-, 2- und 3 Jahre)
Caspari, 1999	27/39 <sup>a</sup> Deutschland	ca. 5 Jahre	Gesamt SSK von 100% auf 48%, Cannabis von 100% auf 30%, neuer Alkoholmissbrauch bei 22%
Farrelly et al., 2007	182/387 Australien	8 Jahre	Gesamt SSK von Lifetime 53% auf 23.1%

*Anmerkung:* <sup>a</sup> Homogene DD-Stichprobe mit komorbider Suchtstörung bei Baseline. <sup>b</sup> Prüfung der selbstberichteten Abstinenzangaben durch Urintests.

Insgesamt ist nach den in Tabelle 2 dargestellten Studien bei ersterkrankten wie auch bei chronischen DD-Patienten von einem hohem Rückfallrisiko im Kurzzeit- und Langzeitverlauf auszugehen, selbst nach einer vollen Remission der Sucht (Bartels, Drake, & Wallach, 1995; Drake et al., 2006; Drake et al., 2005; Xie, McHugo, Helmstetter, & Drake, 2005). Beispielsweise lag in einer australischen Studie die Rückfallquote in den ersten 6 Monaten nach

Erstbehandlung für einen mittels Urintest überprüften Cannabiskonsum bei 61%, wobei Rückfall definiert war als ein Anstieg der Konsumtage auf mindestens 5 Tage innerhalb einer Woche (Hides et al., 2006). Dennoch finden alle Studien statistisch signifikante Rückgänge in der Prävalenz der Suchtstörung (Missbrauch/-abhängigkeit) oder der Konsumprävalenz über Follow-up Zeiträume von 14 Monaten bis zu acht Jahren. In Abhängigkeit von der Schwere der Sucht bei Baseline berichten etwa 15-30% der Patienten nach 12 bis 18 Monaten von einer Beendigung oder einer Reduktion des Substanzkonsums, wobei die Prävalenz für eine Nikotinabhängigkeit unverändert hoch bleibt (Addington & Addington, 2007; Harrison et al., 2008; Lambert et al., 2005; Wade et al., 2006b). Jedoch zeigen die Langzeitstudien, dass es sich bei Störungen durch Substanzkonsum häufig um eine lang anhaltende Störung handelt. Etwa die Hälfte der DD-Patienten zeigt nach fünf bis acht Jahren einen anhaltenden Substanzmissbrauch (Addington & Addington, 2007; Caspari, 1999; Farrelly et al., 2007), wobei eine Verschiebung des Konsums von Cannabis zu Alkohol auftreten kann (Caspari, 1999). Für die Planung therapeutischer Maßnahmen ist eine möglichst frühzeitige Prognose des Suchtverlaufs von besonderem Interesse. Es existieren keine allgemein gültigen Prädiktoren und die erklärten Varianzanteile für eine Therapieprognose sind klein. In Tabelle 3 sind personale und umweltbezogene Prädiktoren eines ungünstigen Suchtverlaufs bei DD-Patienten dargestellt. Die dargestellten Prädiktoren wurden hauptsächlich in prospektiven Follow-up-Studien über den Vergleich von DD-Patienten mit schizophrenen Patienten ohne Suchtstörung gewonnen.

**Tabelle 3.** Verlaufsprädiktoren für eine persistierende Suchtstörung bei schizophrenen DD-Patienten

<b>Soziodemographische personale Faktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Männliches Geschlecht (Addington &amp; Addington, 2007; Bartels et al., 1995; Cuffel, 1992; Dumaine, 2003; Wade et al., 2006b; Xie, McHugo, &amp; Fox, 2005),</li><li>▪ Ledig (Wade et al., 2006b),</li><li>▪ Jüngerer Alter bei Aufnahme (Addington &amp; Addington, 2007; Bartels et al., 1995; Cuffel, 1992; Dumaine, 2003; Rollins, O'Neill, &amp; Davis, 2005; Wade et al., 2006b),</li><li>▪ Geringe Schulbildung (Wade et al., 2006b; Xie, McHugo, &amp; Fox, 2005) sowie</li><li>▪ Arbeitslosigkeit, Fehlen sinnvoller Aktivitäten und keine Ausbildungs-/ Berufsperspektive (Bradizza &amp; Stasiewicz, 2003; Rollins et al., 2005; Salyers, Becker, &amp; Drake, 2004)</li></ul>
<b>Klinische personale Faktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Jüngerer Alter bei Erkrankungsbeginn der Psychose (Addington &amp; Addington, 2007),</li><li>▪ Schwere der Sucht: operationalisiert über Abhängigkeit vs. Missbrauch (Bartels et al., 1995), Konsumhäufigkeit (Linszen et al., 1994; Wade, Harrigan, McGorry, Burgess, &amp; Whelan, 2007), lange Dauer der Sucht (Linszen et al., 1994) sowie</li><li>▪ Höherer Schweregrad positiver, depressiver und Gesamtsymptomatik (Harrison et al., 2008; Hides et al., 2006)</li><li>▪ Antisoziale Persönlichkeitsstörung (Mueser et al., 1998)</li></ul>
<b>Umweltbezogene Faktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Alleine Wohnen in sozialen Brennpunkten, wo Substanzkonsum verbreitet ist, Substanzen leicht verfügbar sind und Peers oder „Drogenszene“ sozialen Druck ausüben (Alverson, Alverson, &amp; Drake, 2001; Bartels &amp; Drake, 1996; Bradizza &amp; Stasiewicz, 2003; Bradizza, Stasiewicz, &amp; Carey, 1998; Stahler, Mennis, Cotlar, &amp; Baron, 2009; Xie, McHugo, &amp; Fox, 2005)</li></ul>

### **3.2 Einfluss des Substanzkonsums auf den Verlauf der Psychose**

Vergleicht man die Remissionsraten der Sucht bei schizophrenen Patienten mit denen von Suchtpatienten, so scheint die schizophrene Psychose keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der Störung durch Substanzkonsum (SSK) zu haben (Westermeyer, 2006; Westermeyer & Schneekloth, 1999). Dagegen ist durch eine Vielzahl von Einzelstudien und Metaanalysen empirisch gut belegt, dass ein anhaltender Substanzkonsum dosis- und frequenzabhängig den Verlauf der Psychose kompliziert. In Tabelle 4 sind klinische Charakteristika und Verlaufsmerkmale schizophrener DD-Patienten mit persistierender Sucht im Vergleich zu Patienten ohne Sucht bzw. remittierter Sucht zusammengefasst dargestellt.

**Tabelle 4.** Verlaufsmerkmale schizophrener DD-Patienten mit persistierender Sucht im Vergleich zu Patienten ohne bzw. mit remittierter Sucht

- 
- **Höherer Schweregrad der Positivsymptomatik** (Addington & Addington, 2007; Archie & Gyomory, 2009; Buhler et al., 2002; Harrison et al., 2008; Hides et al., 2006; Lambert et al., 2005; Sorbara, Liraud, Assens, Abalan, & Verdoux, 2003; Talamo et al., 2006; Wade et al., 2007),
  - **Frühere und höhere Rückfallfrequenz, häufigere stationäre Aufnahmen** (Archie & Gyomory, 2009; Caspari, 1999; Hunt, Bergen, & Bashir, 2002; Linszen et al., 1994; Sorbara et al., 2003),
  - **Höherer Schweregrad depressiver Symptomatik** (Addington & Addington, 2007; Harrison et al., 2008; Margolese, Negrete, Tempier, & Gill, 2006) und **Gesamterkrankung** (Harrison et al., 2008),
  - **Schlechtere Medikamenten-Compliance** (Archie & Gyomory, 2009; Coldham, Addington, & Addington, 2002; Hunt et al., 2002; Janssen et al., 2006; Kamali et al., 2001; Lambert et al., 2005) und **schlechtere Behandlungs-Compliance** (Archie & Gyomory, 2009; Lambert et al., 2005; Miller et al., 2009),
  - **Schlechteres (soziales) Funktionsniveau** (Caspari, 1999; Wade et al., 2007), **höhere Arbeitslosigkeit** (Buhler et al., 2002),
  - **Höheres Suizidrisiko** (Cohen, Test, & Brown, 1990; Gut-Fayand et al., 2001; Soyka, Albus, & Kathmann, 1993; Verdoux et al., 1999),
  - **Häufiger aggressives und gewalttätiges Verhalten und Inhaftierungen** (Soyka, 2000),
  - **Inkonsistente Befunde** (möglicherweise abhängig von Alter und Substanzklasse):
    - **Weniger Negativsymptomatik** [in der DD-Subgruppe primärer Cannabis- und Kokainkonsumenten (Talamo et al., 2006), aber nicht bei Alkoholkonsumenten (Potvin, Sefhery, & Stip, 2006)],
    - **Höheres kognitives Funktionsniveau** [für Alkoholkonsumenten schlechtere Gedächtnisleistungen, für Cannabiskonsumenten höheres globales Leistungsniveau, visuelles Gedächtnis und logisches Denk- und Abstraktionsvermögen (Potvin, Joyal, Pelletier, & Stip, 2008)]
- 

Es finden sich konsistente Studienbefunde für häufigere psychotische Rückfälle und Rehospitalisierungen mit geringerer Chance für eine Remission bei schizophrenen Patienten mit einer persistierenden SSK im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne SSK oder remittierter SSK (Dixon, 1999; Harrison et al., 2008; Haywood et al., 1995; Hides et al., 2006; Lambert et al., 2005; Linszen et al., 1994; Linszen, Dingemans, & Nugter, 1997; Margolese et al., 2006). Eine Metaanalyse basierend auf acht Studien und einem einheitlich verwendeten Instrument [PANSS, (Kay, Opler, & Lindenmayer, 1989)] bestätigt eine signifikant stärkere Positivsymptomatik bei chronischen DD-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Suchtkomorbidität (Talamo et al., 2006). In Übereinstimmung findet ein systematischer Review zu 13 Studien auch bei ersterkrankten DD-Patienten im Vergleich zu nicht konsumierenden Patienten im Verlauf signifikant mehr Positivsymptomatik und Rückfälle (Archie & Gyomory, 2009).

Bei differenzierter Betrachtung hat eine Suchtstörung bei Aufnahme und auch im Verlauf per se wenig prädiktiven Wert für den Verlauf der Psychose. So konnte in mehreren Studien nur ein dosis- und frequenzabhängiger negativer Einfluss des Substanzkonsums auf den Verlauf der Psychose nachgewiesen werden (Harrison et al., 2008; Linszen et al., 1994; Wade et al., 2006a). Beispielsweise war in der Studie von Lambert et al. (2005) eine persistierende SSK der stärkste Prädiktor für die Nichtremission positiver Symptome nach 18

Monaten, während Patienten mit remittierter SSK ( $\geq 50\%$  Konsumreduktion) und ohne SSK eine gleich gute Chance auf Remission hatten. Diese Befunde liefern indirekte empirische Unterstützung für den *Harm-Reduction* Ansatz in der Behandlung von DD-Patienten.

Die schwerere Positivsymptomatik und erhöhte Rezidivrate bei DD-Patienten wird mit dem direkten psychotomimetischen Effekt der Substanzen und der in vielen Studien gefundenen Behandlungsverweigerung und schlechten Behandlungs- und Medikamenten-Compliance erklärt (Archie & Gyomory, 2009; Dixon, 1999; Janssen et al., 2006; Lambert et al., 2005; Margolese, Malchy, Negrete, Tempier, & Gill, 2004; Miller et al., 2009), wobei die rezidivprophylaktische Wirkung von Antipsychotika bei parallelem Substanzkonsum deutlich nachlässt (Hunt et al., 2002).

Weiterhin findet sich in der Literatur ein einheitliches Bild hinsichtlich der Assoziation der Komorbidität mit aggressivem Verhalten und Inhaftierungen (Soyka, 2000). So lag in einer großen amerikanischen epidemiologischen Studie bei über 90% der schizophrenen Gefängnisinsassen eine komorbide Suchtstörung vor (Regier et al., 1990). Gleichzeitig sind insbesondere weibliche DD-Patienten einem höheren Risiko ausgesetzt, selbst Opfer von Gewalt zu werden (Goodman, Rosenberg, Mueser, & Drake, 1997).

Ferner besteht bei DD-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Sucht ein höheres Suizidrisiko (Cohen et al., 1990; Gut-Fayand et al., 2001), eine höhere Arbeitslosigkeit (Buhler et al., 2002), eine schlechtere Lebensqualität, häufigere Obdachlosigkeit zwischen 15% bis 40% (Brunette, Mueser, & Drake, 2004; Mueser et al., 2000) und höhere Behandlungskosten infolge häufigerer stationärer Behandlungen (Bartels, Teague, & Drake, 1993; Dickey & Azeni, 1996).

Archie et al. (2009) konnten in ihrem Review zu Studien mit ersterkrankten DD-Patienten die bei chronischen DD-Patienten im Vergleich zu nicht konsumierenden schizophrenen Patienten beobachtbare stärkere psychofunktionale Beeinträchtigung (Hunt et al., 2002) nicht bestätigen. Die Autoren vermuten, dass sich der negative Einfluss der Sucht auf das Funktionsniveau erst nach einer längeren Suchtdauer und einem längeren Beobachtungszeitraum zeigt.

Paradoxerweise finden sich bei DD-Patienten auch vergleichsweise positive Prognosemerkmale. So wird über eine prämorbid bessere psychosoziale Anpassung mit mehr freundschaftlichen und gegengeschlechtlichen Beziehungen berichtet (Arndt, Tyrrell, Flaum, & Andreasen, 1992; Dixon et al., 1991; Larsen et al., 2006; Penk et al., 2000; Sevy et al., 2001; Tsuang, Simpson, & Kronfol, 1982). Damit korrespondieren die Ergebnisse zweier Metaanalysen (Potvin et al., 2006; Talamo et al., 2006) und eines systematischen Reviews (Archie & Gyomory, 2009), die signifikant weniger Negativsymptomatik wie z.B. Anhedonie, Alogie und Avolition bei DD-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Sucht finden, unabhängig von potentiell konfundierenden Variablen wie z.B. Geschlecht, Alter und positiver und allgemeiner Symptomatik. In einer Metaanalyse zeigte sich dieses Ergebnis unabhängig von der Aktualität der Suchtstörung und nur für die Subgruppe der DD-Patienten mit primärem Cannabis- und Kokainkonsum, aber nicht für DD-Patienten mit Alkoholkonsum (Potvin et al., 2006).

Weiter gibt es inkonsistente Studienbefunde für ein höheres kognitives Leistungsniveau bei DD-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Sucht. Eine aktuelle Metaanalyse mit 23 Studien ( $N=1807$ ) findet keine Unterschiede im globalen kognitiven Leistungsniveau zwischen DD-Patienten und schizophrenen Patienten ohne Sucht (Potvin et al., 2008). Die theoriegeleitete Moderatoranalyse bestätigt die bereits früh geäußerte Vermutung (Tsuang et al., 1982), dass DD-Patienten keine homogene Gruppe darstellen. Die Effektstärke variierte zwischen den Substanzklassen (Alkohol, Cannabis, Kokain) und war negativ mit dem durchschnittlichen Alter der Patienten korreliert, d.h. je älter die Stichprobe, desto kleiner die Gruppenunterschiede. Dabei erzielte die Subgruppe der DD-Patienten mit Alkoholismus im Vergleich zu nicht-konsumierenden Psychosepatienten signifikant schlechtere Gedächtnisleistungen, während DD-Patienten mit Cannabiskonsum signifikant bessere Leistungen in Tests zur Erfassung des globalen kognitiven Leistungsniveaus, des visuellen Gedächtnisses und des logischen Denk- und Abstraktionsvermögens erreichten. In einer aktuellen Studie aus Deutschland wurde das bessere kognitive Leistungsniveau von jungen DD-Patienten mit Cannabiskonsum im Vergleich zu einer parallelisierten

Stichprobe von nicht-konsumierenden Psychosepatienten bestätigt (Schnell, Koethe, Daumann, & Gouzoulis-Mayfrank, 2009).

Diese prognostisch positiven Befunde eines besseren psychosozialen und kognitiven Funktionsniveaus und weniger Negativsymptomatik für eine eventuelle Subgruppe junger schizophrener Patienten mit primärem Cannabiskonsum sind zunächst kontraintuitiv und sie stehen in Widerspruch zum gut dokumentierten ungünstigen Langzeitverlauf der DD-Patienten. Nach einem häufig geäußerten Erklärungsmodell sei ein höheres prämorbid soziales Funktionsniveau notwendig, um in Kontakt zu drogenkonsumierenden Peer-Gruppen zu kommen und sich Drogen zu beschaffen (Arndt et al., 1992; Joyal, Hallé, Lapierre, & Hodgins, 2003). Nach einer anderen plausiblen Interpretation könnte das besser erhaltene kognitive Niveau bei der Untergruppe der Cannabis-konsumierenden DD-Patienten eine relativ geringere Vulnerabilität für Psychosen widerspiegeln, zumal einige dieser Patienten erst durch den zusätzlichen Stressor Cannabis den Ausbruch der Psychose erlebt haben könnten, während die nicht-komorbiden Patienten in Abwesenheit dieses zusätzlichen Stressors krank wurden (Schnell et al., 2009).

Unabhängig von diesen Überlegungen beeinflusst der anhaltende Konsum nach Erstmanifestation der Psychose den weiteren Verlauf negativ. Einige Autoren haben bereits in den 80ern von der Generation der „young chronic adult patients“ gesprochen (Bachrach, 1987; zitiert nach Phillips & Johnson, 2001), die auch in Deutschland eine große Gruppe unter den schizophrenen Patienten repräsentiert und in den gegenwärtigen Versorgungsstrukturen nur mangelhaft versorgt wird (Gouzoulis-Mayfrank, 2007).

## **4. Therapeutische Konzepte**

### **4.1 Prinzipien integrierter Behandlungsansätze für Doppeldiagnosepatienten**

Integrierte Behandlung für DD-Patienten beinhaltet auf struktureller Ebene eine langfristige zeitgleiche Behandlung beider Störungen in einem Setting durch ein psychiatrisch und suchtherapeutisch erfahrenes multiprofessionelles Therapeutenteam (Drake et al., 2004; Drake et al., 2008; Mueser, Drake, Sigmon, & Brunette, 2005; Ziedonis et al., 2005). Damit soll die gängige Praxis der parallelen oder sequentiellen Behandlung abgelöst werden, in der beide

Störungen gleichzeitig oder nachfolgend in unterschiedlichen Institutionen durch unterschiedliche Therapeuten behandelt werden (Ridgely, Goldman, & Willenbring, 1990). Die Notwendigkeit einer integrierten Behandlung wird begründet mit den unterschiedlichen ätiologischen Vorstellungen und Behandlungsansätzen der beiden Behandlungssysteme (Osher & Drake, 1996). Die in Suchtinstitutionen eher konfrontativ ausgerichteten Therapiekonzepte sind bei schizophrene Menschen ungünstig oder sogar kontraindiziert (van Horn & Bux, 2001). Auch ist die Koordination einer Therapie in verschiedenen Einrichtungen aufgrund verwaltungs-, mitarbeiter- oder patientenbezogener Faktoren meist schwer realisierbar (Ridgely et al., 1990), was zu „ping-pong“ Therapien oder keiner Therapie führt (Ridgely, 1991, S. 30). In den USA bleibt bei etwa 50% der schizophrenen Patienten die Suchtstörung unerkannt (Osher & Drake, 1996) und nur 12% der erkannten DD-Patienten erfahren eine Behandlung für beide Erkrankungen (Epstein et al., 2004; zitiert nach Drake et al., 2008). Für Deutschland fehlen bisher aktuelle epidemiologische Daten und folglich auch zu dem Behandlungsbedarf.

Integrierte Behandlungsprogramme wurden Anfang 1980 im Rahmen der Deinstitutionalisierung in Amerika und Großbritannien entwickelt. Grundprinzipien sind eine niederschwellige, langfristig gemeindenaher Behandlung einschließlich Assertive Community Treatment (ACT; übersetzt aufsuchende gemeindenaher Behandlung, vergleichbar dem Gemeinde Psychiatrischen Zentrum im hiesigen Versorgungsnetzwerk) und/oder Case-Management (Brunette & Mueser, 2006; Drake et al., 2004; Drake et al., 2008; Mueser et al., 2005). Inhaltlich wird die Behandlung ebenfalls integriert, d.h. verschiedene psychosoziale Therapien wie Psychoedukation, Motivationsbehandlung, kognitive Verhaltenstherapie, Training sozialer Fertigkeiten oder Familienintervention werden phasenspezifisch und stadiengerecht, d.h. angepasst an die aktuelle Motivation und Veränderungsbereitschaft des Patienten angeboten (Cleary, Hunt, Matheson, Siegfried, & Walter, 2008; Drake et al., 2004; Drake et al., 2008; Ziedonis et al., 2005). Theoretischer Hintergrund für das Konzept der stadiengerechten Intervention (McHugo, Drake, Burton, & Ackerson, 1995; Osher & Kofoed, 1989) ist das transtheoretische Stadienmodell der Veränderung von Prochaska et al. (1992). Dieses Modell unterteilt die Bereitschaft für eine

Verhaltensänderung auf einer zeitlichen Dimension in fünf Veränderungsstadien: Absichtslosigkeit („Precontemplation“) bezeichnet ein Stadium, in dem keine Veränderungsmotivation vorliegt; Absichtsbildung („Contemplation“) bedarf Problembewusstsein und ist durch eine Abwägung der Vor- und Nachteile des Problemverhaltens und seiner Veränderung gekennzeichnet; im Stadium der Entschlossenheit („Preparation“) überwiegen die wahrgenommenen negativen im Vergleich zu den positiven Konsequenzen eines Problemverhaltens und es kommt zu einer Handlungsabsicht; im Stadium der Aktion („Action“) kommt es zu einer aktiven Verhaltensänderung und die fünfte Phase der Aufrechterhaltung („Maintenance“) umfasst die kontinuierliche Stabilisierung einer Verhaltensänderung mit dem Ziel Rückfälle zu verhindern.

Aus den Veränderungsstadien ergeben sich die Behandlungsstadien Kontaktphase („Engagement“), Motivationsphase, aktive Therapiephase und Stabilisierungsphase einschließlich Rückfallprävention mit entsprechend unterschiedlichen Interventionen und Behandlungszielen (Übersicht siehe Brunette & Mueser, 2006). Bei Doppeldiagnosepatienten ist dieses heuristische Stadienmodell der Veränderung und das Konzept des stadiengerechten therapeutischen Handelns sowohl auf die substanzbezogene Störung als auch die schizophrene Psychose anwendbar, wobei sich die Motivationslage für unterschiedliche Problemverhaltensweisen unterscheiden kann (DiClemente, Nidecker, & Bellack, 2008). Im Rahmen niederschwelliger Angebote wird eine *abstinenzorientierte* Behandlung nach dem pragmatischen *Harm Reduction Konzept* („Schadensminimierung“) für angemessener befunden als ein strikt abstinenzfordernder Ansatz (Brunette & Mueser, 2006; Carey, Purnine, Maisto, Carey, & Simons, 2000; Donald, Dower, & Kavanagh, 2005; Drake et al., 2008; Dumaine, 2003; Ziedonis et al., 2005). Auf der anderen Seite kritisieren einige Autoren, dass bisher keine allgemein anerkannte Definition und kein einheitliches Verständnis des Harm Reduction Ansatzes existiert und sie verweisen auf die Gefahr einer Verschlechterung, wenn Patienten den Grad ihrer Konsumreduktion selbst bestimmen (Carey et al., 2000; Laker, 2007; Tsuang, Fong, & Lesser, 2006).

#### 4.1.1 Effektivität integrierter Versorgungsmodelle

Die empirische Evidenz zur Effektivität integrierter Behandlungsprogramme wurde in einer Vielzahl systematischer Reviews (Cleary et al., 2009; Donald et al., 2005; Drake, Mercer-McFadden, Mueser, McHugo, & Bond, 1998; Drake et al., 2004; Drake et al., 2008; Dumaine, 2003; Gouzoulis-Mayfrank, 2008; Tiet & Mausbach, 2007; Tsuang et al., 2006; Ziedonis et al., 2005) und zwei Cochrane Metaanalysen bewertet (Cleary et al., 2008; Ley, Jeffery, McLaren, & Siegfried, 2000). Die Mehrheit der experimentellen Studien und Reviews fasst unter dem Doppeldiagnosebegriff Patienten mit einer Suchtstörung und einer anderen schweren psychiatrischen Erstachsendiagnose zusammen.

Cochrane Reviews liefern mit ihren Metaanalysen zu RCTs, an deren Einbeziehung hohe Qualitätsmaßstäbe angelegt werden, die höchste Stufe an Evidenzhierarchisierung (siehe Anhang 1) und sind daher im Folgenden Hauptreferenz bei der Beurteilung der derzeitigen empirischen Evidenzlage. Der aktualisierte Cochrane Review identifizierte insgesamt 25 Studien, davon 19 zu psychosozialen Kurzzeitinterventionen und acht Studien zu integrierten Behandlungsprogrammen alle aus den USA und findet „...no evidence that the innovative integrated services that have been developed in the USA are helpful“ (Cleary et al., 2008, S. 19). Die im Vergleich zu dem ersten Review (Ley et al., 2000) unverändert mangelnde empirische Evidenz führen Cleary et al. auf methodische Limitationen und die Heterogenität der Studien bzgl. Studiendesign, Intervention, Stichprobe, Qualität der Standardbehandlung, Setting und Messinstrumenten zurück. Neben einer unzureichenden Implementierung integrierter Behandlungsmodelle könnte auch die hohe Qualität der Kontrollintervention bzw. Standardbehandlung zu einer verringerten relativen Wirksamkeit führen (McHugo, Drake, Teague, & Xie, 1999). In neueren britischen Studien erfuhren die Kontrollgruppen durch die gesetzlich beschlossene Übernahme aktiver Komponenten des ACT in die Standardbehandlung bereits eine Behandlung, die der Experimentalintervention viel ähnlicher war als in früheren Studien (Essock et al., 2006; Ziedonis et al., 2005). In Übereinstimmung finden auch Drake et al. (2008) keine empirische Überlegenheit integrierter Behandlungsmodelle im Vergleich zur Standardbehandlung hinsichtlich des Substanzkonsums, wobei 9 von 11 Studien positive Interventionseffekte in anderen Outcome-Domänen berichten,

z.B. tendenziell niedrigeren Drop-out-Raten und Verbesserungen der sozialen Anpassung. Weitere Reviews ziehen ähnliche Schlussfolgerungen bezüglich der unklaren empirischen Evidenzlage integrierter Behandlungsmodelle.

## **4.2 Suchtspezifische Kurzzeitinterventionen**

In Anlehnung an die Klassifikation der Therapiestudien des Cochrane Reviews (Cleary et al., 2008) werden die auf struktureller Ebene integrierten Behandlungsprogramme von suchtspezifischen Kurzzeitinterventionen unterschieden. Diese sollten in ein integriertes Behandlungsprogramm eingebettet sein, können aber gleichzeitig als manualisierte „stand-alone psychosocial interventions“ (Cleary et al., 2008, S. 3) leichter in die Regelversorgung implementiert werden. Die meisten suchtspezifischen Therapien für DD-Patienten sind eklektisch mit Elementen aus der kognitiven Verhaltenstherapie, Psychoedukation und der motivationalen Gesprächsführung.

### **4.2.1 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)**

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Strategien und Psychoedukation gehören zu den evidenzbasierten psychotherapeutischen Verfahren in der Schizophreniebehandlung (Jones, Cormac, Silveira da Mota Neto, & Campbell, 2004; Pekkala & Merinder, 2006; Tarrier, 2005) und Suchtbehandlung (Copeland, Swift, Roffman, & Stephens, 2001). Bei kognitiv beeinträchtigten DD-Patienten werden eher behaviorale und seltener komplexere kognitive Verfahren angewendet (Bellack & DiClemente, 1999), z.B. das Training spezieller abstinenzbezogener sozialer Fertigkeiten als Rückfallprophylaxe (Ziedonis et al., 2005). In Deutschland gibt es zwei bisher noch nicht evaluierte psychoedukative und kognitiv-verhaltenstherapeutische Manuale mit verschiedenen Zusatzmodulen (GOAL: Gesund und Ohne Abhängigkeit Leben, D'Amelio & Behrendt, 2007; KomPAkt: Komorbidität Psychose und Abhängigkeit, Gouzoulis-Mayfrank, 2007). In Amerika wurden finanzielle Anreiz- und Belohnungssysteme für negative Drogentests eingesetzt mit ersten positiven Effekten (Bellack, Bennett, Gearon, Brown, & Yang, 2006; Cleary et al., 2009; Drake et al., 2008).

#### **4.2.2 Motivationsbehandlung (MI)**

Entscheidend für den Erfolg sämtlicher Interventionen zur Veränderung von Suchtverhalten bei Psychosekranken ist die anfängliche Motivation der Patienten (Bellack & DiClemente, 1999; Chanut, Brown, & Dongier, 2005; Drake et al., 2004). Die unzureichende Abstinenzwilligkeit von DD-Patienten (Ziedonis & Trudeau, 1997) führte zum Einsatz der für Suchterkrankungen ohne weitere Komorbidität entwickelten Motivationsbehandlung (Motivational Interviewing, MI) von Miller und Rollnick (2002). Die Effektivität von MI für Alkohol- und Drogenabhängigkeit ist empirisch belegt (Burke, Arkowitz, & Menchola, 2003; Hettema, Steele, & Miller, 2005). MI ist ein klientenzentriertes, aber direktives Behandlungsverfahren (Miller & Rollnick, 2002). Ambivalenz und Reaktanz der Patienten werden nicht als „fehlende Krankheitseinsicht“ interpretiert, vielmehr soll die Veränderungsbereitschaft „unmotivierter“ Patienten gefördert werden. Theoretischer Hintergrund ist die Annahme, dass die Abstinenzmotivation ein therapeutisch beeinflussbarer dynamischer Zustand sei. Die Patienten durchlaufen im MI fünf Stadien. Während sie im Stadium der Absichtslosigkeit („precontemplation“) das Problemverhalten leugnen, entwickeln sie im Stadium der Absichtsbildung („contemplation“) Einsicht in ihr Problemverhalten. Das Vorbereitungsstadium („preparation“, „determination“) ist eine Kombination aus intentionalen und Verhaltensaspekten, in dem über eine Veränderung nachgedacht wird, die im Handlungsstadium („action“) umgesetzt und im Stadium der Aufrechterhaltung („Maintenance,“) stabilisiert wird. Die therapeutischen Interventionen sollten immer auf die aktuelle Abstinenzmotivation bezogen sein (Tsuang et al., 2006). MI basiert auf vier Behandlungsprinzipien und Methoden zur Förderung der intrinsischen Abstinenzmotivation (Chanut et al., 2005): (1) Das Ausdrücken von Empathie durch empathisches Zuhören („reflective listening“) im Sinne der klientenzentrierten Psychotherapie (Rogers, 1951), (2) das Erarbeiten von Ist-Soll-Diskrepanzen („change talk“) abgeleitet aus der Theorie der kognitiven Dissonanz (Festinger, 1957), (3) das Annehmen und Umlenken von Widerständen („rolling with resistance“) mittels „deeskalierender“ Strategien (z.B. „Simple Reflection“, „Shifting Focus“, „Reframing“) und Vermeiden von Konfrontation und Argumentation und (4) die aktive und im Vergleich zur klientenzentrierten Therapie direkte Förderung der Selbstwirksamkeit.

Bei schizophrenen Menschen sind Modifikationen der Motivationsbehandlung notwendig, die die schlechte finanzielle, berufliche und soziale Situation, kognitive Defizite, formale Denkstörungen und die schizophrene Negativ- und Positivsymptomatik berücksichtigen, indem z.B. eine einfache Sprache, häufigere Wiederholungen und eine längere Therapiedauer angewendet werden (Carey, Leontieva, Dimmock, Maisto, & Batki, 2007; Carey, Purnine, Maisto, & Carey, 2001; Chanut et al., 2005; Martino, Carroll, Kostas, Perkins, & Rounsaville, 2002).

Aus evidenzbasierter Perspektive des Cochrane Reviews (Cleary et al., 2008) und anderer Reviews (Bechdorf, Pohlmann, Reck, Klosterkötter, & Gouzoulis-Mayfrank, 2005; Cleary et al., 2009; Donald et al., 2005; Drake et al., 2008; Laker, 2007; Martino, 2007) liegt derzeit keine eindeutige empirische Evidenz für die Wirksamkeit von MI im Vergleich zu unterschiedlichen Kontrollbedingungen vor, was zumindest teilweise auf die schwierige Vergleichbarkeit und methodische Limitationen bisher veröffentlichter Studien zurückgeführt wird. Dennoch sieht auch der Cochrane Review empirische Hinweise für die Effektivität von Motivationsbehandlungen alleine oder kombiniert mit Verhaltenstherapie (Cleary et al., 2008).

Bei Berücksichtigung der gesamten Studienlage einschließlich der methodisch schwächeren Studien (Hulse & Tait, 2002; James et al., 2002; Martino, Carroll, Nich, & Rounsaville, 2006; Martino, Carroll, O'Malley, & Rounsaville, 2000; Santa Ana, Wulfert, & Nietert, 2007) und Expertenempfehlungen (Laker, 2007; Mueser et al., 2005; Ziedonis et al., 2005), die ebenfalls in die Gesamtbeurteilung der Evidenzbasierung einfließen, spricht aus klinischer Perspektive vieles dafür, „...dass die motivierende Gesprächsführung auch bei DD-Patienten effektiv und ökonomisch eingesetzt werden kann“ (Gouzoulis-Mayfrank, 2007, S. 51). In Deutschland wurde kürzlich eine Empfehlung im Evidenzgrad A für motivationale Interventionen bei Patienten mit Schizophrenie und Sucht ausgesprochen (Gouzoulis-Mayfrank, 2008). Dennoch gibt es weitere offene Fragen z.B. zur Gültigkeit des transtheoretischen Modells und den darin postulierten intentionalen Veränderungsprozesse bei DD-Patienten sowie zu den Wirkungsmechanismen von MI bei DD-Patienten (Übersicht siehe DiClemente et al., 2008; Martino, 2007). Möglicherweise können schizophrene DD-Patienten aufgrund kognitiver

Defizite und der Negativsymptomatik wie Willensschwäche nur bedingt intentionale Veränderungsprozesse initiieren und aufrechterhalten und externale Anreize bedeutsamer für Verhaltensänderungen sein als bei Suchtpatienten ohne Komorbidität, was durch die Effizienz des MI-inkonsistenten Kontingenzmanagements gestützt wird (Bellack et al., 2006; Drake et al., 2008)

### **4.3 Effektivität spezifischer psychotherapeutischer Suchtinterventionen bei adoleszenten Doppeldiagnosepatienten**

#### **4.3.1 Kriterien für die Auswahl der Studien**

Die Mehrheit der Reviews (Cleary et al., 2008; Cleary et al., 2009; Donald et al., 2005; Drake et al., 2008; Dumaine, 2003; Ley et al., 2000; Tiet & Mausbach, 2007) untersuchte die Wirksamkeit von Suchtinterventionen bei diagnostisch heterogenen erwachsenen DD-Patienten. Da sich die Wirksamkeit von Psychotherapie bei unterschiedlichen Diagnoseträgern und altersabhängig unterscheiden kann (Drake et al., 2008; Dumaine, 2003; Warren, Stein, & Grella, 2007), wird im Folgenden die Effektivität suchtspezifischer psychotherapeutischer Interventionen bei adoleszenten psychotischen DD-Patienten dargestellt.

Dazu wurde eine Literaturrecherche in der Online Datenbank MEDLINE, EMBASE und PsycInfo für den Zeitraum bis März 2009 durchgeführt und Referenzen aus aktuellen Übersichtsarbeiten gesammelt.

In Anlehnung an die Kriterien der Cochrane-Gruppe (Higgins & Green, 2008) wurden nur RCTs mit adäquater Erzeugung, Geheimhaltung und Durchführung der Randomisation der Kategorie A (=adäquat) und B (=unklar) berücksichtigt (Moher et al., 1998), in denen eine suchtspezifische psychotherapeutische Interventionen bei diagnostisch homogenen psychotischen DD-Patienten mit einem durchschnittlichen Alter  $\leq 35$  Jahre untersucht wurde.

Ausgeschlossen wurden Studien, in den die Anzahl der Patienten pro Behandlungsbedingung unter 10 lag und Studien zur Nikotinabhängigkeit. Es wurden 12 Studien ausgeschlossen; neun Studien aufgrund von Stichproben mit diagnostisch heterogener Erstachsendiagnosenverteilung (Baker et al., 2002; Bellack et al., 2006; Hulse & Tait, 2002; Martino et al., 2000; Santa Ana et al., 2007; Swanson, Pantalon, & Cohen, 1999), ausschließlich bipolarer

Störung (Schmitz et al., 2002; Weiss et al., 2007), einem durchschnittlichen Alter > 35 Jahre (Graeber, Moyers, Griffith, Guajardo, & Tonigan, 2003), Fehlen einer Vergleichsgruppe (Bradley, Baker, & Lewin 2007), nicht adäquater Randomisierung (James et al., 2004) oder zu kleiner Stichprobengröße (Kemp, Harris, Vurel, & Sitharthan, 2007). Eine weitere Studie wurde ausgeschlossen, da es sich um eine Post-hoc Datenanalyse handelte, in der keine suchtspezifische Intervention evaluiert und eine Suchtdiagnose als Ausschlusskriterium formuliert wurde (Naeem, Kingdon, & Turkington, 2005). Weiter existieren zwei laufende Studien mit bisher unveröffentlichten Ergebnissen (Barrowclough et al., 2009; Hjorthøj et al., 2008).

Insgesamt erfüllten lediglich fünf Studien die Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5, S. 46).

#### **4.3.2 Bewertung der methodischen Studienqualität**

Für einen direkten Vergleich der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien wird die von Jadad et al. (1996) systematisch entwickelte und validierte generische Scoring-Skala eingesetzt. Diese umfasst drei als Fragen formulierte dichotome Items. Der maximale Summenwert liegt bei insgesamt fünf Punkten (2-2-1). Die ersten zwei Fragen vergeben einen Punkt für die Randomisierung und Verblindung und jeweils einen Punkt für die Beschreibung der korrekten Durchführung. Da bei psychotherapeutischen Interventionen eine doppelte Verblindung der Rater, Therapeuten und Patienten in der Regel nicht durchführbar ist, wurde die maximale Punktzahl bereits bei einfacher Verblindung der Rater vergeben. Im Fall einer inadäquaten Verblindung wird ein Punkt abgezogen. Die dritte Frage bezieht sich auf die genaue Beschreibung der randomisierten, ausgeschlossenen und analysierten Patienten. Eine unzureichende methodische Studienqualität wird bei weniger als 3 Punkten auf der Jadad-Skala angenommen (Jadad et al., 1996). Der Vorteil von Scoring-Skalen im Vergleich zu Checklisten liegt in der besseren Vergleichbarkeit der Studien in Form eines quantitativen Endergebnisses. Nachteile liegen in dem Informationsverlust, da das Endergebnis keine Rückschlüsse mehr auf die Einzelfaktoren zulässt und fraglich ist, ob die Geheimhaltung der Randomisation in ein Wertverhältnis zum Doppelblinddesign gesetzt werden kann (Jüni, Witschi, Bloch, & Egger, 1999).

Daher werden in Anlehnung an die CONSORT Empfehlungen für nichtpharmakologische Studien (Boutron, Moher, Altman, Schulz, & Ravaud, 2008) neben den Jadad-Scores zusätzliche Qualitätsmerkmale der eingeschlossenen RCTs im Text und in Tabelle 5 (siehe S. 46) erwähnt.

#### **4.3.3 Zusammenfassung der Psychotherapie-Studien**

Die fünf eingeschlossenen RCTs mit insgesamt  $N=282$  DD-Patienten erreichten Jadad-Werte zwischen 1 und 5 (siehe Tabelle 5, S. 46). Die Stichprobengröße der einzelnen Studien reichte von  $N=25$  bis zu  $N=130$  und umfasste vorwiegend männliche Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 21 und 32 Jahren, die häufigsten Suchtstörungen waren Cannabis- und/oder Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit.

Drei Studien liefen in Australien (Baker et al., 2006; Edwards et al., 2006; Kavanagh, Young et al., 2004), eine in England (Barrowclough et al., 2001) und eine in den USA (Martino et al., 2006). Die Experimentalintervention bestand in zwei Studien aus 2 Sitzungen MI (Kavanagh, Young et al., 2004) bzw. 9 Sitzungen MI (Martino et al., 2006), in zwei Studien aus einer Kombination motivationsverstärkender und kognitiv-verhaltenstherapeutischer Elemente von 10 Sitzungen Dauer (Baker et al., 2006; Edwards et al., 2006) und in einer Studie wurden insgesamt 29 Sitzungen MI, kognitive Verhaltenstherapie und Familieninterventionen als Bestandteile einer integrierten Behandlung angewendet (Barrowclough et al., 2001). Alle Experimentalinterventionen waren manualisierte Einzeltherapien in einem psychiatrischen Setting und wurden über einen Katamnesezeitraum von 12 Wochen (Martino et al., 2006) bis zu 18 Monaten (Barrowclough et al., 2001) im Vergleich zu unterschiedlichen Kontrollinterventionen (3x Standardbehandlung/keine Behandlung, 2x aktive Behandlung) evaluiert. Alle Studien berichten über manualbezogene Supervision und eine formale Untersuchung der Manualtreue erfolgte in drei Studien (Baker et al., 2006; Barrowclough et al., 2001; Martino et al., 2006).

Nur in einer Studie wurden die Patientenangaben zur Abstinenz durch Urintests überprüft, die zu fast 90% übereinstimmten (Martino et al., 2006). Alle Studien führten Intention-to-Treat (ITT)-Analysen durch. Die Studien Drop-out Raten lagen zwischen 22-32%, wobei zwei Studien finanzielle Anreize von 20-75\$ pro Untersuchung anboten (Baker, Lee et al., 2005; Martino et al., 2006). In

keiner Studie wurde ein potentieller Therapeuten- und Clustereffekt in der Datenauswertung berücksichtigt, was zu einer Überschätzung des Interventionseffekts führen könnte (Bland & Kerry, 1997; Boutron et al., 2008; Roberts & Roberts, 2005).

In den zwei vergleichenden Evaluationsstudien (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006) ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante oder klinisch relevante Unterschiede zwischen den Interventionsbedingungen hinsichtlich des Substanzkonsums, der schizophrenen Symptomatik, der Depressivität, des Funktionsniveaus oder der Abstinenzmotivation. Da sich in beiden Studien jeweils beide Interventionsgruppen, mit Ausnahme der Abstinenzmotivation, in allen Outcome-Parametern signifikant verbessert hatten, schlussfolgern die Autoren, dass einfache und unspezifische Interventionen wie Psychoedukation oder psychiatrische Gespräche genauso effektiv sein könnten wie komplexe motivational-verhaltenstherapeutische Ansätze (Edwards et al., 2006; Martino, 2007; Martino et al., 2006). Martino (2007) sieht derzeit keine empirische Grundlage, um MI zu den evidenzbasierten Verfahren in der Behandlung von Menschen mit Psychose und komorbider Sucht zählen zu können. Vor dem Hintergrund der qualitativ und quantitativ hohen Standardbehandlung in beiden Studien sind signifikante Effekte durch zusätzliche Interventionen auch schwerer erreichbar.

In den drei Studien mit unbehandelter Kontrollgruppe (Baker et al., 2006; Barrowclough et al., 2001; Kavanagh, Young et al., 2004) ergaben die ITT-Analysen keine statistisch signifikanten Interventionseffekte hinsichtlich des Substanzkonsums. In zwei Studien lagen ebenfalls signifikante Konsumreduktionen in beiden Interventionsgruppen vor (Baker et al., 2006; Kavanagh, Young et al., 2004). Dennoch erfüllten in der Studie von Baker et al. (2006) nach 12 Monaten weiterhin mehr als die Hälfte der Cannabiskonsumenten die diagnostischen Kriterien eines Missbrauchs wie bereits in der Vorläuferstudie (Baker et al., 2002).

Die Überlegenheit von MI im Vergleich zur Standardbehandlung konnte in zwei Studien (Baker et al., 2006; Barrowclough et al., 2001) hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus zum Follow-up nach 12 und 18 Monaten und in einer Studie (Barrowclough et al., 2001) bezüglich der Positiv- und Negativsymptomatik nach 9 und 18 Monaten nachgewiesen werden.

In der bisher größten Studie konnten Baker et al. (2006) trotz adäquater statistischer Power keine überzeugende Effektivität der motivational-verhaltenstherapeutischen Intervention demonstrieren. Die Autoren vermuten, dass bei einer möglichen Subgruppe von motivierten und psychofunktional wenig beeinträchtigten Patienten bereits einfache und regelmäßige Studienuntersuchungen im Sinne des Hawthorne-Effekts Veränderungen des Substanzkonsums anstoßen könnten (Baker, Turner, Kay-Lambkin, & Lewin, 2009; Kypri, Langley, Saunders, & Cashell-Smith, 2007).

Da in einer Studie (Barrowclough et al., 2001) MI, kognitive Verhaltenstherapie und Familieninterventionen als Bestandteile eines integrierten Behandlungsprogramms angewendet wurden, kann hier die differenzielle Wirksamkeit nicht beurteilt werden. Die Studie spricht vielmehr für die Wirksamkeit integrierter Behandlungen und zeigt, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung umfangreichere Therapieinterventionen notwendig sind, die kosteneffektiv angewendet werden können (Haddock et al., 2003).

**Tabelle 5.** Randomisierte Studien zu suchtspezifischen psychotherapeutischen Interventionen bei jungen Menschen mit Psychose und komorbider Suchtstörung

Studie	Baker et al., 2006	Barrowclough et al., 2001	Edwards et al., 2006	Kavanagh et al., 2004	Martino et al., 2006
<b>Studienbedingungen</b>					
Land, Setting, Institution	Australien, Community, Psychiatrie	England, Community, Psychiatrie	Australien, Community	Australien, Community und Krankenhaus	USA, Community, Tagesklinik
Eligibilität Patienten	Nicht akute Psychose (ICD-10), aktuelle Sucht für Alkohol, Cannabis, Amphetamine (DSM-IV)	Nicht-afektive schizophrene Psychose (ICD-10), aktuelle Sucht (DSM-IV), $\geq 10$ h pro Wo Kontakt mit Pflegeperson	Erstmanifestation Psychose (DSM-IV), anhaltender Cannabiskonsum 10 Wo nach klinischer Stabilisierung	Psychose (DSM-IV), Erkrankungsdauer < 3 Jahre, $\leq 2$ psychotische Episoden, aktuelle Sucht (DSM-IV), Ausschluss Heroin	Nicht-afektive Psychose (DSM-IV), aktuelle Sucht (DSM-IV), Antipsychotika vor Randomisierung
Experimentalintervention	10 Interventionen (60 Min.), 1x Wo, individualisiertes Vorgehen, 4x MI und 6x KVT in späteren Motivationsstadien, 28% der Interventionen zu Hause	Insg. 29 Interventionen, davon 19 Einzelinterventionen, 1-2x Wo über 9 Mo, ca. 5x MI, ca. 14x KVT, 10-16x Familieninterventionen	10 Interventionen (20-60 Min.) 1x Wo, KVT, MI und Psychoedukation, Telefonanruf 3 Mo nach Therapieende als Rückfallprävention	3 h MI verteilt auf 6-9 Sitzungen über 7-10 Tage, Telefonate (30 Min.) in den ersten 4 Wo nach Therapieende mind. 1x Wo, Einbezug Case-Manager	2 x 1h MI
Kontrollbedingung	Standardbehandlung (1x Informationsgespräch, Selbsthilfebroschüre)	Standardbehandlung (Medikation, Soziotherapie, Case- Management)	Kontrollintervention, 10 Interventionen (20-60 Min.) 1x Wo, Psychoedukation	Standardbehandlung (Medikation, stationäre Angebote, Case-Management)	Kontrollintervention, 2 x1h Psychiatrisches Interview
Therapeuten	3 Psychologen	5 Psychologen, 1 Krankenschwester	4 Psychologen	k.A.	4 Psychologen/ Sozialarbeiter
<b>Stichprobe</b>					
N	130 (n=65% EG, n=65% KG)	36 (n=18 EG, n=18 KG)	47 (n=23 EG, n=24 KG)	25 (n=12 EG, n=13 KG)	44 (n=24 EG, n=20 KG)
Verweigerer %	12%	35%	35%	39%	20%
Diagnostische Verteilung Psychose	Schizophrenie 63% schizoauffektiv 13%; affektive Psychose 12%, andere Psychose 12% (ICD-10)	Schizophrenie; schizoauffektive und wahnhaftige Störung (ICD-10, Aktenstudie)	Schizophrenie/ schizophreniform 72%, Affektive Psychose 11%, Andere Psychose 17% (DSM-IV, SCID-I)	Schizophrenie/ schizophreniform 48% (DSM-IV, Aktenstudie)	Schizophrenie 43%, Schizoauffektive Störung 34%; Andere Psychose 23% (DSM-IV, SKID)
Ersterkrankung (%)	0%	0%	100%	68%	23%
Diagnostische Verteilung der Suchtstörung	Alkohol: 44%, Cannabis 61%, Amphetamine 17% (DSM-IV, SKID)	Alkohol 54%, Cannabis 63%, Amphetamine 29%, Kokain 11%, Heroin 11%, Multiple Substanzen 29% (DSM-IV, AUS, DUS, LDQ)	Cannabis 49%; Alkohol 2% (DSM-IV, SCID), 49% keine aktuelle Diagnose	Konsum: Alkohol 88%, Cannabis 76%, Inhalantien 12%, LSD 4%, Amphetamine 16%, Kokain 8% (AUDIT, SDS, k.A. Diagnosen)	Kokain 55%, Cannabis 50%, Alkohol 48%, Heroin 9% (DSM-IV, SKID)
Alter (M, Range), Geschlechterverteilung, Bildung, Funktion	M=29 (15-61), 102M, 28F, Abgeschlossene Ausbildung 64%, Sozialhilfe 89%, GAF M=69, Arbeit 12%	M=31(18-65), 33M, 3F, GAF M=50, 50% lebten mit Pflegeperson	M=21 (15-29), 34M, 13F, höhere Schulbildung 15%, SOFAS M=49	M=23 (17-31), 15M, 10F, Highschool Abschluss 44%, Arbeit 12%, Wohnen mit Familie/Partner EG 69% vs. KG 17%	M=32, 32M, 12F, Highschool Abschluss 39%, GAF M=44, Arbeit 16%
<b>Methodik</b>					
Jadad-Score <sup>a</sup>	4 (1-2-1)	5 (2-2-1)	3 (1-2-0)	3 (1-2-0)	1 (1-0-0)
Primäres Zielkriterien	k.A.	Globales Funktionsniveau (GAF) nach 12 Mo	Konsumtage mit Cannabis in den letzten 4 Wo (CASUAS) nach 9 Mo	Abstinenz oder $\geq 50\%$ Konsumreduktion während 12 Mo	Konsumtage in den letzten 4 Wo (Drogenurin, ASI) nach 12 Wo
Sekundäre Zielkriterien	Substanzkonsum (OTI), Psychopathologie (BPRS, BDI-II), Funktionsniveau (GAF)	Soziales Funktionsniveau (SDS), Substanzkonsum (ASI, AUS, DUS, LDQ), Psychopathologie (PANSS)	Motivation (RCQ), Psychopathologie (BPRS, SANS, BDI), Funktionsniveau (SOFAS)	Keine	Medikamenten-Compliance, Psychopathologie (PANSS, ASI, BDI), Motivation (URICA), Funktionsniveau (GAF)

	<b>Baker et al.</b>	<b>Barrowclough et al.</b>	<b>Edwards et al.</b>	<b>Kavanagh et al.</b>	<b>Martino et al.</b>
Follow-up nach Interv. (Mo), Drop-out in %	Post 15 Wo: 9/130, 6 Mo: 6/130, 12 Mo: 23/130, 20\$ pro Visit	Post 9 Mo: 4/36, 12Mo: 0/36, 18Mo: 8/36	Post 3 Mo: 2/47, 9 Mo: 33/47	6 Mo: 1/25, 12 Mo: EG 2/13 vs KG 6/12, (insg. 8/25)	4 Wo: 38/44, 8 Wo: 37/44, 12 Wo: 34/44, 50-75\$ pro Visit
Konfundierende Faktoren <sup>b</sup>	Nein	Nein	Nein	Ja (KG > belastet als EG)	Ja (KG > belastet als EG)
<b>Interventionseffekt</b>					
Substanzkonsum, Abstinenzmotivation	ns, beide Gruppen reduzierten signifikant Alkohol und Polysubstanzkonsum, aber nicht Cannabiskonsum. In EG tendenziell weniger Konsumtage mit Cannabis nach 15 Wo und Amphetamine nach 6 Mo und 12 Mo. In KG tendenziell weniger Alkoholkonsum nach 12 Mo	ns, ASI-Composite Scores, EG hatte während der 12 Mo mehr Tage mit Abstinenz für Alkohol und Drogen	ns, beide Gruppen reduzierten signifikant Cannabiskonsum nach 3 Mo, aber nicht mehr von 3 Mo nach 9 Mo. Es gab keine Unterschiede bzgl. Abstinenzmotivation	ns, in beiden Gruppen Konsumreduktion um mindestens 50% (6 Mo: 72%; 12 Mo: 44%). In EG tendenziell stärkere Konsumreduktion nach 6 Mo (85% vs. 58%) und 12 Mo (62% vs. 25%). PPA (NCEF) ergab signifikanten Effekt	ns, in beiden Gruppen signifikante Konsumreduktion um durchschnittlich etwa 40% für Hauptdroge, andere Substanzen und Alkohol und weniger drogenassoziierte Probleme nach 12 Wo. Es gab keine Unterschiede bzgl. Abstinenzmotivation
Psychopathologie	ns, beide Gruppen zeigten signifikante Verbesserung Manie nach 12 Mo und Negativsymptomatik und Depression nach 15 Wo, 6 Mo und 12 Mo. EG tendenziell weniger depressiv nach 6 Mo	EG hatte signifikant weniger Positiv- und Negativsymptomatik und Rückfälle (33% vs. 67%) nach 9 Mo und 18 Mo	ns, beide Gruppen zeigten Verbesserung der Negativ-, Positivsymptomatik und Depression über die Zeit	k.A.	ns, beide Gruppen zeigten signifikante Verbesserung schizophrener Symptomatik, Depression und psychischer Probleme
Funktionsniveau	In EG signifikante Verbesserung des Funktionsniveaus nach 12 Mo im Vergleich zu Verschlechterung in KG	In EG signifikante Verbesserung des globalen Funktionsniveaus um durchschnittlich 23% nach 9 Mo, 12 Mo und 18 Mo., aber nicht des sozialen Funktionsniveaus	ns, in beiden Gruppen Verbesserung des Funktionsniveau nach 9 Mo (SOFAS < 60)	k.A.	ns, beide Gruppen zeigten signifikante Verbesserung des Funktionsniveau
Haltequote	Keine Sitzung 12% 10 Sitzungen 71%	Therapieeteiligung 94%	ns, Therapieeteiligung 95%	Therapieeteiligung 62%	ns, 1 Sitzung 91%; 2 Sitzungen 89%

*Anmerkungen:* k.A.: keine Angabe, Wo: Woche; Mo: Monat, MI: motivational interviewing, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe, PPA: Per-Protocol-Analyse, NCEF: Noncompleter Equals Failure-Methode, ns: nicht signifikant, Signifikanzniveau:  $p \leq 0.5$ .<sup>a</sup> Jadad Score: Die zwei ersten Fragen vergeben 1 Punkt für die Randomisierung und Verblindung und jeweils 1 Punkt für die Beschreibung der korrekten Durchführung. Im Falle fehlender oder ungenauer Beschreibung wird der Punkt abgezogen. Die dritte Frage vergibt 1 Punkt für die Beschreibung und Begründung für Studienabbrüche und ausgeschlossene Patienten getrennt für jede Gruppe. Eine unzureichende methodische Studienqualität wird bei  $\leq 2$  Punkten angenommen (Jadad et al., 1996).<sup>b</sup> Konfundierende Faktoren: nicht kontrollierte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich prognostisch relevanter Variablen.

*Erhebungsinstrumente:* ICD-10: International Classification of mental and behavioural disorders, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Lukoff, Nuechterlein, & Ventura, 1986), BDI: Beck Depression Inventory (Beck, Steer, & Brown, 1996), PANSS: The Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1989), SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1982), SFS: Social Functioning Scale (Birchwood, Smith, Cochrane, Wetton, & Copestake, 1990), SOFAS: Social and Occupational Functioning Scale (Goldman, Skodal, & Lave, 1992), GAF: Global Assessment of Functioning, ASI: Addiction Severity Index (McLellan et al., 1992), OTI: Opiate Treatment Index (Darke, Hall, & Wodak, 1992), DUS/AUS: Drug/Alcohol Use Scale (Mueser et al., 1995), LDQ: Leeds Dependence Questionnaire (Raistrick et al., 1994), CASUAS: Cannabis and Substance Use Assessment Schedule (modifiziert nach Wing, Babor, & Brugha, 1990), AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test (Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente, & Grant, 1993), SDS: Severity of Dependence Scale (Gossop, Darke, & Griffiths, 1995), RCQ: Readiness to Change Questionnaire (Rollnick, Heather, Gold, & Hall, 1992), URICA: University of Rhode Island Change Assessment Scale (McConaughy, Prochaska, & Velicer, 1983).

## 5. Zusammenfassung und Problemstellung

Bei etwa 15–65% aller schizophrenen Patienten liegt gleichzeitig ein komorbider Substanzmissbrauch oder eine Substanzabhängigkeit vor. Kein einzelnes ätiologisches Erklärungsmodell zur Entstehung der hohen Komorbidität der dualen Diagnose Psychose und Sucht kann bisher das gesamte Spektrum der Komorbidität aufklären. Widersprüchliche Studienbefunde könnten durch die vermutete Heterogenität innerhalb der Gruppe der komorbiden Patienten erklärt werden. Möglicherweise lassen sich in der Zukunft Untergruppen von komorbiden Patienten abgrenzen, für die bestimmte Modelle besser zutreffen als andere (Buckley, 2006). Unter den verschiedenen Erklärungsmodellen werden das Modell einer Psychoseinduktion durch den Cannabiskonsum bei primär erhöhter Vulnerabilität für eine schizophrene Erkrankung (Moore et al., 2007) und komplexe integrative Modelle mit multiplen Vulnerabilitäts- und Risikofaktoren für beide Störungen favorisiert (Gouzoulis-Mayfrank, 2007; Gregg et al., 2007).

Dieser Facettenreichtum in der Ätiologie spiegelt sich auch in dem Erkrankungsverlauf und den Behandlungsmöglichkeiten wider. Bei einer Vielzahl von Einzelbefunden und Metaanalysen erscheint es gesichert, dass ein persistierender Substanzkonsum dosis- und frequenzabhängig den Krankheitsverlauf und die Behandlung der Psychose ungünstig beeinflusst (Archie & Gyomory, 2009). Insbesondere jugendliche und junge erwachsene DD-Patienten sind ohne eine frühzeitige Erkennung und integrierte Behandlung der beiden Erkrankungen gefährdet, zu den „neuen Chronischen“ zu werden (Gouzoulis-Mayfrank, 2008).

Dennoch liegen bisher nur wenige Therapiestudien bei dieser Patientengruppe vor. Mögliche Gründe hierfür könnten sein, dass dieses Patientenkontinuum als schwierig zu behandeln und als schwierig in Studien zu betreuen gilt (Barrowclough et al., 2009; Cleary et al., 2008; McHugo et al., 2006). In Übereinstimmung mit anderen Reviews (Cleary et al., 2008; Cleary et al., 2009; Drake et al., 2008; Hjorthøj, Fohlmann, & Nordentoft, 2009) lässt sich aus der vorliegenden Literaturanalyse zu fünf randomisierten Psychotherapie-Studien keine ausreichend empirisch begründete Empfehlung für eine spezifische Behandlung der Suchtstörung bei psychotischen DD-Patienten ableiten. Bisher fehlt der empirische Nachweis für die Überlegenheit von MI

alleine oder kombiniert mit kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu Psychoedukation, stützendem psychiatrischen Gespräch oder keiner zusätzlichen Behandlung hinsichtlich einer Veränderung des Substanzkonsums, der Psychopathologie oder des Motivationsstadiums. Es besteht weiterer Forschungsbedarf zur Effektivität integrierter Versorgungsmodelle und suchtspezifischen Kurzzeittherapien wie MI, wobei Gruppentherapien möglicherweise effektiver sein könnten als Einzelinterventionen (Drake et al., 2008; Hjorthøj et al., 2008; James et al., 2004). Zukünftige Studien sollten bezüglich Alter und psychiatrischer Erstachsendiagnose homogene Stichproben untersuchen und die Wirksamkeit spezifischer Interventionen wie MI und kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich mit gleich intensiven supportiven Kontrollbedingungen evaluieren (Bechdolf et al., 2005; Cleary et al., 2008; Tiet & Mausbach, 2007). Angesichts der Erkrankungsschwere der Doppeldiagnose sollte der Behandlungserfolg nicht nur über konsumbezogene Kriterien, sondern auch über das Funktionsniveau, die Haltequote und die bisher in wenigen Studien erfasste Lebensqualität operationalisiert werden (Donald et al., 2005; McHugo et al., 2006).

In Deutschland fehlen evidenzbasierte integrierte Therapieansätze für junge Menschen mit der komorbiden Diagnose Psychose und Sucht (Bechdolf et al., 2005; Gouzoulis-Mayfrank, 2008; Puschner, Vauth, Jacobi, & Becker, 2006). Die Notwendigkeit integrierter Behandlung ergibt sich aus der Problematik, dass viele DD-Patienten in den derzeit bestehenden sequenziellen oder parallelen Behandlungsangeboten nicht erreicht werden (Drake et al., 2004; Drake et al., 2008; Gouzoulis-Mayfrank, 2007).

Der in der Literatur berechtigterweise vertretenen Ansicht, eine Kurzzeitintervention sei ohne eine langfristige weiterführende Behandlung nur wenig effektiv, steht die klinische Notwendigkeit gegenüber, jungen DD-Patienten mit einer geringen Abstinenzmotivation frühzeitig eine kurze, spezialisierte und wissenschaftlich evaluierte Kurzzeitinterventionen anzubieten (Bechdolf et al., 2005; Gouzoulis-Mayfrank, 2007). Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der vorliegenden Studie eine integrierte motivational-verhaltenstherapeutische Gruppentherapie (MOVE) für junge Menschen mit Psychose und Sucht entwickelt und wissenschaftlich evaluiert.

## II. ZIELE UND METHODIK DER VORLIEGENDEN ARBEIT

### 1. Ziele der vorliegenden Arbeit

Aufgrund der nicht ausreichenden ambulanten Versorgung von DD-Patienten und dem fehlenden suchtspezifischen Therapieangebot in einer Psychosen Spezialambulanz (SPA, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, UKE) wurde im April 2006 eine Kooperation mit einer ambulanten Suchttherapieeinrichtung („Die Boje“, Beratung und Therapie für junge Erwachsene) geschlossen. Ziel dieser Kooperation war die Integration der Psychose- und Suchtbehandlung durch ein Therapeutenteam, welches über Erfahrung und Kompetenz in der Behandlung der beiden Störungen verfügt (Drake et al., 2008; Gouzoulis-Mayfrank, 2004). In der Zusammenarbeit wurde eine berufsübergreifend anwendbare motivational-verhaltenstherapeutische Suchttherapie (MOVE) für junge Menschen mit der Doppeldiagnose Psychose und Sucht entwickelt.

Die vorliegende Arbeit ist eingebettet in das von der Stadt Hamburg geförderte Studienprojekt „Die Effektivität motivationaler Verhaltenstherapie (MOVE) versus supportiver Suchttherapie (STAR) bei adoleszenten Patienten mit Psychose und komorbider Suchtstörung“. Es handelt sich um ein einfach-blindes, cluster-randomisiertes Unicenter-Studiendesign. Beide Therapiebedingungen sind manualisiert und wurden über 6 Wochen im Gruppensetting durchgeführt. Die Follow-up Untersuchungen erfolgten nach Beendigung der Therapie (t1) und 6 Monate nach Therapiebeginn (t2).

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der differenziellen Wirksamkeit von MOVE im Vergleich zur STAR. Das Hauptzielkriterium ist gemäß dem therapeutischen Ziel einer *Harm-reduction* die Reduktion des Alkohol und Substanzkonsums zu t2 (Drake et al., 2008; Gouzoulis-Mayfrank, 2007). Die einzelnen sekundären Therapieerfolgskriterien umfassen die übergeordneten Outcome-Domänen Therapieadhärenz und Haltequote, Psychopathologie, Funktionsniveau und Lebensqualität.

In explorativen Nebenfragestellungen soll anhand des zeitlichen Zusammenhangs zwischen dem Substanzmissbrauch und dem Erkrankungsbeginn der Psychose die Plausibilität der im theoretischen Teil dargelegten Erklärungsmodelle zur Komorbidität von Psychose und Sucht

untersucht werden (Hambrecht & Häfner, 1996). Außerdem sollen Prädiktoren für eine Persistenz des Substanzkonsums eruiert werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Stichprobe und Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte von Mai 2007 bis Februar 2009 über den Psychosenbereich der Kinder- und Jugend- und Erwachsenenpsychiatrie (Spezialstation PS II, SPA mit Krisentagesklinik für Ersterkrankte) und die Drogenambulanz des UKE. Informationen über das Behandlungsangebot wurden vor Studienbeginn und fortlaufend während der Studiendauer u.a. über Drogenberatungsstellen, Schulberatungsstellen (z.B. Rebus), niedergelassene Nervenärzte und andere psychiatrische Kliniken in Hamburg verbreitet (Postsendung mit Flyern, Telefonate, Internetportal Psychose). Alle im Studienzeitraum stationär, teilstationär oder ambulant im UKE behandelten Patienten und durch andere Einrichtungen überwiesenen Patienten wurden hinsichtlich der Einschluss- und Ausschlusskriterien für eine mögliche Studienteilnahme untersucht (Screening). Der Grad der Selektivität der Eligibilitätskriterien und die Repräsentativität der Stichprobe wurde gemäß den CONSORT-Richtlinien dokumentiert (Boutron et al., 2008).

Alle Patienten, die sich zur Studienteilnahme bereit erklärten, wurden nach den ethischen Prinzipien der American Psychological Association ausführlich über den Sinn der Studie informiert und auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Pseudomosierung der Daten hingewiesen. Im Falle von Patienten unter 18 Jahren wurden in diesem Gespräch auch die Eltern aufgeklärt. Für eine Teilnahme an der Studie mussten die Patienteninformation, die Einwilligungserklärung und die Einwilligung zum Datenschutz unterschrieben werden. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg bewilligt.

Für eine Studienteilnahme mussten folgende *Ein- und Ausschlusskriterien* erfüllt sein:

*Einschlusskriterien* waren ein Alter zwischen 16 bis 35 Jahren und das Vorliegen einer der folgenden Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis (nach DSM-IV-TR; APA 2003): Schizophrenie inklusive desorganisierter (295.10), Subtyp (295.20), paranoider Subtyp (295.20) oder undifferenzierter

Subtyp (295.90), Schizophreniforme Störung (295.40), Schizoaffektive Störung (295.70), Wahnhafte Störung (297.1), Undifferenzierte psychotische Störung (298.9), Bipolar I Störung (296.44, 296.54, 296.64), Kurze psychotische Störung (298.8) oder Major Depression mit psychotischen Symptomen (296.24, 296.34).

Weiterhin mussten die diagnostischen Einschlusskriterien eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit für eine der folgenden Substanzen erfüllt sein (nach DSM-IV-TR; APA 2003): Alkohol (303.90, 305.00), Amphetamine (304.40, 305.70), Cannabis (304.30, 305.20), Halluzinogene (304.50, 305.20), Kokain (304.20, 305.60), Opiate (304.00, 305.50) oder Multiple Substanzen (304.90, 305.90).

*Ausschlusskriterien* waren das Vorliegen einer schweren körperlichen Erkrankung, nicht ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache, eine leichte, mittelschwere, schwere oder schwerste geistige Behinderung (317, 318.0, 318.1, 318.2), eine psychotische Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors (293.xx), ein Substanzgebrauch unterhalb der Missbrauchsgrenze und eine drogeninduzierte psychotische Störung (292.1).

## **2.2 Rahmenbedingungen der beiden Interventionen**

Beide Interventionen sind standardisiert durch Therapiemanuale und waren hinsichtlich der Therapiedauer und Frequenz äquivalent mit insgesamt jeweils 12 Therapiesitzungen 2-mal wöchentlich über 6 Wochen geleitet von jeweils zwei Therapeuten. Eine Therapiesitzung dauerte 1.5 Stunden. Da viele junge Menschen in ihrer Peer-Group konsumieren, wurden beide Interventionen in einem geschlossenen gruppentherapeutischen Setting durchgeführt, um die Bildung einer neuen Peer-Group zu ermöglichen. Die maximale Gruppengröße lag bei sechs Teilnehmern pro Gruppe. MOVE wurde von einem ärztlichen Psychotherapeuten aus der SPA und einem Suchtherapeuten aus der Boje geleitet. Da die MOVE Therapeuten ihr therapeutisches Wissen auch auf die Kontrollgruppe hätten anwenden können, wurde STAR aufgrund personellen Wechsels während des Erhebungszeitraums von insgesamt vier psychologischen Psychotherapeuten aus der SPA geleitet. Die Therapeuten der MOVE- und STAR-Gruppe wurden unabhängig voneinander supervidiert. Allen Studienteilnehmern wurde unabhängig von der Interventionsbedingung die

Standardbehandlung in der Psychosen Spezialambulanz angeboten (u.a. Pharmakotherapie, supportive Einzeltherapie). Alle begleitenden nicht-randomisierten Interventionen wurden dokumentiert und auf eine differenzielle Inanspruchnahme hin analysiert.

### **2.2.1 Motivationale Verhaltenstherapie (MOVE)**

Das MOVE – Manual (Burlon, Janssen, & Meister, 2009) beinhaltet 12 verhaltenstherapeutisch-kognitiv und psychoedukative Module mit Anteilen zur Motivationssteigerung zu unterschiedlichen Themen und verschiedene Arbeitsmaterialien (z.B. Gruppenregeln, Arbeitsheft, Hausaufgaben, Arbeitsblätter). Jede Sitzung bearbeitet primär die aktuellen Anliegen der Teilnehmer und folgt ansonsten dem Ablauf der einzelnen Module des MOVE-Manuals (siehe Anhang 2). Schwerpunkt der Therapie ist eine kontinuierliche und primär individuelle motivationale Arbeit zur Herausbildung und Stärkung der Veränderungsmotivation und dabei die Probleme des Einzelnen auf Gruppenniveau zu heben. Die innere Grundhaltung, die therapeutischen Grundprinzipien und die angewendeten Gesprächstechniken orientieren sich an der motivierenden Gesprächsführung nach Miller und Rollnick (2002, siehe 4.2.2).

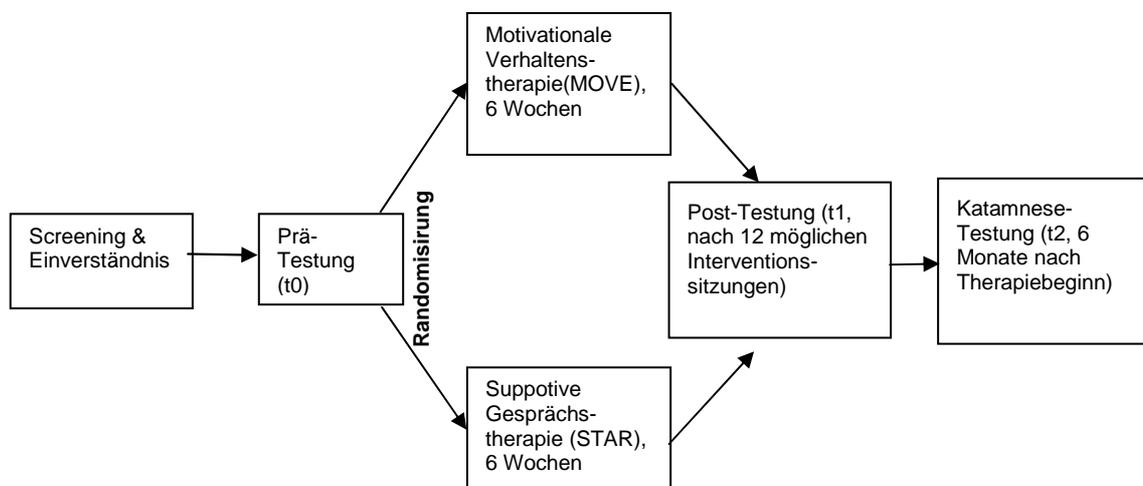
### **2.2.2 Supportive Suchttherapie (STAR)**

Die Therapieprogramm der Kontrollgruppe folgte dem „Supportive Treatment in Addiction Recovery“ (STAR) Manual (Bellack et al., 2006). Das Therapeutenverhalten sollte sachlich, akzeptierend, unterstützend und beratend sein. Die Therapeuten waren instruiert, eine eher passive Rolle einzunehmen und die Diskussion innerhalb der Gruppe zu fördern. Didaktische Informationen konnten nach Bedarf der Teilnehmer beigetragen werden, es bestand aber kein formales Curriculum.

## **2.3 Studiendesign**

Eine cluster-randomisierte Studie (anstelle einer individual-randomisierten) ist notwendig, wenn eine Intervention in einer institutionellen Organisationseinheit oder in Form einer Gruppentherapie evaluiert werden soll, deren Mitglieder mit hoher Wahrscheinlichkeit Gemeinsamkeiten aufweisen

(Campbell, Elbourne, & Altman, 2004). In der vorliegenden Studie erfolgte die Randomisierung auf Gruppenebene, während die Interventionsebene und Evaluationsebene der einzelne Patient ist. Durch die Anwendung der Cluster-Randomisierung wurde sichergestellt, dass trotz dieser unvermeidlichen Gruppen- oder Clustereffekte die für die statistische Analysen notwendige Grundannahme der unabhängigen Patientenstichprobe unterstellt werden kann (Campbell, Elbourne et al., 2004; Murray, Varnell, & Blitstein, 2004). Nach Einwilligung der Patienten und der Baseline Untersuchung (t0) wurde nach Einschluss von jeweils 8-10 Patienten eine computergestützte Randomisierungsliste am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE (Institutsdirektor: Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider) erstellt und per E-Mail an den Studienarzt kommuniziert. Der durchführende Prüfarzt hatte bei Einschluss eines Patienten keine Kenntnis und Einflussmöglichkeit auf die Zuordnung des Patienten zur Interventions- oder Kontrollgruppe. Die Patienten wurden vor Ablauf der Studie nicht über ihre Interventionsbedingung informiert und waren verblindet zur Studienhypothese. Die Psychotherapeuten konnten gegenüber der von ihnen angewandten Intervention nicht „blind“ sein. Alle Patienten wurden vor Beginn der Intervention (t0), unmittelbar nach der 6-wöchigen Interventionsphase (t1) und 6 Monate nach Therapiebeginn (t2) von einer verblindeten Raterin mit standardisierten Skalen untersucht (siehe Abbildung 1). Die Studienteilnehmer wurden gebeten, der Untersucherin keine Informationen über ihre Gruppenteilnahme zu geben.



**Abbildung 1.** Darstellung des Studiendesigns

## 2.4 Instrumentarium

Die Studienuntersuchungen erfolgten in einem ruhigen Raum in der Psychiatrie des UKE. Eine Untersuchung dauerte etwa 2-3 Stunden und wurde bei gering belastbaren Patienten auf zwei Termine verteilt. Einen Überblick über die Hauptmesszeitpunkte und eingesetzten Instrumente gibt Tabelle 6. Bei Behandlungsabbruch wurde eine Untersuchung wie zum Endpunkt durchgeführt.

**Tabelle 6.** Überblick über die Hauptmesszeitpunkte und Instrumente

Instrument	Baseline (t0)	6 Wochen (t1)	6 Monate (t2)
<b>Soziodemographisches Interview (EPFQ)</b>	X		
<b>Diagnostik (nach DSM-IV)</b>	X		
Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID, Psychose und Sucht Modul)	X		
Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)	X		
<b>Substanzkonsum</b>			
European Addiction Severity Index (ASI)	X		X
Drogenurintest	X	X	X
Readiness to Change Questionnaire (RCQ)	X	X	X
<b>Psychopathologie</b>			
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	X	X	X
Clinical Global Impression Scale (CGI)	X	X	X
Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS-G)	X	X	X
<b>Funktionelles Outcome</b>			
Global Assessment of Functioning Scale (GAF)	X	X	X
Modified Location and Vocation Index (MVSI/ MLCI)	X	X	X
<b>Lebensqualität</b>			
Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-18)	X	X	X
Subjektive Befindlichkeit unter Neuroleptika (SWN)	X	X	X
<b>Therapieadhärenz</b>			
Therapieeteiligung (MOVE, STAR)	X		
Client Satisfaction of Care Questionnaire (CSQ-8)	X	X	X
Service engagement scale (SES)	X	X	X
Medikamenten-Compliance	X	X	X
Abbruch der Gesamtbehandlung	X	X	X

<sup>a</sup> Die ASI Subskala Drogen- und Alkoholgebrauch wurde während der Studienzeit in zweiwöchigen Zeitabständen (z1, z2, z3, z4) und sechswöchigen Zeitabständen (z5, z6, z7) eingesetzt.

### 2.4.1 Soziodemographie und Vorbehandlungsvariablen

Soziodemographische Daten und die psychiatrische Vorgeschichte wurden mit der deutschen Übersetzung des *Early Psychosis File Questionnaire* (EPFQ, Conus, Cotton, Schimmelmann, McGorry, & Lambert, 2007) erhoben. Der demographische Abschnitt erfasst u.a. den Familienstand, Berufs-, Ausbildungs- Beschäftigungs- und Wohnstatus. Im klinischen Abschnitt werden u.a. Suizidversuche, die Familienanamnese psychiatrischer Erkrankungen und traumatische Ereignisse (Adoption, Scheidung der Eltern, Trennung, sexuelle Misshandlung, physische Misshandlung, Tod nahe stehender Personen,

Migration, Andere) erfragt. Eine schwere Traumatisierung ist definiert als sexuelle und/oder physische Misshandlung.

Der Frühverlauf und Beginn der schizophrenen Erkrankung wird in drei phänomenologisch voneinander abgrenzbare Phasen untergliedert: a) die prämorbid Phase (keine wahrnehmbaren Symptome), b) die Prodromalphase (unspezifische bis spezifische Symptome oder Verhaltensveränderungen vor Aufkommen psychotischer Symptomatik) und c) die unbehandelte psychotische Vorphase (Beginn der psychotischen Symptomatik). In der Terminologie der Früherkennung haben sich die Begriffe *Dauer der Prodromalphase*, *Dauer der unbehandelten Psychose* („duration of untreated psychosis“, DUP) und *Dauer der unbehandelten Erkrankung* („duration of untreated illness“, DUI) etabliert. Die DUI bezeichnet die Zeit zwischen Beginn der Prodromalphase und der Einleitung der ersten adäquaten biologischen und psychosozialen Behandlung.

Der Beginn der Prodromalphase („onset of illness“) wurde operationalisiert durch acht allgemeine Symptome und vier negative Symptome aus dem *Symptom Onset in Schizophrenia inventory* (Perkins et al., 2000). Da einige Symptome wie z.B. dysphorische Verstimmung häufig bei Jugendlichen auftreten, wurden diese erst bei einem Andauern der Symptomatik bis zur Erstaufnahme als prodromal gewertet.

Der Beginn der DUP („onset of psychosis“) wurde operationalisiert über ein Schweregradkriterium der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, Items 1, 3, 5, 6 oder 9  $\geq 4$  Punkte, Kay et al., 1989) und ein Zeitkriterium von mindestens mehreren Tagen innerhalb einer Woche (siehe Larsen, McGlashan, & Moe, 1996; Larsen et al., 2006). Mit diesem Zeitkriterium sollten transiente substanzinduzierte psychotische Symptome ausgeschlossen werden. Wenn keine bzw. ungenügende Information über den Tag oder Monat des Beginns der Prodromalphase oder der Psychose vorlagen, wurde jeweils die Mitte gewählt (z.B. Juni 1981 als 15.06.1981 und 1981 als 1.07.1981, siehe Veen et al., 2004).

Der Beginn der DUI wurde dem Beginn der DUP gleichgesetzt, wenn keine Prodromalphase exploriert werden konnte, die schizophrene Erkrankung mit positiven Symptomen begonnen hatte oder die positiven Symptome zeitgleich mit den negativen und unspezifischen Symptomen auftraten (Compton et al., 2009; Veen et al., 2004). In Übereinstimmung mit anderen Studien liegt eine

Erstmanifestation der Psychose vor, wenn der Patient zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie weniger als 6 Monate aufgrund der psychotischen Erkrankung behandelt wurde, vorausgesetzt dass die antipsychotische Therapie bezüglich der Dauer, Dosis und Compliance adäquat war (Schwartz, Fennig, & Tanenberg-Karant, 2000; Wade et al., 2006b). Patienten mit einer Erkrankungsdauer der Psychose von  $\leq 2$  Jahren werden als *early psychosis* Patienten bezeichnet (Lewis, Tarrier, & Haddock, 2002).

#### **2.4.2 Diagnostik (nach DSM-IV)**

Als diagnostische Verfahren wurden die psychoserelevanten Bereiche des *Strukturierten Klinischen Interviews* für das DSM-IV verwendet (SKID-I, Sektion B und C; Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz, & Zaudig, 1997).

Für die Diagnostik substanzbezogener Störungen wurde die SKID-Sektion E „Abhängigkeit und Missbrauch von psychotropen Substanzen“ eingesetzt. Dabei wurden *lebenszeitbezogene* substanzbezogene Störungen (Remission > 3 Monate vor Studienaufnahme t0) und *aktuelle* substanzbezogene Störungen (diagnostische Kriterien in den letzten 3 Monaten vor Studienaufnahme t0 erfüllt) erfasst.

Mit dem *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI, Sheehan et al., 1998) wurden andere aktuelle nicht substanzbezogene komorbide Achse-I-Störungen nach DSM-IV erfasst. Zur Abklärung von Verdachtsdiagnosen, die im MINI und SKID nicht abgedeckt werden, wurden störungsspezifische diagnostische Instrumente hinzugezogen. Bei Verdacht auf eine Persönlichkeitsstörung wurde das *SKID-II* (Wittchen et al., 1997) durchgeführt und zur Absicherung einer Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätsstörung wurden die Patienten in die neuropsychologische Abteilung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKE überwiesen.

#### **2.4.3 Substanzbezogene Instrumente**

##### **2.4.3.1 European Addiction Severity Index**

Die deutsche Übersetzung des *European Addiction Severity Index* (EuropASI, Gsellhofer, Kufner, Vogt, & Weiler, 1999) basiert auf dem amerikanischen *Addiction Severity Index* (ASI, McLellan et al., 1992, 5. Version). Es handelt sich um ein semistrukturiertes multidimensionales Interview für die Diagnostik und Evaluation substanzbezogener Störungen.

Der ASI erfasst mit 150 Items die Anzahl, Dauer und Intensität aktueller (letzte 30 Tage) und längerfristig bestehender Probleme für sieben Lebensbereiche, die häufig bei Alkohol- oder Drogenmissbrauch beeinträchtigt sind (Körperlicher Zustand, Arbeits- und Unterhaltssituation, Alkohol- und Drogengebrauch, Rechtliche Situation, Familiärer Hintergrund, Familie und Sozialbeziehungen, Psychischer Status).

Für jeden Lebensbereich erfolgt neben einer Selbsteinschätzung des Patienten zur subjektiven Problembelastung und dem Behandlungsbedarf auf einer fünfstufigen Skala (von 0= „gar kein Problem“ bis 4= „extremes Problem“) zusätzlich ein Schweregradrating durch den Interviewer auf einer zehnstufigen Skala (von 0= „keine Behandlung nötig“ bis 9= „Behandlung notwendig wegen lebensbedrohlicher Situation“).

Für eine Veränderungsmessung des Schweregrads der Sucht wurden objektive *Composite Scores* (CS) für alle Problembereiche berechnet (Gsellhofer et al., 1999; modifizierte Berechnung nach Koeter & Hartgers, 1997). Zur Vergleichbarkeit von Patienten mit unterschiedlichen Suchtstörungen wurde zusätzlich der *CS Alkohol- und Drogengebrauch* gebildet (siehe Barrowclough et al., 2001). Die CSs berechnen sich aus den Problemen der letzten 30 Tage und den Selbsteinschätzungsitems der Patienten. Die CSs sind objektiv in dem Sinne, dass ihnen keine Interpretation durch den Interviewer zugrunde liegt, dafür aber die des Patienten. Nicht unbedeutend ist dabei, welche Problemtoleranz und welchen individuellen Leidensdruck der Patient hat.

Bei Patienten mit primärer Suchtstörung ergaben sich für den deutschsprachigen ASI befriedigende Interrater-Reliabilitäten und interne Konsistenzen der CSs (Gsellhofer, 1998). Bei DD-Patienten sind die psychometrischen Eigenschaften der amerikanischen Version des ASI insgesamt befriedigend (Appleby, Dyson, Altman, & Luchins, 1997; Carey, Cocco, & Correia, 1997; Hodgins & El-Guebaly, 1992; Zanis, McLellan, & Corse, 1997). Die Eindimensionalität der Subskalen konnte belegt werden und die interne Konsistenz liegt mit Ausnahme der Subskalen „rechtliche Situation“ und „Arbeits- und Unterhaltssituation“ im akzeptablen Bereich. Für eine Erhöhung der Validität, insbesondere für die Subskala „Alkohol- und

Drogengebrauch“ wird die Einholung zusätzlicher Informationen über Dritte und Drogenurintests empfohlen (Zanis et al., 1997).

In der vorliegenden Studie wurde die Subskala Drogen- und Alkoholgebrauch um die Items *Erstkonsumalter* (EK) und die Substanz Nikotin erweitert. Gemäß dem ASI wurde ein *riskanter Substanzkonsum* (RK) operationalisiert als mindestens dreimaliger Alkohol- oder Drogenkonsum pro Woche oder übermäßiger Konsum an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen in der Woche über mindestens 6 Monate. Das Alter bei Beginn des Risikokonsums wird in dieser Studie als Näherungswert für den Beginn des Substanzmissbrauchs betrachtet und die beiden Begriffe Risikokonsum und Substanzmissbrauch werden synonym verwendet. In Anlehnung an das Konzept der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) wurde die *Dauer der unbehandelten Suchterkrankung* operationalisiert als die Dauer zwischen Beginn des riskanten Konsumverhaltens und der Einleitung der ersten suchttherapeutischen Behandlung (z.B. Entgiftung, Substitution) abzüglich der Abstinenzphasen.

Bei zu Baseline (t0) stationär behandelten Patienten wurde der Substanzgebrauch in den letzten 30 Tagen vor der stationären Aufnahme erfasst, um einen Referenzwert des Substanzkonsums für die Veränderungsmessungen zu erhalten (siehe ASI-Manual, S. 14). Der vollständige ASI wurde in der vorliegenden Studie zur Baseline (t0) und zum 6-Monats-Follow-up (t2) eingesetzt. Die Subskala Drogen- und Alkoholgebrauch wurde ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns während der gesamten Studienteilnahme eingesetzt. Während der sechswöchigen Interventionsphase wurden die Patienten in zweiwöchigen Zeitabständen nach ihrem Alkohol- und Drogenkonsum befragt (z1, z2, z3) und in der Follow-up Phase in zweiwöchigen (z4) und dann in sechswöchigen Zeitabständen (z5, z6, z7) befragt.

#### **2.4.3.2 Drogenurinscreenings**

Die Abstinenzangaben der Patienten wurden durch fremdanamnestiche Informationen und Drogenurintests validiert. Während im ambulanten Setting hohe Übereinstimmungen zwischen Patientenaussagen und Drogenurintestergebnissen von etwa 90% vorliegen (Bellack et al., 2006; Martino et al., 2006), sind im stationären Setting, wo Konsum negativen Folgen

für den Patienten haben kann, deutlich niedrigere Reliabilitäten zu erwarten (Carey & Correia, 1998).

Der Urintest erfolgte zu t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> auf Cannabinoide, Ecstasy, Amphetamine, Kokain, Benzodiazapine, Heroin, Methadon und Opiate. Das durchschnittliche Zeitfenster zum Drogennachweis variiert in Abhängigkeit von der konsumierten Substanz (Ziedonis et al., 2005). Bei chronischem Cannabiskonsum kann  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) auch noch 2-6 Wochen nach Abstinenz nachgewiesen werden, da sich THC aufgrund der starken Lipophilie (Fettlöslichkeit) im Fettgewebe verteilt und von dort wieder in das Plasma abgegeben wird. Dagegen sind Amphetamine, Kokain und Halluzinogene nur in einem engen Zeitfenster von 1-7 Tagen nachweisbar.

#### **2.4.3.3 Abstinenzmotivation**

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Baker et al., 2006; Edwards et al., 2006) wurde die deutsche Übersetzung des *Readiness to Change Questionnaires* (RCQ-G, Hannover, Rumpf, Meyer, Hapke, & John, 2001; RCQ, Rollnick et al., 1992) für die vorliegende Studie an den Konsum illegaler Drogen angepasst. Der RCQ ist ein durch Faktorenanalyse entwickelter 12-Item-Fragebogen und ermöglicht die Zuordnung zu den drei Stadien der Änderungsbereitschaft nach dem transtheoretischen Modell (Absichtslosigkeit, Absichtsbildung, Handlung/Aktion). Die Items sind als Selbstaussagen formuliert und auf einer fünfstufigen Likertskala hinsichtlich des Grades der Zustimmung zu beurteilen (von -2= „stimme überhaupt nicht zu“ bis 2= „stimme stark zu“). Die interne Konsistenz der drei Subskalen, die die einzelnen Stadien erfassen, ist zufriedenstellend. Für die kategoriale Zuordnung der Person zu den Veränderungsstadien existieren zwei Auswertungsmethoden, die „quick method“ und die „refined method“ (Heather, Rollnick, & Bell, 1993). Nach Hannover et al. (2002) erzielen beide Verfahren ähnliche Ergebnisse, wobei sich mit der „refined method“ 19% der Probanden nicht klassifizieren ließen. Daher wird für die vorliegende Studie die „quick method“ verwendet. Im Falle von zwei gleich hohen Summenscores wurde der Patient dem höheren Motivationsstadium zugeordnet. In Anlehnung an Edwards et al. (2006) wurden für die Untersuchung der Veränderung der Motivationsstadien von t<sub>0</sub> zu t<sub>1</sub> und von t<sub>0</sub> zu t<sub>2</sub> vier Kategorien gebildet: Aktion beibehalten, Aufstieg in Aktion von

einem niedrigerem Stadium, Abstieg von Aktion in ein niedrigeres Stadium und niedrigeres Stadium beibehalten (niedrigeres Stadium= Absichtslosigkeit und Absichtsbildung).

#### **2.4.4 Psychopathologie**

Der Schweregrad der schizophrenen Symptomatik wurde mit der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al., 1989) bestimmt und nach Leucht et al. (2005) beurteilt. Die PANSS ist ein halbstrukturiertes klinisches Interview, welches die Symptomatik der letzten 7 Tage auf sieben positiven, sieben negativen und 16 Skalen der generellen Psychopathologie erfasst.

Die *Clinical Global Impression Scale* (CGI, Guy, 1976) ist eine Globalskala zur Beurteilung des aktuellen Schweregrads der Erkrankung bei psychiatrischen Patienten (Kodierung: 1= „überhaupt nicht krank“ bis 7= „extrem schwer krank“).

Der Schweregrad der depressiven Symptomatik wurde mit der deutschen Version der *Calgary Depression Scale for Schizophrenics* (CDSS, Addington & Addington, 1990; CDSS German Version, Müller et al., 1999) eingeschätzt. Die CDSS ist ein international verwendetes Fremdbeurteilungsinstrument, deren psychometrische Qualitäten hinsichtlich der internen Konsistenz der Skala, der Interrater-Reliabilität und Sensitivität und Spezifität belegt sind (Addington & Addington, 1992; Addington, Addington, & Maticka-Tyndale, 1994; Müller et al., 1999; Sarró et al., 2004). Die Skala besteht aus neun Items, die auf einer vierstufigen Skala beurteilt werden. Die Unidimensionalität und diskriminante Validität hinsichtlich der schizophrenen Positiv- und Negativsymptomatik und extrapyramidalen Nebenwirkungen wurde mehrfach nachgewiesen (Addington, Addington, & Atkinson, 1996; Addington et al., 1994; Bressan, Chaves, Shirakawa, & de Mari, 1998; Müller, 2002; Sarró et al., 2004). Die CDSS zeigt eine hohe Übereinstimmungsvalidität mit anderen etablierten Instrumenten zur Erfassung depressiver Symptome, z.B. der Hamilton-Depressions-Skala und dem Beck-Depressions-Inventar (Addington & Addington, 1992; Kim et al., 2006).

Die Cut-Off-Werte für eine kategoriale Zuordnung zu einer Major Depression nach DSM-IV liegen in Abhängigkeit von der untersuchten schizophrenen Stichprobe zwischen 4-5 Punkten für eine Minor Depression (Bressan et al., 1998) und 5-7 Punkten für eine Major Depression (Bressan et al., 1998; Sarró

et al., 2004). Da in allen Studien Patienten mit einer substanzbezogenen Störung ausgeschlossen wurden, ist die Übertragbarkeit auf DD-Patienten unklar. Für die vorliegende Studie wurde der Cut-Off-Wert >6 für eine klinisch relevante depressive Symptomatik zugrunde gelegt.

#### **2.4.5 Funktionelle Outcome-Parameter**

Das funktionelle Outcome kann nach Green (2000) in die globale Funktionsfähigkeit und die patientenrelevante subjektive Lebensqualität unterteilt werden.

##### **2.4.5.1 Funktionsfähigkeit**

Die *Global Assessment of Function (GAF) Scale* (Endicott, Spitzer, Fleiss, & Cohen, 1976) entspricht der Achse V im multiaxialen System des DSM-IV. Es handelt sich um ein eindimensionales Messverfahren zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit unter Bezugnahme auf den aktuellen klinischen Zustand und der Alltagsfunktionsfähigkeit. Die psychischen, sozialen und beruflichen Funktionen werden auf einem in Zehnerklassen aufgeteilten 100-Punkte Kontinuum zwischen hervorragender Leistungsfähigkeit (Kodierung: 100-91) und extremer psychischer Störung (Kodierung: 10-1) beurteilt. Eine relative Gesundheit, die ein normales Funktionieren in der Gesellschaft mit leichten Schwierigkeiten ermöglicht, wird mit einem Wert von 61-70 klassifiziert. Eine *funktionale Remission* wurde über einen GAF-Wert  $\geq 60$  operationalisiert.

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Early Psychosis Association (Yung et al., 1998) wurde auch das *prämorbid* Funktionsniveau mit der GAF Skala eingeschätzt.

Die Arbeitsfähigkeit wurde mit dem *Modified Vocational Status Index (MVSI)* und die Fähigkeit zum unabhängigen Leben mit dem *Modified Location Code Index (MLCI)* erfasst (Tohen et al., 2000). Arbeits- und Erwerbsfähigkeit wurde operationalisiert über den Status Voll-/Teilzeit Job oder Schüler/Student. Die Fähigkeit zum unabhängigen Leben wurde operationalisiert über den Status „führt eigenen Haushalt“, „lebt alleine/mit Freunden“ oder „mit Familie, kaum Supervision“.

#### **2.4.5.2 Lebensqualität**

Ungefähr die Hälfte schizophrener Patienten nehmen ihre Neuroleptika nur unregelmäßig ein oder setzen diese innerhalb eines Jahres ohne Rücksprache mit ihrem Arzt ab (Fenton, Blyler, & Heinssen, 1997; Young, Zonana, & Shepler, 1986). Als mögliche Ursachen für eine partielle oder vollständige Medikamenten-Non-Compliance werden u.a. eine mangelnde Krankheitseinsicht, „sichtbare“ extrapyramidale und subtile subjektive emotionale oder kognitive Nebenwirkungen diskutiert. Vor diesem Hintergrund wurde die *Selbstbeurteilungsskala zur Messung der subjektiven Befindlichkeit unter Neuroleptika* (SWN, Naber, 1995; Naber et al., 2001) entwickelt. Die in dieser Studie eingesetzte Kurzversion des SWN besteht aus 20 Items und fünf Subskalen (Emotionale Regulation, Selbstkontrolle, Mentale Funktion, Soziale Integration and Physisches Wohlbefinden), die auf einer sechsstufigen Likertskala (1= „überhaupt nicht“ bis 6= „sehr stark“) beurteilt werden sollen. Die interne Konsistenz und Konstruktvalidität der SWN wurde belegt (Naber et al., 2001).

Der *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients* (Ritsner, Kurs, Gibel, Ratner, & Endicott, 2005) ist die Kurzversion des Q-LES-Q mit 60 Items (Endicott, Nee, Harrison, & Blumenthal, 1993). Wie die Langversion deckt der Q-LES-Q-18 mit 18 Items die vier Subskalen physische Gesundheit, subjektive Gefühle, Freizeitaktivitäten und soziale Kontakte ab. Zusätzlich fragt ein Item nach der Zufriedenheit mit den Medikamenten. Die als Fragen formulierten Items sind vom Patienten auf einer fünfstufigen Skala zu beantworten (1= „nie“ bis 5= „immer“). Der Q-LES-Q-18 erreicht gute Retest-Reliabilitäten ( $ICC \geq .79$ ) und internen Konsistenzen der Subskalen mit Cronbachs Alpha von .74 bis .97 und die konkurrente Validität mit anderen etablierten Lebensqualitätinstrumenten konnte belegt werden (Ritsner et al., 2005).

#### **2.4.6 Behandlungszufriedenheit**

Zur Erfassung der globalen Behandlungszufriedenheit wurde die Kurzversion des *Client Satisfaction Questionnaire* (Attkisson & Zwick, 1982) mit acht Items verwendet (CSQ-8, Nguyen, Attkisson, & Stegner, 1983). Der CSQ-8 zeigt eine der langen Version vergleichbare hohe prädiktive Validität und interne

Konsistenz (Cronbach's alpha= 0.91). Die acht als Fragen formulierten Items sind auf einer vierstufigen Likertskala ohne neutrale Position zu beantworten (1= „schlecht“ bis 4= „exzellent“). Dieses Antwortformat soll sensitiver für eine Unzufriedenheit mit der Behandlung sein als dichotome „Zufriedenheit versus Unzufriedenheit“ Antwortformate (Lebow, 1983; Nguyen et al., 1983; Ware & Davies, 1983). Ausgewertet wird der mittlere Summenscore, so dass ein höherer Gesamtwert eine höhere Zufriedenheit indiziert.

#### **2.4.7 Therapieadhärenz**

Die Therapieadhärenz umfasst die Teilnahme an der Gruppentherapie (MOVE oder STAR) und die Compliance bezüglich der weiterführenden psychosozialen und psychotherapeutischen Behandlung und der Medikamenteneinnahme.

Die *Service Engagement Scale* (SES) erfasst die Intensität der Nutzung therapeutischer Angebote durch den Patienten aus der Sicht des verantwortlichen Behandlers (Tait, Birchwood, & Trower, 2002). Die SES besteht aus vier Subskalen (Erreichbarkeit, Zusammenarbeit, Annahme von Hilfe, Adhärenz) und insgesamt 14 Items, die auf einer vierstufigen Likertskala (0= „gar nicht/kaum“ bis 3= „meistens“) beurteilt werden. Für die Auswertung wird der Gesamtsummenscore (Range 0-42) berechnet, wobei höhere Scores eine schlechtere Behandlungsanbindung widerspiegeln. Die psychometrischen Gütekriterien der SES sind belegt (Tait et al., 2002).

Ein Abbruch der Gesamtbehandlung ist evident (sog. service disengagement), wenn der Patient jeglichen Kontakt zum psychosozialen Versorgungssystem abgebrochen hat und trotz wiederholter Versuche nicht kontaktierbar ist, obwohl weiterer Behandlungsbedarf besteht.

Die aktuelle Medikation und der Grad der Compliance mit der medikamentösen Therapie wurde retrospektiv für den Zeitraum der letzten 6 Monate vor Studienaufnahme auf einer dreistufigen Skala erfasst (0= „verpasst < 20% seiner Medikation“, volle Compliance; 1= „verpasst 20-80% seiner Medikation, partielle Compliance; 2= „verpasst > 80% seiner Medikation, volle Non-Compliance“). Eine Phase von Non-Compliance wurde operationalisiert als mindestens 1 Woche mit  $\leq 80\%$  Medikation trotz Indikation (Kane, Leucht, & Carpenter, 2003). Dieses Kriterium wurde gewählt, da ein einwöchiges

Absetzen der Medikation über das reine Vergessen der Medikamenteneinnahme hinaus geht und dieses Kriterium einen guten Indikator für eine langfristige Non-Compliance darstellt. Während des Studienzeitraums wurde die Medikamenten-Compliance mit der gleichen Skala basierend auf Patientenbefragungen und Informationen der behandelnden Ärzte oder Aktennotizen erfasst (siehe Kapasi, Hutton, Mutsatsa, Barnes, & Joyce, 2004).

#### **2.4.8 Erfassung von Störvariablen**

Als mögliche Mediatoren des Therapieerfolgs und zusätzliche Wirkfaktoren im Rahmen eines komplexen Behandlungsangebotes wurde neben der Medikamenten-Compliance (siehe 2.4.7) die Inanspruchnahme von Ko-Interventionen während des sechsmonatigen Studienzeitraums erfasst (von Therapiebeginn bis Studienendpunkt). Die Anzahl und Dauer zusätzlicher psychosozialer ambulanter und teil-/stationärer Behandlungen wurden für jeden Patienten auf einem selbst entwickelten Fragebogen dokumentiert. Diese Daten werden deskriptiv ausgewertet, um einen eventuellen Unterschied in den Interventionsgruppen beurteilen zu können (Kontrolle eines Performance Bias).

### **2.5 Fragestellungen, Hypothesen und Operationalisierung**

#### **2.5.1 Hypothesen zur Effektivität von MOVE versus STAR**

Da die Überlegenheit motivationaler Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer unspezifischen Kontrollintervention in bisherigen Studien nicht eindeutig belegt werden konnte, wurden alle Hypothesen hinsichtlich der differenziellen Wirksamkeit von MOVE im Vergleich zu STAR ungerichtet formuliert.

##### **2.5.1.1 Primäres Zielkriterium**

Das Hauptzielkriterium ist gemäß dem therapeutischen Ziel einer *Harm-reduction* die Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums zum Studienendpunkt t2. Der Gesamtsubstanzkonsum ist operationalisiert als die Summe der Anzahl der Tage mit gefährlichem Alkoholkonsum und Substanzkonsum in den letzten 30 Tagen (ausschließlich Nikotin und Alkohol unterhalb der Gefährdungsgrenze, Min= 0 Tage, Max= 30 Tage). Dieser primäre Outcome-Parameter wurde gewählt, da er die Heterogenität der konsumierten Substanzklassen in der Stichprobe berücksichtigt und den Vergleich mit

anderen Studien ermöglicht (Baker et al., 2006; Barrowclough et al., 2001). Nachteil ist der Informationsverlust durch den Maximalwert von 30 Tagen bei Patienten mit einem simultanen Gebrauch mehrerer Substanzen mit der Gefahr eines Deckeneffekts.

#### Fragestellung 1a: Primäres Zielkriterium

Es soll untersucht werden, ob sich die beiden Interventionsbedingungen MOVE und STAR in der Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums zu t2 im Vergleich zum Konsum bei t0 unterscheiden. Es wird angenommen, dass in beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR während des Beobachtungszeitraumes eine signifikante Konsumreduktion vorliegt (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006).

#### Fragestellung 1b: Sekundäre substanzbezogene Zielkriterien

Es soll untersucht werden, ob sich die beiden Interventionsbedingungen MOVE und STAR in den folgenden sekundären substanzbezogenen Zielkriterien zu t1 und t2 unterscheiden und ob Zeit- und Interaktionseffekte (Gruppe x Zeit) vorliegen.

- In Einklang mit anderen RCTS (Baker et al., 2006; Martino et al., 2006) wird die Konsumreduktion separat für die von den Patienten selbstberichtete Problemdroge, Cannabis und Alkohol für die Gesamtstichprobe als auch die Subgruppe der Patienten mit einer aktuellen Cannabis bzw. Alkohol Missbrauchs- oder Abhängigkeitsdiagnose und für Patienten mit Baseline Konsum analysiert.
- In Anlehnung an eine andere Studie (Barrowclough et al., 2001) wird die durchschnittliche Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums während des gesamten Studienzeitraums im Vergleich zum Ausgangsniveau betrachtet.
- In Anlehnung an andere Studien (Kavanagh, Young et al., 2004; Lambert et al., 2005) wird der Verlauf der Suchtstörung über den Studienzeitraum unterteilt in komplette *Abstinenz* (kein Alkohol- und Substanzkonsum), *remittierte SSK* ( $\geq 50\%$  Reduktion des Alkohol- und Substanzkonsums im Vergleich zum Baseline-Konsum) und *persistierende SSK* ( $<50\%$  Reduktion des Alkohol- und Substanzkonsums im Vergleich zum Baseline-Konsum).

- Die Untersuchung des Veränderungsprozesses des Stadiums der Abstinenzmotivation (RCQ) soll Hinweise zur Validität der Therapietheorie von MI liefern, d.h. ob die Wirkprinzipien und Wirkungsweise von MI tatsächlich über eine Modifikation des Motivationsstadiums plausibel erklärbar sind. Die (kriteriumsorientierte) Validität des RCQ soll querschnittlich über den Zusammenhang zwischen dem Motivationsstadium und der Konsumfrequenz überprüft werden.

### **2.5.1.2 Nicht substanzbezogene sekundäre Zielkriterien**

#### Fragestellung 2: Andere sekundäre Zielkriterien

Es wird erwartet, dass beide Interventionsgruppen zu t2 eine Verbesserung der klinischen und der funktionellen Outcome-Parameter zeigen (Baker et al., 2006; Martino et al., 2006). Es soll untersucht werden, ob sich die Interventionsbedingungen MOVE und STAR hinsichtlich der Wirksamkeit in den folgenden sekundären Outcome-Domänen unterscheiden und ob Zeit-beziehungsweise Interaktionseffekte vorliegen:

- *Therapieadhärenz:* Therapieteilnahme (Anzahl der besuchten Therapiesitzungen von MOVE oder STAR), Intensität der Nutzung der therapeutischen Angebote (SES), Abbruch der Gesamtbehandlung, Behandlungszufriedenheit (CSQ-8), Medikamenten-Compliance
- *Klinische Parameter:* Schizophrene Symptomatik (PANSS), depressive Symptomatik (CDSS), allgemeiner Schweregrad der Erkrankung (CGI), Allgemeiner Psychischer Status (ASI-CS)
- *Funktionelle Parameter:* Globales Funktionsniveau (GAF), Arbeitsfähigkeit und Fähigkeit zum unabhängigen Leben (MVSF, MLCI), Arbeits- und Unterhaltssituation unterteilt in ökonomische Situation und Zufriedenheit mit der Arbeitssituation (ASI-CS), Familienbeziehungen und soziale Beziehungen (ASI-CS), Lebensqualität (SWN, Q-LES-Q-18).

### **2.5.1.3 Repräsentativität der Therapie-Teilnehmer**

Zur Überprüfung eines Selektionseffektes werden die Therapie-Teilnehmer mit den Therapie-Abbrechern bezüglich der Baseline-Parameter verglichen. In Einklang mit anderen RCTs (Bellack et al., 2006; Miner, Rosenthal, Hellerstein, & Muenz, 1997) gelten Patienten, die eine Mindestzahl von zwei

Therapiesitzungen besucht hatten, als Therapie-Teilnehmer. Dementsprechend haben Therapie-Abbrecher weniger als zwei Therapiesitzungen besucht.

Zur Abschätzung interventionsunabhängiger Effekte wird untersucht, ob sich die Therapie-Teilnehmer und Therapie-Abbrecher hinsichtlich des Outcomes zum Studienendpunkt t2 unterscheiden.

### **2.5.2 Explorativer Teil: Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und anderen Outcome-Maßen zu t2**

#### Fragestellung 3

In einer Querschnittsanalyse zu t2 soll untersucht werden, ob ein persistierender Substanzkonsum Auswirkungen auf das klinische und funktionelle Outcome und die Therapie-Compliance hat. Es wird erwartet, dass die Patientengruppe mit einer persistierenden SSK im Querschnitt zu t2 signifikant mehr Positivsymptomatik und eine schlechtere Medikamenten- und Behandlungs-Compliance zeigt als die Patientengruppe mit remittierter SSK und Abstinenz (Archie & Gyomory, 2009). Sollte sich zeigen, dass Gruppenunterschiede bereits zu Beginn der Untersuchung vorliegen, werden diese in der Auswertung berücksichtigt.

Da in mehreren Studien (Wade et al., 2007) nur einen dosis- und frequenzabhängiger negativer Einfluss des Substanzkonsums gefunden wurde, werden neben den Gruppenvergleichen (persistierende SSK versus remittierte SSK versus Abstinenz) bivariate Korrelationen zwischen der Konsumfrequenz und den Outcome-Maßen berechnet. Zur Untersuchung möglicher substanzspezifischer Effekte werden die Analysen für die Konsumfrequenz von Alkohol und illegalen Drogen durchgeführt.

### **2.5.3 Explorativer Teil: Prädiktoren für eine persistierende Störung durch Substanzkonsum zu t2**

#### Fragestellung 4

Ziel dieser Fragestellung ist es, möglichst früh nach Behandlungsbeginn erfassbare Prädiktoren zur Vorhersage einer Persistenz der Sucht zu identifizieren, welche eine differenzielle Indikation zu Interventionsmaßnahmen ermöglichen könnten. Bisher bekannte Prognoseindikatoren für den Verlauf der substanzbezogenen Störung (siehe Tabelle 3, S. 29) wurden mit wenigen

Ausnahmen (Bartels et al., 1995) über Gruppenvergleiche zwischen DD-Patienten und einer nicht konsumierenden schizophrenen Gruppe gewonnen. Daher überschneiden sich die gefundenen negativen Prädiktoren für eine persistierende SSK (z.B. männliches Geschlecht, junges Alter, niedriges Ausbildungsniveau) mit den Risikofaktoren für eine Entwicklung einer Sucht bei Jungerwachsenen per se. Es liegen derzeit keine RCTs und nur wenige direkt vergleichbare Studien vor, in denen Prädiktoren für den Verlauf der Substanzstörung in einer homogenen Stichprobe adoleszenter DD-Patienten untersucht wurden.

In Anlehnung an die Studie von Wade et al. (2006b) soll explorativ untersucht werden, ob sich die Patientengruppe mit persistierender versus remittierter SSK zu t2 bezüglich der bei Baseline erfassten soziodemographischen, prämorbidem, substanzbezogenen und klinischen Merkmale unterscheidet und ob die in bisherigen Studien gefundenen Prädiktoren für eine persistierende SSK einen prädiktiven Wert für die vorliegende Stichprobe haben. Anschließend werden alle in den univariaten Analysen mit einer persistierenden SSK assoziierten Variablen in eine logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage der Remission der Sucht aufgenommen.

#### **2.5.4 Explorativer Teil: Frühverlauf der Psychose und Sucht**

In Anlehnung an andere Studien (Barnett et al., 2007; Hambrecht & Häfner, 1996; Veen et al., 2004) soll die Plausibilität der in der Literatur diskutierten Erklärungsmodelle zur hohen Komorbidität zwischen Sucht und Psychosen anhand der zeitlichen Aufeinanderfolge zwischen dem Beginn des Substanzmissbrauchs und der schizophrenen Erkrankung untersucht werden, wobei insbesondere die Hypothese einer vorzeitigen Auslösung der Schizophrenie durch den Suchtmittelgebrauch interessiert. Dabei werden eine sequenzgestützte und korrelationsgestützte Argumentationslinie verfolgt (Hambrecht & Häfner, 1996).

### Fragestellung 5: Abfolge des Beginns des Substanzmissbrauchs und ersten psychotischen Symptomen

Es wird erwartet, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Alkohol- und Substanzmissbrauch entweder mehrere Jahre vor oder zeitgleich zum Auftreten der Prodromalsymptome (Buhler et al., 2002; Compton et al., 2009) und vor dem Beginn der Psychose mit Positivsymptomatik begonnen hat (Barnett et al., 2007; Buhler et al., 2002; Linszen et al., 1994; Mauri et al., 2006; Rabinowitz et al., 1998). Dieser Befund würde gegen die Selbstmedikationshypothese von Khantzian (1985) sprechen.

Dazu wird die zeitliche Abfolge des Substanzmissbrauchs und des Beginns der Prodromalphase und der Psychose für jeden Patienten einzeln untersucht. Diese Analyse ist Voraussetzung für die Untersuchung der Frage, ob der Substanzmissbrauch bei Patienten mit einem prämorbidem Konsumbeginn den Krankheitsausbruch auslösen oder beschleunigen könnte.

### Fragestellungen 6: Zusammenhang zwischen Einstiegsalter in den Substanzmissbrauch und dem Alter bei Auftreten erster psychotischer Symptome

Nachdem auf deskriptiver Ebene der zeitliche Verlauf dargestellt wird, soll untersucht werden, ob ein korrelativer Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn des Substanzmissbrauchs und dem Alter bei Ausbruch der Erkrankung einschließlich der Prodromalphase vorliegt. Die Hypothese der Erstauslösung ist in zwei sich nicht ausschließenden Versionen denkbar. Zum einen könnte der Substanzmissbrauch den Krankheitsausbruch (=Beginn der Prodromalphase) auslösen oder beschleunigen, zum anderen zu einem vorzeitigen Auftreten der positiv psychotischen Symptome führen. Mit wenigen Ausnahmen (Compton et al., 2009; Hambrecht & Häfner, 1996) wurde in den meisten Studien nicht differenziert untersucht, ob erstens der Substanzmissbrauch prämorbid vor Erkrankungsbeginn vorlag und zweitens ob die Prodromalphase oder die Psychose durch den Substanzkonsum ausgelöst wurde.

#### Fragestellung 6a:

Es wird erwartet, dass das Alter bei Erstkonsum und das Alter bei Einstieg in den riskanten Konsum von Cannabis und anderen dopaminagonistischen Substanzen, aber nicht Alkohol, eine positive Korrelation mit dem Alter bei Krank-

heitsausbruch (Compton et al., 2009; Hambrecht & Häfner, 1996) und dem Ersterkrankungsalter der Psychose mit Positivsymptomatik aufweist (Barnett et al., 2007; Veen et al., 2004).

#### Fragestellung 6b:

Nach einer theoretisch plausiblen Hypothese könnten DD-Patienten eine längere DUP und DUI aufweisen als schizophrene Patienten ohne Suchtkomorbidität, weil die Betroffenen das erstmalige Auftreten psychotischer Symptome auf die psychomimetischen Wirkungen der Substanz zurückführen (Norman & Malla, 2002). Die meisten Studien und eine Metaanalyse finden keine signifikant längere DUP bei DD-Patienten als bei schizophrenen Patienten ohne Sucht (Barnes et al., 2006; Hides et al., 2006; Marshall et al., 2005). Jedoch finden Barnett et al. (2007) innerhalb der DD-Population bei Patienten mit einem früheren Einstiegsalter in den Substanzmissbrauch (für Amphetamin- und Halluzinogene) eine signifikant längere DUP und DUI. In Anlehnung an diese Studie soll untersucht werden, ob sich der Befund einer längeren DUP oder DUI bei Patienten mit einem früheren Beginn des riskanten Substanzkonsums replizieren lässt.

## **2.6 Angaben zur Datenvorbereitung und statistischen Methodik**

### **2.6.1 Umgang mit Studienabbrüchen, fehlenden Werten und**

#### **Auswertungsstrategie**

Gemäß den CONSORT-Richtlinien (Boutron et al., 2008) werden die Gründe für einen Studienabbruch und einen Therapieabbruch von MOVE und STAR in einem Flussdiagramm aufgeschlüsselt. Bei einzelnen fehlenden Nachuntersuchungen wird im Sinne einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse die „last observation carried forward“ (LOCF-) Methode angewendet. Zusätzlich zu der ITT-Analyse erfolgte eine Per-Protokoll-Analyse, deren Ergebnisse nur im Falle von zur ITT-Analyse abweichenden Ergebnissen hinsichtlich des Signifikanzniveaus des Interventionseffekts berichtet werden. In Übereinstimmung mit anderen RCTs wird die Per-Protokoll-Analyse mit der Stichprobe der Therapie-Teilnehmer durchgeführt, die eine Mindestzahl an zwei Therapiesitzungen absolviert hatten (Bellack et al., 2006; Miner et al., 1997).

### **2.6.2 Statistische Konsequenzen der Cluster-Randomisierung**

Gemäß den CONSORT-Richtlinien für cluster-randomisierte Studien (Campbell, Elbourne et al., 2004) wird das Prinzip der Cluster-Randomisierung in der Auswertungsmethodik und Berichterstattung berücksichtigt. Die potentielle Ähnlichkeit zwischen Individuen derselben Gruppe (Intra-Cluster-Varianz) in Relation zur Inter-Cluster-Varianz wird statistisch quantifiziert durch den *Intracluster-Korrelations-Koeffizient* (ICC, Campbell, Grimshaw, & Elbourne, 2004). Der ICC misst den Anteil der Gesamtvarianz des Studienendpunkts, der durch die Clusterzugehörigkeit aufgeklärt wird (Kerry & Bland, 1998). Der ICC ist groß, wenn die Heterogenität zwischen den Clustern hinsichtlich des Interventionseffekts groß ist. Cluster-randomisierte Studien sollten auch den ICC publizieren, damit er für ähnliche Studien bei der Powerkalkulation zur Verfügung steht (Campbell, Elbourne et al., 2004). Die statistische Analysestrategie muss die Abhängigkeit der Messwerte geclusterter Daten berücksichtigen, da die grundlegende Voraussetzung für statistische Verfahren, dass einzelne Patienten voneinander unabhängige Replikationen des gleichen Zufallsprozesses sind, hier nicht gegeben ist. Die Nichtberücksichtigung des Clustereffekts führt zu einer Unterschätzung der Varianz des Interventionseffektes, den Konfidenzintervallen und den p-Werten und erhöht das Risiko eines Fehlers 1. Art (Divine, Brown, & Frazer, 1992; Murray et al., 2004).

### **2.6.3 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung wurde von Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE betreut und von der Autorin mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 15.0) durchgeführt.

Für alle Analysen wurde ein  $\alpha$ -Fehler-Niveau von 5% zugrunde gelegt. Berichtet werden jedoch auch Resultate im statistischen Trendbereich (10% Irrtumswahrscheinlichkeit). Es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen.

Als erste Auswertung erfolgt die Darstellung der Baseline-Variablen für die Gesamtstichprobe (indiziert mit  $N$ ) und der beiden Interventionsgruppen (indiziert mit  $n$ ). Die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen zur Baseline

wurde für nominalskalierte Variablen mit dem Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson und für intervallskalierte Merkmale mit dem t-Test überprüft. Im Falle einer Verletzung der Voraussetzung der Normalverteilung, überprüft mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test herangezogen. War die Voraussetzung der Homogenität der Varianzen verletzt, wurden die t-Werte, Freiheitsgrade und Signifikanzwerte für inhomogene Varianzen dargestellt.

Für eine bessere Lesbarkeit werden in Tabellen dargelegte Ergebnisse im Text als aufgerundete Werte berichtet.

### ***Intracluster-Korrelations-Koeffizient (ICC)***

Zur Schätzung des ICC wurden linear gemischte Modelle mit dem zufälligen Faktor für die Clusterzugehörigkeit (Cluster 1-16) verwendet (Tabachnick & Fidell, 2006, S. 822). Anhand der im gemischten Modell resultierenden Schätzungen der Kovarianzmatrix-Parameter wurde der ICC berechnet als Quotient aus der Varianz innerhalb eines Clusters ( $\sigma^2_{wc}$ , w= within) und der Gesamtvarianz. Die Gesamtvarianz ist die Summe der Varianz innerhalb des Clusters und der Varianz zwischen den Clustern ( $\sigma^2_{bc}$ , b= between), siehe *Gleichung 1*. Der ICC nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Der ICC und die Teststatistik des Wald-Z-Tests werden für prognoserelevante Baseline-Variablen und die primären und sekundären Therapieerfolgskriterien zum Studienendpunkt referiert.

$$(1) ICC = \sigma^2_{bc} / (\sigma^2_{bc} + \sigma^2_{wc})$$

Die Schätzung des Interventionseffekts der primären und sekundären Zielgrößen zu t1 und zu t2 erfolgte mit linear gemischten Modellen mit Cluster-Adjustierung (sog. Random-Effekt-Regressions-Modelle). Das zugrunde liegende statistische Modell wurde um den zufälligen Faktor für die Cluster erweitert und dadurch die durch das Design entstandene Intra-Cluster-Korrelation berücksichtigt. Der entsprechende Messwert zur Baseline t0 wurde jeweils als Kovariate in das Modell aufgenommen, um dem Effekt der Regression zur Mitte entgegen zu wirken.

Zur Überprüfung der Frage, ob sich die Interventionsgruppen hinsichtlich der Veränderung der Outcome-Parameter im Verlauf unterscheiden, wurden zweifaktorielle gemischte Modelle mit Messwiederholung und dem zufälligen Faktor für die Cluster gerechnet. In diesen Analysen wurde mit den prozentualen Konsumtagen gerechnet, wobei sich die Prozentangaben zu t0 und t2 auf die letzten 30 Tage und zu t1 auf den 6-wöchigen Therapiezeitraum von 42 Tagen beziehen. Dabei interessierten die Haupteffekte für die zwei festen Faktoren Treatmentbedingung ( $F_{TB}$ ) und Zeit ( $F_{ZE}$ ) und die Interaktion Treatmentbedingung X Zeit ( $F_{IN}$ ). Im Falle von nicht signifikant korrelierten Messzeitpunkten (überprüft mittels des Korrelationskoeffizienten  $Rho$ ) wurde eine Kovarianzstruktur mit heterogenen Varianzen gewählt.

Obwohl für *keines* der untersuchten Therapieerfolgskriterien ein signifikanter Haupteffekt ("overall significance") für den Faktor Treatmentbedingung oder ein signifikanter Interaktionseffekt Treatmentbedingung X Zeit nachweisbar war (10% Irrtumswahrscheinlichkeit), wurden explorative multiple Vergleichstests durchgeführt. Mit den Vergleichstests sollte untersucht werden, welche Mittelwertsdifferenzen zu den Messzeitpunkten sowohl zwischen den Treatmentbedingungen als auch jeweils innerhalb der Treatmentbedingung MOVE und STAR signifikant voneinander abweichen.

### **Effektstärken**

Da die Angabe einer statistischen Signifikanz nicht notwendigerweise eine Angabe über die Größe des Effekts liefert, werden zusätzlich Effektstärken in Form von Cohens-d-Differenzmaßen (Cohen, 1992) berichtet. Die Effektgröße für die Mittelwertsdifferenzen *zwischen* den beiden Treatmentbedingungen wurde nach *Gleichung 2* berechnet:

$$(2) d = (\mu_A - \mu_B) / \sigma_{\text{pooled}}$$

Die Stichprobenmittelwerte  $M_{\text{MOVE}}$  und  $M_{\text{STAR}}$  dienen als Schätzwerte für die Populationsparameter  $\mu_A$  und  $\mu_B$  und die Mittelwertdifferenz wurde standardisiert an der gepoolten Gesamtstreuung des Merkmals ( $\sigma_{\text{pooled}} = \sqrt{\sigma_{bc}^2 + \sigma_{wc}^2}$ ). Bei negativ gepoolten Instrumenten wie der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), bei denen niedrigere Skalenwerte auf eine

Verbesserung hindeuten, wurde die Gleichung invertiert (siehe Maier-Riehle & Zwingmann, 2000). Demnach bedeuten positive Effektstärken immer einen stärkeren positiven Effekt in der MOVE-Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung STAR. Zusätzlich werden die Effektstärken für Veränderungen in der Gesamtstichprobe sowie *innerhalb* der Treatmentbedingungen berechnet, um zu sehen, innerhalb welcher Bedingung größere Veränderungen vorliegen (siehe *Gleichung 3*).

$$(3) d = (\mu_{t0} - \mu_{t2}) / \sigma_{t0}.$$

Dabei entspricht  $\mu_{t0}$  dem Mittelwert des jeweiligen psychometrischen Tests zum Zeitpunkt  $t_0$  und  $\mu_{t2}$  dem Mittelwert zum Zeitpunkt  $t_2$ . Die Mittelwertsdifferenz wurde an der Standardabweichung des jeweiligen Instruments zum Messzeitpunkt  $t_0$  ( $SD_{prä}$ ) in der jeweiligen Treatmentbedingung bzw. der Gesamtstichprobe standardisiert. Bei positiv gepoolten Instrumenten, wie der Global Assessment Scale, bei denen höhere Skalenwerte auf eine Verbesserung hindeuten, wurde die Gleichung ebenfalls invertiert. Damit stellen positive Effektstärken konsistent eine Verbesserung und negative Effektstärken eine Verschlechterung des jeweiligen Outcome-Parameters dar. Die Bewertung der Effektstärken erfolgte anhand der konventionalisierten Regeln nach Cohen (1992):  $d < 0.20$  kein Effekt,  $d \geq 0.20$  schwacher Effekt,  $d \geq 0.50$  mittlerer Effekt und  $d \geq 0.80$  starker Effekt.

### **Weitere statistische Verfahren**

Zur Anwendung kamen auch Spearman-Rho-Korrelationen, Partialkorrelationsberechnungen, t-Tests für abhängige Stichproben, Kovarianzanalysen und univariate Varianzanalysen. Wenn die notwendigen Voraussetzungen für diese Verfahren verletzt waren, wurde der entsprechende Sachverhalt exemplarisch mit einem alternativen Verfahren auf Gleichheit der Ergebnisse untersucht, welche nur im Falle von Abweichungen berichtet werden. Es wurde eine explorative logistische Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable Remission der Suchtstörung zu  $t_2$  durchgeführt. Als mögliche Prädiktoren wurden alle in den univariaten Analysen mit einer persistierenden Suchtstörung assoziierten Variablen auf dem 10%

Signifikanzniveau gleichzeitig in das Modell aufgenommen. Eine Interkorrelation von mehr als 0.7 führte zum Ausschluss der Variable, die in schwächerem Zusammenhang mit dem Kriterium stand. Multikollinearität wurde mit dem Varianzinflationsfaktor (kritischer Wert: 4) überprüft. Aus theoretischen Überlegungen wurden Modelloptimierungen durch Hinzunahme und Entfernung von Variablen vorgenommen. Für die Modellevaluation der Varianzaufklärung wurde das korrigierte Maß nach Nagelkerke eingesetzt. Die Beurteilung der Effektgrößen der einzelnen Prädiktoren erfolgte über die Chi-Quadrat verteilte Wald-Statistik und die berechneten (Vorhersage-) Wahrscheinlichkeiten (Odds ratio) und Vertrauensintervalle.

### **III. ERGEBNISSE**

#### **1. Deskription der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen MOVE und STAR zur Baseline**

##### **1.1 Darstellung der ein- und ausgeschlossenen, verweigernden und abbrechenden Patienten**

Es wurden 98 Patienten auf Eligibilität untersucht (siehe Abbildung 2). Hauptgrund für einen Ausschluss von der Studie war, dass bei den Patienten keine schizophrene Psychose, sondern eine andere psychische Erkrankung vorlag ( $N=22/31$ ).

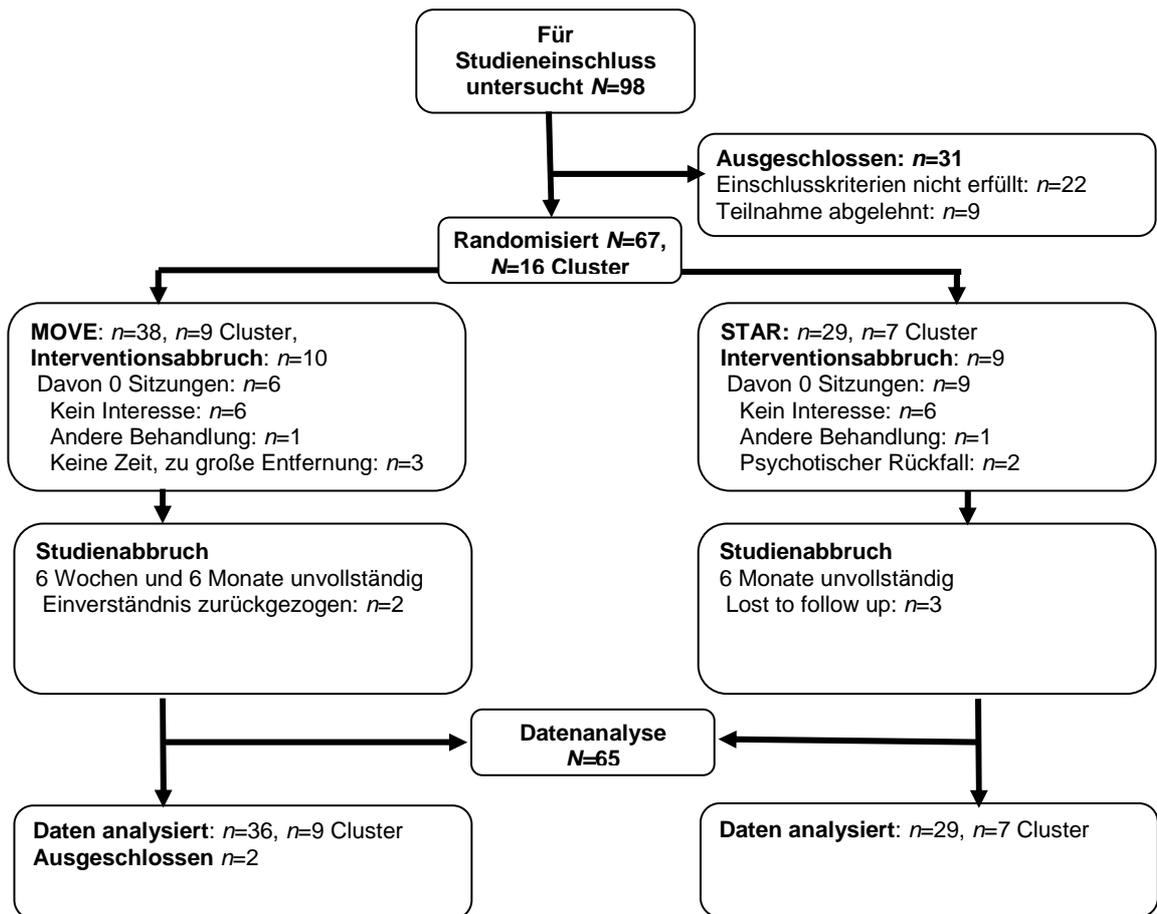
Die Gesamtgröße der eingeschlossenen und randomisierten Patienten umfasst  $N=67$ . Zwei Patienten wollten nicht mehr an der Intervention teilnehmen und zogen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurück. Da der Baseline-Datensatz aufgrund mangelnder Kooperationswilligkeit unvollständig war, wurden diese zwei Patienten von der Analyse ausgeschlossen.

Demnach besteht die Intent-to-treat (ITT) Stichprobe aus 65 Patienten verteilt auf 16 Cluster, von denen sich 36 Patienten und neun Cluster in der MOVE-Bedingung und 26 Patienten und sieben Cluster in der STAR-Bedingung befanden.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten ( $N=63/65$ ) wurde innerhalb der ambulanten und (teil-)stationären Abteilungen der Psychiatrie des UKE rekrutiert und zwei Patienten wurden durch Nervenärzte überwiesen.

Zum Studienendpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn ( $t_2$ ) konnten drei Patienten der STAR-Gruppe nicht nachuntersucht werden („Lost to follow-up“). Die LOCF-Methode („last observation carried forward“) wurde bei insgesamt neun Patienten angewendet. Bei drei Patienten wurde der komplette Datensatz von  $t_2$  durch den vorherigen Messzeitpunkt  $t_1$  ersetzt, bei zwei Patienten wurden alle Selbstratings zu  $t_1$  durch die von  $t_0$  ersetzt, bei einem Patienten wurde der Q-LES-Q-18 zu  $t_1$  durch den von  $t_0$  ersetzt, bei zwei Patienten wurde der RCQ zu  $t_2$  durch den von  $t_1$  ersetzt.

Bei 15 Patienten wurden telefonische Interviews durchgeführt, da die Patienten in weiter entfernten Kliniken untergebracht waren. Davon musste bei acht Patienten auf fremdanamnestische Informationsquellen (Arzt, Betreuer, Familie) zurückgegriffen werden, da in den Kliniken Kontakt untersagt war.



**Abbildung 2.** Flussdiagramm für die ein- und ausgeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie (Aufnahme, Zuordnung, Nachbeobachtung und Datenanalyse).

## 1.2 Soziodemographie

Es gab keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den beiden Interventionsbedingungen MOVE und STAR hinsichtlich der soziodemographischen Daten (siehe Tabelle 7). Die Gesamtstichprobe ( $N=65$ ) umfasst 59 Männer und 6 Frauen. Das durchschnittliche Alter bei Studienaufnahme lag bei 25 Jahren.

Insgesamt 23 Patienten (35.4%) hatten mittlere Reife, 17 Patienten (26.2%) einen Hauptschulabschluss, 13 Patienten Abitur (20.0%), neun Patienten (13.8%) keinen Schulabschluss und drei Patienten (4.6%) einen Berufsfachschulabschluss.

Die Hälfte aller Patienten war arbeitslos ( $N=36/65$ , 55%), der zweithäufigste Arbeitstatus war Schüler/Student ( $N=14/65$ , 22%), 12% ( $N=8/65$ ) waren teilzeitbeschäftigt, 8% Patienten ( $N=5/65$ ) krankgeschrieben und je ein Patient vollzeitbeschäftigt und berentet.

Mehr als die Hälfte der Patienten in der Gesamtstichprobe lebte alleine oder in einer WG ( $N=39/65$ , 60%), 28% bei ihrer Familie ( $N=18/65$ ), 8% ( $N=6/65$ ) in einem betreuten Wohnheim und 3% ( $N=2/65$ ) war wohnungslos.

**Tabelle 7.** Soziodemografische Daten der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen

Variablen	Gesamt ( $N=65$ )	MOVE ( $n=36$ )	STAR ( $n=29$ )	$p^a$
Männlich ( $n, \%$ )	59 (90.8)	33 (91.7)	26 (89.7)	.781
Alter ( $M, SD$ )	24.62 (4.70)	24.00 (4.24)	25.38 (5.18)	.243
Migrationshintergrund ( $n, \%$ ) <sup>b</sup>	15 (23.1)	7 (19.4)	8 (27.6)	.439
Single ( $n, \%$ )	54 (83.1)	30 (83.3)	24 (82.8)	.686
Jahre Schulbesuch ( $M, SD$ )	10.02 (1.61)	10.06 (1.49)	9.97 (1.78)	.525
Kein Schulabschluss ( $n, \%$ )	9 (13.8)	4 (11.1)	5 (17.2)	.739
Abgeschlossene Berufsausbildung ( $n, \%$ )	9 (13.8)	4 (13.8)	5 (13.9)	.639
Arbeitsstatus				
Vollzeit erwerbstätig ( $n, \%$ )	1 (1.5)		1 (1.8)	.516
Arbeitslos ( $n, \%$ )	36 (55.4)	18 (50.0)	18 (62.1)	
Student/Schüler ( $n, \%$ )	14 (21.5)	5 (17.2)	9 (25.0)	
Lebensstatus				
Wohnen alleine, WG ( $n, \%$ )	39 (60.3)	25 (69.5)	14 (48.2)	.345
Wohnen mit Familie ( $n, \%$ )	18 (27.7)	9 (25)	9 (40)	

Anmerkungen. *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung.

<sup>a</sup> Signifikanzniveaus aus *t*-Tests für unabhängige Stichproben,  $\chi^2$ -Tests bzw. nicht-parametrischen Testverfahren.

<sup>b</sup> Migration der Eltern oder des Patienten.

### 1.3 Krankheitsbezogene Stichprobencharakteristika

Die beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR waren vergleichbar hinsichtlich der prämorbidem und krankheitsbezogenen klinischen Variablen (siehe Tabelle 8).

Mehr als die Hälfte der Patienten wurde bei Baseline stationär behandelt und fast die Hälfte erhielt Antipsychotika. Die Mehrzahl der Patienten mit einer antipsychotischen Behandlung in den letzten 6 Monaten berichtete mindestens eine Phase von Medikamenten-Non-Compliance ( $N=27/43$ , 63%).

Insgesamt 77% der Patienten berichtete über behandlungsbedürftige psychische Erkrankungen bei Familienangehörigen ersten und/oder zweiten Grades mit einer Auftretenshäufigkeit für eine Störung aus dem schizophrenen Formenkreis von 28% und für einen Alkohol- oder Substanzmissbrauch von 45%. Bei Familienangehörigen ersten Grades lag die Auftretenshäufigkeit für eine Störung aus dem schizophrenen Formenkreis bei 23% ( $N=15/65$ ) und für eine substanzbezogene Störung bei 28% ( $N=18/65$ ).

Bei insgesamt 88% der Patienten lag mindestens ein traumatisches Ereignis vor. Davon hatten 60% schwere Traumata durch sexuelle (14%) und/oder

körperliche Misshandlung (59%) erlebt. Insgesamt 29% hatten in der Vergangenheit Suizidversuche unternommen.

Fast die Hälfte der Patienten hatte eine forensische Vorgeschichte (48%), davon hatten 22% der Patienten ( $N=14/65$ ) Betäubungsmitteldelikte in Form von Besitz oder Handel mit Drogen, 17% ( $N=11/65$ ) Beschaffungsdelikte in Form von Diebstahl und/oder Betrug und 22% ( $N=14/65$ ) Gewalttaten in Form von Körperverletzung begangen. Insgesamt neun Patienten (14%) hatten bereits in Untersuchungshaft und/oder einer Strafanstalt gesessen.

**Tabelle 8.** Allgemeine krankheitsbezogene Daten der Gesamtstichprobe und der beiden Interventionsgruppen

Variablen	Gesamt ( $N=65$ )	MOVE ( $n=36$ )	STAR ( $n=29$ )	$p^a$
Aufnahmestatus, stationär ( $n, \%$ )	41 (63.1)	24 (66.7)	17 (58.6)	.504
Anzahl stationärer Aufn. ( $M, SD$ )	2.98 (3.23)	2.94 (3.86)	3.03 (9.97)	.217
Antipsychotika ( $n, \%$ )	32 (49.2)	17 (47.2)	15 (51.7)	.907
Psychiatrische Erkrankung in der Familie ( $n, \%$ )	50 (76.9)	29 (80.6)	21 (72.4)	.439
Störung schizophrener Formenkreis	18 (27.7)	11 (30.6)	7 (24.1)	.565
Substanzbezogene Störung	29 (44.6)	16 (44.4)	13 (44.8)	.975
Traumata insgesamt ( $n, \%$ )	57 (87.7)	33 (91.7)	24 (82.8)	.277
Schwere Traumata ( $n, \%$ )	39 (60.0)	19 (52.8)	20 (60.0)	.185
Sexuelle Misshandlung ( $n, \%$ )	9 (13.8)	3 (8.3)	6 (20.7)	.152
Körperliche Misshandlung ( $n, \%$ )	38 (58.5)	19 (65.5)	19 (52.8)	.300
Frühere Suizidversuche ( $n, \%$ )	19 (29.2)	9 (25.0)	10 (34.5)	.271
Forensische Vorgeschichte ( $n, \%$ )	31 (47.7)	17 (47.2)	14 (48.3)	.933

*Anmerkungen.* Mehrfachnennungen möglich; *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung.

<sup>a</sup> Signifikanzniveaus der Gruppenunterschiede aus *t*-Tests für unabhängige Stichproben,  $\chi^2$ -Tests bzw. nicht-parametrischen Testverfahren.

## 1.4 Schweregrad der Psychopathologie und Grad der funktionellen Beeinträchtigung

Die beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR hatten zur Baseline ähnliche Werte in den verschiedenen klinischen und funktionellen Skalen (siehe Tabelle 9). Eine Ausnahme stellt die signifikant bessere Lebensqualität (Q-LES-Q-18) in der MOVE im Vergleich zur STAR-Bedingung dar ( $t_{(63)}=2.12, p=.037$ ). Auch hatte die MOVE- im Vergleich zu STAR-Gruppe ein tendenziell besseres prämorbidem Funktionsniveau ( $t_{(63)}=-1.94, p=.057$ ). Die Gesamtstichprobe zeigte einen moderaten Schweregrad der schizophrenen Symptomatik (PANSS) und einen hohen Schweregrad der Erkrankung (CGI-Skala,  $M=4.55, SD=0.75$ ). Fast die Hälfte der Patienten (46%) zeigte eine klinisch relevante depressive Symptomatik (CDSS). Das mittlere globale Funktionsniveau in der GAF-Skala ( $M=46.57, SD=7.89$ ) deutet auf eine ernsthafte Beeinträchtigung hin (GAF Skalenstufe 50-41). Ungefähr die Hälfte der Patienten (52%) befand sich

im Motivationsstadium Aktion (RCQ) in Bezug auf ihre individuelle Problemdroge.

**Tabelle 9.** Ergebnisse der klinischen und funktionellen Skalen zur Baseline in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen

Variablen	Range, Polung <sup>a</sup>	Gesamt (N=65)	MOVE (n=36)	STAR (n=29)	p <sup>b</sup>
		M, SD	M, SD	M, SD	
<b>Psychopathologie (PANSS)</b>					
Positivsymptomatik	7–49 (-)	16.76 (4.63)	16.80 (4.57)	16.72 (4.78)	.945
Negativsymptomatik	7–49 (-)	16.72 (4.64)	16.08 (4.83)	17.51 (4.33)	.218
Allgemeinsymptomatik	16–112 (-)	37.66 (7.71)	37.27 (8.13)	38.13 (7.27)	.659
Gesamtscore	30–210 (-)	71.15 (14.90)	70.16 (15.31)	72.37 (14.56)	.556
Schweregrad Erkrankung (CGI)	1–7 (-)	4.55 (0.75)	4.53 (0.73)	4.59 (0.78)	.758
Depression (CDSS)	0–27 (-)	7.22 (4.79)	6.67 (5.02)	7.90 (4.49)	.308
CDSS>6 (n, %) <sup>c</sup>		30 (46.2)	14 (38.9)	16 (55.2)	.191
Service engagement (SES)	0–42 (-)	12.96 (8.65)	12.41 (8.47)	13.65 (8.96)	.570
Funktionsniveau (GAF)	0–100 (+)	49.57 (7.69)	50.14 (8.65)	48.86 (6.37)	.510
Prämorbid Funktion (GAF)	0–100 (+)	77.28 (6.17)	78.5 (5.8)	75.6 (6.2)	.057 <sup>+</sup>
Subjektive Befindlichkeit (SWN)	20–120 (+)	76.21 (14.95)	78.47 (17.33)	73.41 (10.98)	.177
Lebensqualität (Q-LES-Q-18)	1–5 (+)	3.04 (0.57)	3.17 (0.60)	2.87 (0.49)	.037 <sup>*</sup>
Behandlungszufriedenheit (CSQ-8)	1–4 (+)	2.77 (0.59)	2.80 (0.57)	2.75 (0.62)	.694
<b>Absinzenzmotivation (RCQ, n, %)</b>					
Absichtslosigkeit		7 (11.1)	5 (14.7)	2 (6.9)	.359
Absichtsbildung		23 (36.5)	10 (29.4)	13 (44.8)	
Aktion		33 (52.4)	19 (55.9)	14 (48.3)	

Anmerkungen. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

<sup>a</sup> Der Range gibt die minimal und maximal erreichbaren Skalenwerte der Messinstrumente an. Die Polung gibt an, ob höhere Werte (+) oder niedrigere Werte (-) positiv zu interpretieren sind.

<sup>b</sup> Signifikanzniveaus der Gruppenunterschiede aus t-Tests für unabhängige Stichproben, Chi<sup>2</sup>-Tests bzw. nicht-parametrischen Testverfahren.

<sup>c</sup> CDSS-Score>6 indiziert klinisch relevante depressive Symptomatik (Bressan et al., 1998)

\* p < .05; <sup>+</sup> p < .1.

## 1.5 Clustereffekt zu t0

Es lagen keine statistisch signifikanten Intraklassenkoeffizienten (ICC) für mögliche prognostisch relevante Daten und die Messwerte in den relevanten Messinstrumenten zu t0 vor (siehe Anhang 3).

## 1.6 Häufigkeitsverteilung psychischer Störungen (nach DSM-IV)

### 1.6.1 Psychotische Störung und nicht substanzbezogene komorbide psychische Störungen

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der psychotischen Störung und aktueller nicht substanzbezogener komorbider Störungen (siehe Tabelle 10).

Die Mehrheit der Patienten hatte eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (83%), davon hatten 71% eine Schizophrenie, 8% eine schizophreniforme Störung und 8% eine schizoaffektive Störung. Bei sieben Patienten (11%) wurde aufgrund fehlender Abstinenzphasen seit Erkrankungsbeginn der Psychose die (vorläufige) Diagnose einer nicht näher bezeichneten psychotischen Störung gestellt.

Mehr als die Hälfte aller Patienten (63%) hatte mindestens eine weitere Komorbidität, am häufigsten lag eine komorbide depressive Störung (Major Depression: 25%, Dysthymie: 5%) und/oder eine Angststörung vor (34%). Bei 23% wurde eine Persönlichkeitsstörung diagnostiziert und bei 8% wurde die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung gestellt.

**Tabelle 10.** Häufigkeitsverteilung der psychotischen Störung und aktueller nicht substanzbezogener Komorbiditäten (DSM-IV) in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen (geordnet nach absteigenden Häufigkeiten)

	Gesamt (N=65)	MOVE (n=36)	STAR (n=29)	$p^a$
	N, %	n, %	n, %	
Hauptdiagnose				
Schizophrenie	46 (70.8)	24 (66.7)	22 (75.9)	.745
NNB Psychose	7 (10.8)	4 (11.1)	3 (10.3)	
Schizophreniform	5 (7.7)	3 (8.3)	2 (6.9)	
Schizoaffektiv	3 (4.6)	3 (8.3)	-	
Bipolar I.	2 (3.1)	1 (2.8)	1 (3.4)	
Kurze psychotische Störung	2 (3.1)	1 (2.8)	1 (3.4)	
Komorbidität insgesamt	41 (63.1)	21 (51.2)	20 (48.8)	.664
Major Depression	16 (24.6)	9 (25.0)	7 (24.1)	.936
Antisoziale PS	11 (16.9)	4 (11.1)	7 (24.1)	.164
Generalisierte Angststörung	8 (12.3)	4 (11.1)	4 (13.8)	.744
Soziale Phobie	7 (10.8)	3 (8.3)	4 (13.8)	.480
ADHS	5 (7.7)	4 (11.1)	1 (3.4)	.249
Zwangsstörung	5 (7.7)	3 (8.3)	2 (6.9)	.829
Borderline PS	4 (6.2)	1 (2.8)	3 (10.3)	.207
Dysthymie	3 (4.6)	1 (2.8)	2 (6.9)	.431
Panikstörung mit Agoraphobie	2 (3.1)	2 (5.6)		.197

*Anmerkungen.* Mehrfachnennungen möglich. NNB Psychose: Nicht näher bezeichnete Psychose. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; PS: Persönlichkeitsstörung.

<sup>a</sup> Signifikanzniveaus der Gruppenunterschiede aus  $\chi^2$ -Tests.

### 1.6.1.1 Die Dauer der unbehandelten psychotischen Erkrankung

Insgesamt 68% aller Patienten hatten eine Erstmanifestation der Psychose, 23% aller Patienten hatten einen juvenilen Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr („early onset“) und 72% aller Patienten befanden sich im Frühverlauf der Psychose („early psychosis“).

Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Prodromalphase lag bei 17.5 Jahren ( $SD=4.7$  Jahre), das Alter bei Erkrankungsbeginn der positiv

psychotischen Symptome lag bei 20.4 Jahren ( $SD=4.6$  Jahre) und das Alter bei Erstbehandlung der Psychose lag bei 22.5 Jahren ( $SD=4.6$  Jahre).

In 89% der Fälle ( $N=58/65$ ) war das erste Zeichen der schizophrenen Erkrankung negativ oder unspezifisch. Bei sieben Patienten (11%) hatte die Erkrankung mit positiv psychotischen Symptomen oder gleichzeitig mit negativen, unspezifischen und positiven Symptomen begonnen, so dass hier keine von der Psychose abgrenzbare Prodromalphase vorliegt. In der Gesamtstichprobe lag die Dauer der Prodromalphase im Median bei 38.6 Monaten ( $M=43.5$  Monate,  $SD=41.6$  Monate). Die DUP betrug im Median 9.4 Monate ( $M=24.3$  Monate,  $SD=32.3$  Monate) und die DUI im Median 55.1 Monate ( $M=65.7$  Monate,  $SD=54.6$  Monate).

In der STAR Bedingung fand sich im Vergleich zu der MOVE Bedingung eine signifikant längere DUP ( $U=357.50$ ,  $df=65$ ,  $p=.030$ ) und DUI ( $U=351.00$ ,  $df=65$ ,  $p=.024$ , siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11.** Alter bei Erkrankungsbeginn der Psychose und die Dauer der unbehandelten Erkrankung in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsgruppen

	Gesamt ( $N=65$ )	MOVE ( $n=36$ )	STAR ( $n=29$ )	$p^a$
Ersterkrankung ( $n$ , %)	44 (67.7)	26 (72.2)	18 (62.1)	.384
Early psychosis ( $n$ , %)	47 (72.3)	26 (72.2)	21 (72.4)	.986
Early onset psychosis ( $n$ , %)	15 (23.1)	7 (19.4)	8 (27.6)	.439
Alter bei Beginn der DUI ( $M$ , $SD$ ) <sup>b</sup>	17.46 (4.67)	18.06 (3.98)	16.71 (5.39)	.250
Alter bei Beginn der DUP ( $M$ , $SD$ )	20.44 (4.59)	20.38 (3.53)	20.52 (5.71)	.900
Alter bei Beginn der Erstbehandlung ( $M$ , $SD$ )	22.50 (4.56)	21.84 (3.47)	23.31 (5.59)	.119
Prodromalphase (in Monaten, $Md$ , Quartile) <sup>c</sup>	38.58 (13.07 - 54.32)	28.76 (13.04 - 52.17)	42.39 (23.35 - 70.88)	.105 <sup>+</sup>
DUP (in Monaten, $Md$ , Quartile)	9.44 (2.78 - 35.96)	5.83 (1.89 - 21.94)	13.68 (5.07 - 49.32)	.030 <sup>*</sup>
DUI (in Monaten, $Md$ , Quartile)	55.10 (28.16-87.94)	39.12 (26.25-70.96)	69.21 (36.17-131.19)	.024 <sup>*</sup>

*Anmerkungen.* Die Werte der Prodromalphase, der DUP und DUI waren nicht normalverteilt (Median < Mittelwert), daher werden der Median und Quartile berichtet. *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung; *Md*: Median; DUP: Dauer der unbehandelten Psychose; DUI: Dauer der unbehandelten Krankheit; Ersterkrankung: Behandlung < 6 Monate; Early psychosis: Erkrankungsdauer  $\leq 2$  Jahre; Early onset psychosis: Juveniler Erkrankungsbeginn der Psychose vor dem 18. Lebensjahr.

<sup>a</sup>Signifikanzniveaus der Gruppenunterschiede aus t-Tests für unabhängige Stichproben,  $\chi^2$ -Tests bzw. nicht-parametrischen Testverfahren.

<sup>b</sup>Bei fehlender Prodromalphase ist der Beginn der DUI der Beginn der DUP.

<sup>c</sup> $N=58$ , da bei einigen Patienten keine Prodromalphase explorierbar war.

\*  $p < .05$ ; <sup>+</sup>  $p < .1$ .

## 1.6.2 Substanzmissbrauch und -abhängigkeit

In den beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR lag eine ähnlich hohe Prävalenz für substanzbezogene Störungen vor (siehe Tabelle 12). Die

lebenszeitbezogene und aktuelle Prävalenz unterschied sich nur geringfügig. Daher wird im Folgenden die aktuelle Prävalenz bezogen auf die Gesamtstichprobe dargestellt.

Eine cannabisbezogene Suchtstörung war mit 77% die häufigste Diagnose, davon erfüllten 68% die Abhängigkeitskriterien. Am zweithäufigsten war eine Störung durch Alkoholkonsum mit einer gleich hohen Lifetime und aktuellen Prävalenz von je 59%, bei 42% aller Patienten wurde eine Abhängigkeit festgestellt. Es gab eine tendenziell höhere Prävalenz für eine Alkoholabhängigkeit in der STAR ( $n=10/29$ ) im Vergleich zur MOVE Gruppe [ $n=6/36$ ;  $\chi^2(1)=2.74$ ,  $p=.097$ ].

**Tabelle 12.** Lebenszeitbezogene und aktuelle Prävalenz substanzbezogener Störungen (nach DSM-IV) in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsbedingungen (geordnet nach absteigenden Häufigkeiten)

	Gesamt (N=65)	MOVE (n=36)	STAR (n=29)	$p^a$
	n, %	n, %	n, %	
<i>Cannabis</i>				
Lifetime Diagnose	57 (87.7)	30 (83.3)	27 (93.1)	.233
Aktuell	50 (76.9)	26 (72.2)	24 (82.8)	.316
Davon Abhängigkeit	44 (67.7)	24 (66.7)	20 (69.0)	.844
<i>Alkohol</i>				
Lifetime	38 (58.5)	20 (55.6)	18 (62.1)	.596
Aktuell	38 (58.5)	20 (55.6)	18 (62.1)	.596
Davon Abhängigkeit	16 (24.6)	6 (16.7)	10 (34.5)	.097 <sup>+</sup>
<i>Multipler Substanzkonsum</i>				
Lifetime	21 (32.3)	10 (27.8)	11 (37.9)	.384
Aktuell	16 (24.6)	7 (19.4)	9 (31.0)	.281
Davon Abhängigkeit	10 (15.4)	6 (16.7)	4 (13.8)	.750
<i>Kokain</i>				
Lifetime	10 (15.4)	5 (13.9)	5 (17.2)	.710
Aktuell	8 (12.3)	4 (11.1)	4 (13.8)	.744
Davon Abhängigkeit	4 (6.2)	1 (2.8)	3 (10.3)	.207
<i>Amphetamine</i>				
Lifetime	7 (10.8)	5 (13.9)	2 (6.9)	.366
Aktuell	5 (7.7)	3 (8.3)	2 (6.9)	.829
Davon Abhängigkeit	4 (6.2)	3 (8.3)	1 (3.4)	.415
<i>Halluzinogene</i>				
Lifetime Missbrauch	5 (7.7)	4 (11.1)	1 (3.4)	.249
Aktuell Missbrauch	3 (4.6)	3 (8.3)	-	.111
<i>Opiate</i>				
Lifetime	2 (3.1)	1 (2.8)	1 (3.4)	.876
Aktuell Abhängigkeit	1 (1.5)	-	1 (3.4)	.262

*Anmerkungen.* Mehrfachnennungen möglich. Aktuelle Suchtstörung: diagnostische Kriterien waren in den letzten 3 Monaten erfüllt. Multipler Substanzkonsum (304.80): Wiederholter Substanzkonsum aus wenigstens drei Substanzgruppen ohne eine dominierende Substanz über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten.

<sup>a</sup> Signifikanzniveaus der Gruppenunterschiede  $\chi^2$ -Tests.

<sup>+</sup>  $p < .1$ .

Insgesamt 39% aller Patienten erfüllte die diagnostischen Kriterien für eine substanzbezogene Störung für Cannabis und Alkohol [STAR:  $n=13/29$ , 44.8%; MOVE:  $n=12/36$ , 33.3%;  $\chi^2(1)=.89$ ,  $p=.344$ ]. Bei 25% aller Patienten lag ein

multipler Substanzkonsum vor, davon erfüllten 15% die Abhängigkeitskriterien. Die Prävalenz für eine Suchtdiagnose für Kokain lag bei 12%, für Amphetamine bei 8%, für Halluzinogene bei 5% und für Opiate bei 2%. Fast alle Patienten (94%) waren nikotinabhängig. Eine Störung durch Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika und Inhalantien wurde in keinem Fall diagnostiziert. Bei zwei Patienten wurde eine nichtstoffgebundene Sucht in Form von „Kaufsucht“ und Computerspiel- und Internetsucht diagnostiziert („Nicht näher bezeichnete Störung der Impulskontrolle“, 312.31 nach DSM-IV).

Die selbstberichtete individuelle Problemdroge (ASI) war bei der Mehrheit aller Patienten Cannabis ( $N=46/65$ , 71%), gefolgt von Alkohol ( $N=11/65$ , 17%), Kokain ( $N=4/65$ , 6%), Amphetaminen ( $N=3/65$ , 5%) und Opiaten ( $N=1/65$ , 2%) und stimmte in allen Fällen mit einer der substanzbezogenen Diagnosen überein.

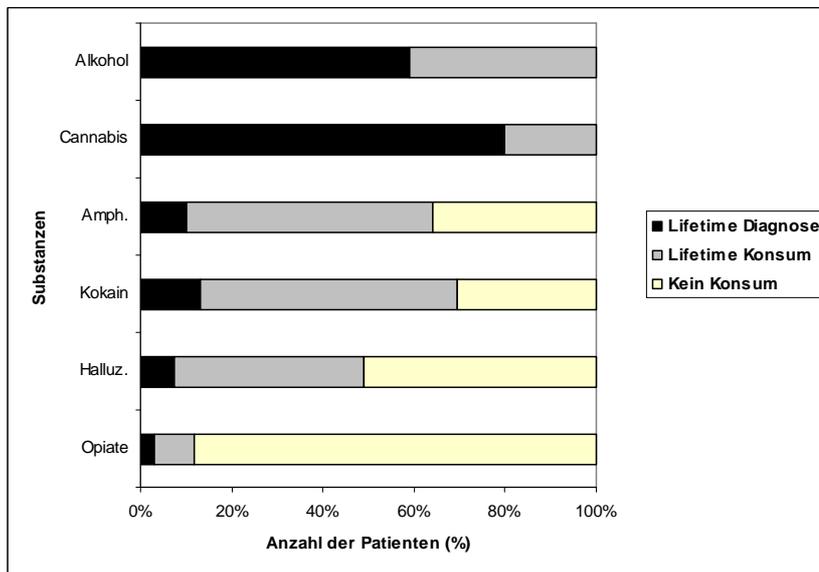
#### **1.6.2.1 Prävalenz für lebenszeitbezogenen- und aktuellen Substanzkonsum**

Die beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR zeigten eine ähnlich hohe lebenszeitbezogene und 1-Monats-Prävalenz für den Konsum und Risikokonsum von Alkohol und illegalen Substanzen.

In Abbildung 3 wird ersichtlich, dass die Lebenszeit-Konsumprävalenz für Kokain und Amphetamine deutlich höher liegt als die Prävalenz für eine Suchtdiagnose.

Die beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR unterschieden sich nicht hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl der Konsumtage bezogen auf die letzten 30 Tage für die einzelnen Substanzen und den gleichzeitigen Konsum mehrerer Substanzen (siehe Tabelle 14). Bezogen auf die Gesamtstichprobe lag die mittlere Anzahl der Konsumtage in den letzten 30 Tagen für den Gesamtsubstanzkonsum bei 22 Tagen ( $SD=11$  Tage,  $Md=30$  Tage), für die Problemdroge bei 20 Tagen ( $SD=12$  Tage,  $Md=29$  Tage), für Cannabis bei 18 Tagen ( $SD=13$  Tage,  $Md=26$  Tage) und für Alkohol bei 12 Tagen ( $SD=10.58$  Tage,  $Md=9$  Tage). Die Patienten konsumierten im Durchschnitt 3.4 verschiedene Substanzen einschließlich Alkohol und Nikotin ( $SD=1.21$ ,  $Md=3.00$ , Range=1-9). Am häufigsten war der simultane Konsum von Nikotin,

Alkohol und Cannabis. Es lag kein statistisch signifikanter ICC zu t0 für die genannten Parameter vor.



**Abbildung 3.** Lifetime-Prävalenz für eine substanzbezogene Diagnose (nach DSM-IV) und für Substanzkonsum in der Gesamtstichprobe (%).

### 1.6.2.2 Alter bei Erstkonsum (EK), Risikokonsum (RK) und die Dauer der unbehandelten Suchtstörung

In Tabelle 13 sind das Einstiegsalter und das Alter bei Beginn des Risikokonsums von Alkohol und illegalen Substanzen für die Gesamtstichprobe und die beiden Interventionsgruppen MOVE und STAR dargelegt.

Das Durchschnittsalter des ersten Nikotinkonsums lag bei 13.4 Jahren ( $SD=3.2$  Jahre,  $Md=14$  Jahre), der regelmäßige Nikotinkonsum begann im Durchschnitt mit 15.4 Jahren ( $SD=3.1$  Jahre,  $Md=15.5$  Jahre) bei einer durchschnittlichen Dauer von 8.8 Jahren ( $SD=4.8$  Jahre).

Das Erstkonsumalter des ersten gefährlichen Alkoholkonsums („Alkoholrausch“) lag im Durchschnitt bei 14 Jahren, der riskante Alkoholkonsum begann im Alter von durchschnittlich 16.8 Jahren mit einer durchschnittlichen Konsumdauer von 6.3 Jahren ( $SD=4.9$  Jahre,  $Md=5$  Jahre).

Der Erstkonsum irgendeiner illegalen Substanz erfolgte mit durchschnittlich 14.5 Jahren und der riskante Konsum mit 15.9 Jahren mit einer durchschnittlichen Konsumdauer von 7.2 Jahren ( $SD=6$  Jahre,  $Md=6$  Jahre). Fast die Hälfte aller Patienten hatte den Risikokonsum illegaler Substanzen vor oder während des 15. Lebensjahrs begonnen ( $N=29/62$ , 47%).

Bei 98% aller Patienten erfolgte der erste Kontakt zu illegalen Substanzen über den Konsum von Cannabis und nur bei einem Patienten über Kokain. Die Mehrheit der Patienten (86%) entwickelte zuerst einen riskanten Cannabiskonsum. Daher ist das Erstkonsumalter für Cannabis von durchschnittlich 14.5 Jahren nahezu identisch mit dem Alter bei Erstkonsum illegaler Substanzen. Das Durchschnittsalter bei Beginn des riskanten Cannabiskonsums ( $N=62/65$ ) lag bei 16 Jahren mit einer durchschnittlichen Konsumdauer von 7.2 Jahren ( $SD=4.1$  Jahre,  $Md=7.0$  Jahre). Kokain, Amphetamine und Halluzinogene wurden etwa zwei Jahre später als Cannabis konsumiert mit einem durchschnittlichen Alter bei Erstkonsum zwischen 18.5 und 19 Jahren und Risikokonsum zwischen 19.5 und 20.5 Jahren. Die MOVE-Gruppe war im Vergleich zur STAR-Gruppe signifikant jünger bei ihrem ersten gefährlichen Alkoholkonsum ( $U=354.50$ ,  $df=65$ ,  $p=.024$ ), Cannabiskonsum [ $t_{(63)}=2.05$ ,  $p=.044$ ] und bei Beginn des riskanten Cannabiskonsums ( $U=332.50$ ,  $df=65$ ,  $p=.039$ ).

**Tabelle 13.** Alter bei Erstkonsum (EK) und Risikokonsum (RK) in der Gesamtstichprobe und den beiden Interventionsgruppen

	Gesamt ( $N=65$ )	MOVE ( $n=36$ )	STAR ( $n=29$ )
	<i>M, SD, Md</i>	<i>M, SD, Md</i>	<i>M, SD, Md</i>
Alter bei			
EK Alkohol	13.85 (2.19) 14.00	13.39 (1.94) 14.00	14.41 (2.38) 15.00
RK Alkohol	16.84 (2.35) 16.00	17.09 (2.53) 16.00	16.47 (2.06) 17.00
EK illegale Substanz	14.46 (2.70) 14.00	13.89 (2.49) 14.00	15.17 (2.82) 15.00
RK illegale Substanz <sup>a</sup>	15.92 (2.69) 16.00	15.32 (2.23) 15.00	16.64 (3.04) 16.00
EK Cannabis	14.49 (2.69) 14.00	13.89 (2.49) 14.00	15.24 (2.79) 15.00
RK Cannabis	16.02 (2.69) 16.00	15.35 (2.30) 15.00	16.82 (2.94) 16.00

*Anmerkungen.* Mehrfachnennungen möglich. Risikokonsum: Drogen- bzw. Alkoholkonsum  $\geq 3x/Woche$  mindestens 6 Monate (ASI). Stichprobengröße variiert, da nicht alle Patienten einen riskanten Alkohol- bzw. Drogenkonsum hatten. *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, *Md*: Median.

<sup>a</sup> Regelmäßig erstkonsumierte Substanz: Cannabis  $n=56$  (86.2%), Kokain  $n=3$  (4.6%), Zeitgleich Cannabis und Alkohol  $n=1$  (1.5%), zeitgleich Cannabis und Amphetamine  $n=1$  (1.5%)

## 2. Therapieeffektivität von MOVE im Vergleich zur STAR hinsichtlich der verschiedenen Therapieerfolgskriterien

### 2.1 Therapieteilnahme

Fast ein Viertel aller Patienten ( $N=15/65$ , 23%) hatten die Therapie nicht angefangen (STAR:  $n=9/29$ , 31%; MOVE:  $n=6/36$ , 17%), siehe Abbildung 2.

Gründe für eine Nicht-Teilnahme waren vorwiegend Motivationsprobleme und fehlendes Interesse ( $N=10/15$ , 67%), eine Weiterbehandlung in einer anderen institutionellen Umgebung ( $N=2/15$ , 13%), konkurrierende Termine im Rahmen schulischer oder beruflicher Verpflichtungen ( $N=1/15$ , 7%), eine zu große Entfernung vom Wohnort zum UKE ( $N=1/15$ , 7%) oder eine Exazerbation der psychotischen Symptomatik ( $N=1/15$ , 7%). Zusammen mit vier Patienten, die die Therapie nur einmalig besucht hatten, umfasst die Gruppe der Therapie-Abbrecher insgesamt 19 Patienten (29%). Die Therapie-Abbrecher unterschieden sich von den Therapie-Teilnehmern durch eine tendenziell schlechtere Behandlungs-Compliance [SES:  $t_{(63)}=1.98$ ,  $p=.051$ ] und Medikamenten-Compliance unter der letzten antipsychotischen Pharmakotherapie [ $\chi^2(1)=3.00$ ,  $p=.083$ ].

Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen hinsichtlich der Wartezeit zwischen Einschluss in die Studie ( $t_0$ ) und Therapiebeginn [ $t_{(63)}=-1.06$ ,  $p=.289$ ]. In der MOVE-Gruppe lag die Wartezeit bei durchschnittlich 20 Tagen ( $SD=17.4$ ) und in der STAR-Gruppe bei 15 Tagen ( $SD=14.8$ ).

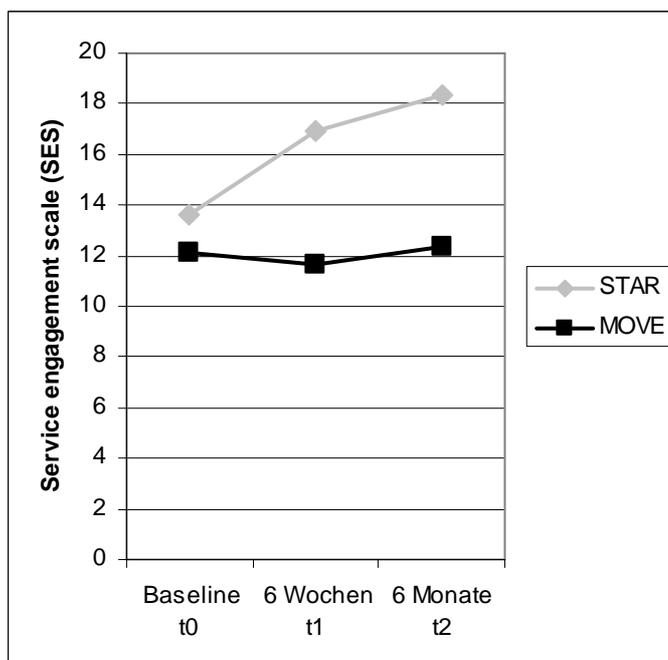
In der MOVE-Bedingung hatten die Patienten eine signifikant höhere Anzahl von Therapiesitzungen wahrgenommen (adjustierter Mittelwert=7.40,  $SE=0.84$ ) als die Patienten in der STAR-Bedingung [adjustierter Mittelwert=3.59,  $SE=0.95$ ;  $F(1;13.81)=8.95$ ,  $p=.010$ ]. Das sich dabei ergebende Cohens  $d=0.94$  deutet auf einen starken Effekt hin. Der Effekt wurde noch stärker in der Per-Protokoll-Analyse [ $F(1;16.22)=10.35$ ,  $p=.005$ ].

Der ICC lag bei 0.18 ( $N=65$ ,  $z=1.23$ ,  $p=.216$ ). Das bedeutet, dass 18% der Gesamtvarianz der Therapieteilnahme durch die Gruppenzugehörigkeit aufgeklärt wird.

### **2.1.1 Therapie- und Medikamenten-Compliance während des Studienzeitraums**

Während der 6-monatigen Studienphase hatten signifikant mehr Patienten in der STAR-Bedingung ( $n=5/29$ , 17%) den Kontakt zum psychiatrischen Hilffssystem abgebrochen als in der MOVE-Bedingung [ $n=1/36$ , 3%;  $\chi^2(1)=4.01$ ,  $p=.045$ ]. Dieser Befund spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Service engagement (SES)-Skala wider. Hier hatte die STAR-Bedingung zu  $t_1$  und  $t_2$

schlechtere SES-Werte als die MOVE-Bedingung, jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 4). Der Gruppenunterschied zu t2 ergab einen moderaten Effekt mit  $d=0.52$  [SES; STAR: adjustierter Mittelwert=18.04,  $SE=2.42$ ; MOVE: adjustierter Mittelwert=12.40,  $SE=0.73$ ,  $F(1;13.86)=2.38$ ,  $p=.145$ ]. Der ICC lag bei 0.25 ( $z=1.52$ ,  $p=.127$ ). Es gab keinen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren Zeit und Treatmentbedingung und es war kein Interaktionseffekt Gruppe x Zeit nachweisbar. Jedoch lag innerhalb der STAR-Bedingung ein tendenziell signifikanter Zeiteffekt vor,  $F(2;47.95)=3.09$ ,  $p=.054$ ), welcher sich durch eine kontinuierliche und tendenziell signifikante Verschlechterung von t0 zu t1 ( $p=.071$ ) und eine signifikante Verschlechterung von t0 zu t2 erklärt ( $p=.017$ ). Es gab keine Unterschiede zwischen der MOVE- und STAR-Gruppe hinsichtlich der Medikamenten-Compliance während des Studienzeitraums. Insgesamt drei Patienten nahmen von Studienbeginn an keine Antipsychotika ein und zwei Patienten setzten die antipsychotische Medikation im Verlauf in Absprache mit ihrem Arzt ab. Mehr als die Hälfte aller Patienten ( $N=39/60$ , 66%) berichtete über mindestens eine Phase von Medikamenten Non-Compliance während der Studienzeit. In beiden Gruppen und der Gesamtstichprobe zeigte sich keine Veränderung der Medikamenten-Compliance im Vergleich zum Ausgangsniveau.



**Abbildung 4.** Verlauf der Mittelwerte in der service engagement Skala (SES). In der STAR-Bedingung verschlechterten sich die SES-Werte im Verlauf stetig und blieben in der MOVE-Bedingung zeitlich stabil ohne statistische Signifikanz.

### 2.1.2 Inanspruchnahme zusätzlicher psychosozialer Therapie

Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Tage in ambulanter und teil-/stationärer Behandlungen während der Studienphase. In der Gesamtstichprobe lag die durchschnittliche Anzahl der Tage in ambulanter Therapie bei 16 Tagen ( $SD=14$  Tage), in teilstationärer Therapie bei 9 Tagen ( $SD=19$  Tage), in stationärer Therapie aufgrund der psychotischen Erkrankung bei 17 Tagen ( $SD=37$  Tage) und aufgrund der Suchterkrankung bei 6 Tagen ( $SD=30$  Tage).

Bei 35% aller Patienten ( $N=22/65$ ) war während der Studienlaufzeit eine stationäre Aufnahme aufgrund eines psychotischen Rückfalls ( $n=17/65$ , 26%) oder der Suchterkrankung ( $n=5/65$ , 8%) notwendig. Zum Studienendpunkt (t2) waren 20% der Patienten ( $N=13/65$ ) in einer substanzfreien geschlossenen stationären psychiatrischen Einrichtung untergebracht (MOVE:  $n=7/36$ ; STAR:  $n=6/29$ ).

### 2.2 Primäres Zielkriterium: Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums

Am Ende der 6-wöchigen Therapiephase (t1) zeigte sich ein statistischer Trend für eine stärkere Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums in der MOVE-Bedingung (adjustierter Mittelwert=7.7,  $SE=2.43$ ) im Vergleich zur STAR-Bedingung [adjustierter Mittelwert=15.4,  $SE=2.73$ ,  $F(1;14.38)=4.42$ ,  $p=.053$ ]. Es handelt sich um eine mittlere Effektstärke ( $d=0.63$ ). Dieser statistische Trend verlor sich zum Follow-up nach 6 Monaten [ $F(1;62)=0.86$ ,  $p=.357$ ] und die Effektstärke war klein ( $d=0.23$ ). Zu t2 lag die mittlere Konsumfrequenz in den letzten 30 Tagen in der MOVE-Bedingung bei 8.5 Tagen ( $SE=1.90$ ) und in der STAR-Bedingung bei 11.1 Tagen ( $SE=2.12$ ).

Die clusteradjustierte zweifaktorielle Analyse mit Messwiederholung ergab weder einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung [ $F_{TB}(1;15.28)=2.88$ ,  $p=.110$ ] noch einen Interaktionseffekt Gruppe x Zeit [ $F_{IN}(2;88.27)=0.67$ ,  $p=.511$ ]. Das bedeutet, dass sich die beiden Interventionsgruppen nicht signifikant in ihrem Verlauf der Konsumreduktion über die Zeit unterscheiden. In der Gesamtstichprobe und beiden Gruppen zeigte sich eine hochsignifikante Konsumreduktion von t0 zu t1 und t0 zu t2 [ $F_{ZE}(2;88.27)=42.50$ ,  $p<.001$ ] mit sehr hohen Effektstärken (bezogen auf die Gesamtstichprobe  $d\geq 1.02$ ). Es war ein leichter Anstieg der Konsumfrequenz

zwischen t1 zu t2 zu beobachten ( $d=-0.19$ ). In Abbildung 5 ist die durchschnittliche Anzahl der Tage mit Gesamtsubstanzkonsum im Verlauf prozentual dargestellt, wobei sich die Prozentangaben zu t0 und t2 auf die letzten 30 Tage und zu t1 auf den 6-wöchigen Therapiezeitraum von 42 Tagen beziehen.

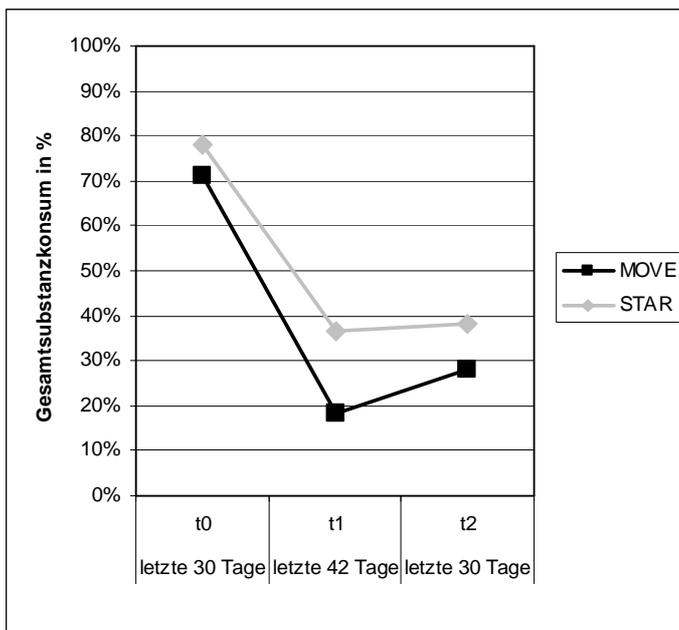


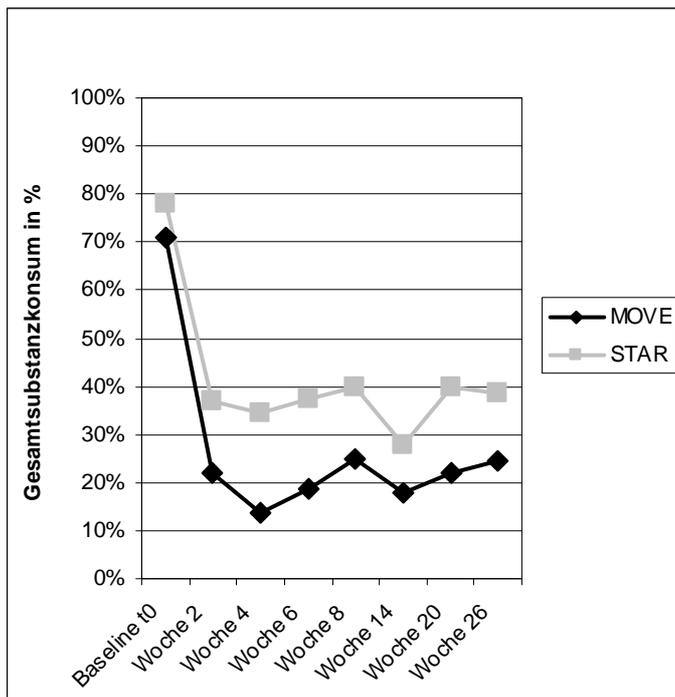
Abbildung 5. Verlauf der Mittelwerte der prozentualen Konsumtage zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 (Prozentangaben bezogen auf die Zeitfenster zu den Messzeitpunkten). In der MOVE-Bedingung zeigte sich zu t1 eine tendenziell stärkere Konsumreduktion als in der STAR-Bedingung.

## 2.3 Sekundäre substanzbezogene Zielkriterien

### 2.3.1 Reduktion des Gesamtsubstanzkonsums während der Studienphase

Die MOVE-Gruppe hatte den Gesamtsubstanzkonsum während der 6-monatigen Studienphase im Durchschnitt signifikant stärker reduziert als die STAR-Gruppe [ $F(1;14.54)=4.57$ ,  $p=.050$ , siehe Abbildung 6].

Während der 6-monatigen Studienphase lag die durchschnittliche Anzahl der Konsumtage in der MOVE-Gruppe bei 20% ( $SE=4.9$ ) aller Tage. Damit lag eine im Vergleich zum Ausgangsniveau durchschnittliche Konsumreduktion von 51% ( $SD=45\%$ ) vor, die Effektstärke lag bei  $d=1.54$ . In der STAR-Gruppe lag die durchschnittliche Anzahl der Konsumtage bei 37% ( $SE=5.6$ ). Im Vergleich zum Ausgangsniveau lag die Konsumreduktion bei 41% ( $SD=36.4\%$ ) und die Effektstärke bei  $d=0.95$ .



**Abbildung 6.** Verlauf der Mittelwerte der prozentualen Konsumtage während der 6-monatigen Studienphase (Prozentangaben bezogen auf die Zeitfenster zu den Messzeitpunkten). In der MOVE-Bedingung zeigte sich eine signifikant stärkere Konsumreduktion während der gesamten Studienphase als in der STAR-Bedingung.

### 2.3.2 Konsumreduktion der Problemdroge, Alkohol und Cannabis

Es gab weder zu t1 noch zu t2 signifikante Unterschiede zwischen der MOVE- und STAR-Gruppe hinsichtlich der Konsumreduktion für die Problemdroge [t1:  $F(1;13.99)=0.42$ ,  $p=.525$ ; t2:  $F(1;62)=0.08$ ,  $p=.778$ ], Alkohol, [t1:  $F(1;13.32)=1.00$ ,  $p=.335$ , t2:  $F(1;13.32)=1.00$ ,  $p=.335$ ] und Cannabis [t1:  $F(1;13.70)=2.47$ ,  $p=.138$ ; t2:  $F(1;13.44)=0.65$ ,  $p=.433$ ]. Auch die Effektstärken bezogen auf die Unterschiede zwischen den Interventionsbedingungen zu t1 und t2 waren alle sehr klein ( $d \leq 0.36$  für Alkohol zu t2). Der für die Outcome-Maße ermittelte ICC zu t2 war klein und statistisch nicht signifikant mit Ausnahme der Alkoholkonsumfrequenz ( $ICC=0.34$ ,  $z=1.73$ ,  $p=.083$ , Problemdroge: ICC nicht berechenbar, Cannabis:  $ICC=.07$ ,  $z=.61$ ,  $p=.538$ ). In Tabelle 14 ist die Konsumfrequenz für die einzelnen Substanzen zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 in den beiden Interventionsbedingungen deskriptiv dargestellt.

**Tabelle 14.** Deskriptive Statistik der Anzahl der Konsumtage zu t0, t1, t2 für alle Substanzen, die Problemdroge, Alkohol und Cannabis in der MOVE- und STAR-Bedingung

Konsum- tage	MOVE	STAR	MOVE	STAR	MOVE	STAR
	letzte 30 Tage (t0)		während Therapie (0- 42 Tage, t1)		letzte 30 Tage (t2)	
	<i>M, SD</i> <i>Md, Quartile</i>		<i>M, SD</i> <i>Md, Quartile</i>		<i>M, SD</i> <i>Md, Quartile</i>	
Alle Substanzen	21 (11) 30 (10 - 30)	23 (10) 30 (15 - 30)	8 (10) 4 (0 - 12)	15 (14) 11 (4 - 26)	9 (11) 2 (1 - 12)	11 (11) 7 (1 - 23)
Problem- Droge	18 (2) 26 (4 - 30)	21 (13) 30 (5 - 30)	7 (10) 3 (0 - 10)	9 (11) 5 (1 - 11)	7 (11) 1 (0 - 9)	8 (11) 2 (0 - 13)
Alkohol	11 (10) 9 (4 - 12)	13 (12) 10 (4 - 27)	6 (8) 4 (0 - 9)	9 (10) 5 (0 - 13.5)	5 (3) 5 (3 - 7)	7 (7) 5 (2 - 11)
Cannabis	18 (13) 26 (1 - 30)	18 (13) 25 (4 - 30)	5 (9) 1 (0 - 8)	9 (11) 5 (1 - 11)	6 (10) 0 (0 - 7)	8 (11) 2 (0 - 13)

*Anmerkungen:* Angegeben sind aufgerundete Werte. Mit Ausnahme des Gesamtsubstanzkonsums/alle Substanzen zu t1 gab es keine signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsbedingungen. *M:* Mittelwert; *SD:* Standardabweichung, *Md:* Median.

In beiden Interventionsgruppen und der Gesamtstichprobe zeigte sich zwischen t0 und t1 und t0 und t2 eine hochsignifikante Konsumreduktion für die Problemdroge, [ $F_{ZE}(1;127.84)=31.35$ ,  $p<.001$ ] und für Alkohol, [ $F_{ZE}(1;73.31)=15.16$ ,  $p<.001$ ]. Für beide Outcome-Maße lag weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Treatmentgruppe oder ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Zeit vor. Bezogen auf die Gesamtstichprobe ergaben sich sehr hohe Prä-Post-Effektstärken für die Konsumreduktion von Alkohol (t0-t1:  $d=1.11$ ; t0-t2:  $d=1.04$ ) und für die Problemdroge (t0-t1:  $d=1.15$ , t0-t2:  $d=1.46$ ). Zwischen t1 zu t2 war für beide Substanzen eine nicht-signifikante leichte Zunahme der Konsumfrequenz zu verzeichnen.

Auch die Häufigkeit des Cannabiskonsums wurde in beiden Interventionsgruppen hochsignifikant von durchschnittlich 18 Tagen pro Monat bei Studienbeginn (t0) um 45% auf 5-9 Tage am Ende der 6-wöchigen Interventionsphase (t1) und auf 5-8 Tage zum Studienendpunkt (t2) reduziert [ $F_{ZE}(1;102.28)=31.40$ ,  $p<.001$ ]. Allerdings zeigte sich auch hier zwischen t1 und t2 ein nicht signifikanter Anstieg der Konsumhäufigkeit um etwa 5%. Bezogen auf die Gesamtstichprobe lagen auch hier hohe Effektstärken für die Konsumreduktion von Cannabis vor (t0-t1:  $d=0.86$ ; t0-t2:  $d=0.88$ ). Es war kein Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung ( $p=.401$ ) oder Interaktionseffekt Gruppe x Zeit ( $p=.673$ ) nachweisbar. Die Effektstärke für die Reduktion des Cannabiskonsums war innerhalb der MOVE-Bedingung geringfügig höher (t0-

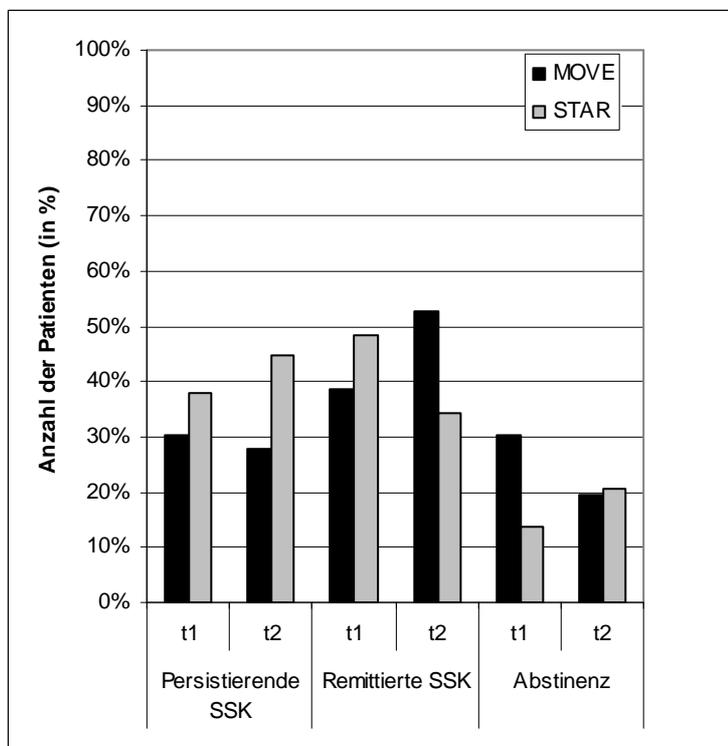
t1:  $d=1.0$ ; t0-t2:  $d=0.95$ ) als in der STAR- Bedingung (t0-t1:  $d=0.71$ ; t0-t2:  $d=0.78$ ).

Die Analyse mit der Subgruppe der Patienten mit einer aktuellen Missbrauchs- oder Abhängigkeitsdiagnose von Cannabis bzw. Alkohol und für Patienten mit Baseline Konsum ergab ähnliche Ergebnisse.

### 2.3.3 Persistenz der Störung durch Substanzkonsum (SSK)

Die Konsumangaben der Patienten wurden validiert über die Ergebnisse der Drogenurintests mit einer Übereinstimmung von 88% zu t1 und 82% zu t2 (Drogenurintestergebnisse: t0:  $N=57/65$ , t1:  $N=44/65$ , t2:  $N=31/65$ ).

Es gab zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen MOVE und STAR hinsichtlich der Drogenurintestergebnisse ( $p \geq .330$ ). Auch die Anzahl der Patienten mit Abstinenz, remittierter SSK und persistierender SSK (bezogen auf den Gesamtsubstanzkonsum) zeigte in beiden Gruppen zu t1 und t2 eine ähnliche Verteilung [t1:  $\chi^2(2)=2.54$ ,  $p=.281$ ; t2:  $\chi^2(2)=2.58$ ,  $p=.281$ ], siehe Abbildung 7.

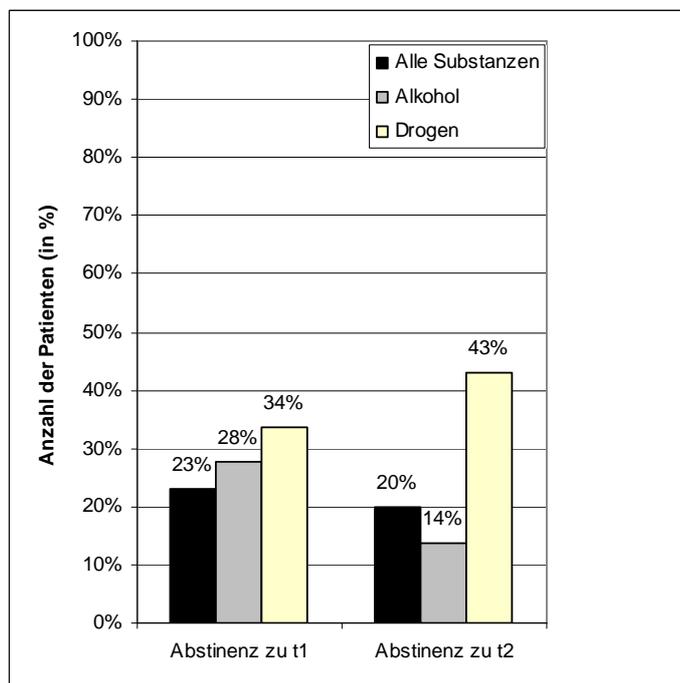


**Abbildung 7.** Prozentualer Anteil der Patienten in der MOVE- und STAR-Bedingung mit persistierender Störung durch Substanzkonsum (SSK), remittierter SSK und Abstinenz zu t1 und t2 (bezogen auf den Gesamtsubstanzkonsum).

In der Gesamtstichprobe hatte mehr als die Hälfte aller Patienten zu t2 eine remittierte SSK ( $N=42/65$ , 65%) und ein Drittel hatte eine persistierende SSK ( $N=23/65$ , 35%).

Insgesamt 20% aller Patienten ( $N=13/65$ ) waren zu t2 abstinent, von denen drei Patienten in einem geschlossenen Klinikbereich behandelt wurden und hier eine Abstinenz in geschützter Umgebung vorlag. Insgesamt fünf Patienten (23%) berichteten, zu t2 kein Alkohol- und/oder Drogenproblem mehr zu haben. Die Mehrheit aller Patienten gab zu t2 weiterhin Cannabis als Problemdroge an ( $N=33/65$ , 51%), neun Patienten Alkohol (14%), fünf Patienten Kokain (8%), zwei Patienten Amphetamine (3%) und ein Patient Opiate (1.5%).

In Abbildung 8 wird ersichtlich, dass eine leichte Verschiebung des Substanzkonsums im Verlauf auftrat. Während sich die Abstinenzrate für Alkohol von 28% ( $N=18/65$ ) zu t1 auf 14% ( $N=9/65$ ) zu t2 halbiert hatte, erhöhte sich die Abstinenzrate für illegale Drogen von 34% ( $N=22/65$ ) zu t1 auf 43% ( $N=28/65$ ) zu t2.



**Abbildung 8.** Häufigkeitsverteilung von Abstinenz für Alkohol und Drogen zu t1 und t2 in der Gesamtstichprobe.

### 2.3.4 Addiction Severity Index Composite Scores (ASI-CS)

Die MOVE-Gruppe zeigte im Vergleich zur STAR-Gruppe eine tendenziell signifikante t0-t2 Verbesserung in dem ASI-CS für den Bereich

Drogengebrauch [ $F(1;14.23)=3.03$ ,  $p=.103$ ]. Ohne signifikante Unterschiede ( $p=.766$ ) zeigten beide Gruppen eine hochsignifikante t0-t2 Verbesserung in dem ASI-CS Alkohol- und Drogengebrauch. Für den ASI-CS Alkoholgebrauch lag nur innerhalb der STAR-Bedingung eine tendenziell signifikante Verbesserung vor [ $t_{(28)}=1.92$ ,  $p=.065$ ], aber nicht in der MOVE-Bedingung [ $t_{(35)}=0.96$ ,  $p=.341$ ].

### 2.3.5 Abstinenzmotivation (RCQ)

Die Interventionsgruppen MOVE und STAR unterschieden sich nicht hinsichtlich des Stadiums der Abstinenzmotivation zu t1 und t2 und hinsichtlich der Veränderung des Motivationsstadiums von Baseline zu t1 und zu t2 ( $p\geq.387$ ). Mehr als die Hälfte aller Patienten befand sich bereits bei Baseline und zu t1 und t2 in dem Motivationsstadium Aktion in Bezug auf die individuelle Problemdroge (siehe Tabelle 15). Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur Veränderung des Motivationsstadiums, dass die Abstinenzmotivation keine stabile statische Größe darstellt. In Hinblick auf die kriteriumsorientierte Validität des RCQ zeigte die Patientengruppe in dem Motivationsstadium Aktion zu t2 eine hochsignifikant niedrigere Konsumfrequenz ( $N=39/65$ ,  $M=5.7$  Tage,  $SD=8.7$  Tage) als die Patientengruppe in den niedrigeren Motivationsstadien ( $N=25/65$ ,  $M=15.7$  Tage,  $SD=12.8$  Tage,  $U=248.50$ ,  $df=65$ ,  $p=.001$ ).

**Tabelle 15.** Stadium der Abstinenzmotivation und Veränderung des Motivationsstadiums (RCQ) in der MOVE- und STAR-Gruppe

Abstinenzmotivation (RCQ, n, %)	Gesamt (N=65)	MOVE (n=36)	STAR (n=29)	$p^a$
Aktion t0	33 (52.4)	19 (55.9)	14 (48.3)	.359
Aktion t1	39 (60.0)	24 (66.7)	15 (51.7)	.472
Aktion t2	38 (58.4)	23 (63.9)	15 (51.7)	.513
Veränderung von t0 zu t1				
Aktion t0 + t1	23 (35.9)	15 (42.9)	8 (27.6)	.562
Aktion von niedrigerem Stadium	10 (15.6)	4 (11.4)	6 (20.7)	
T1 niedrigeres Stadium als zu t0	15 (23.4)	8 (22.9)	7 (24.1)	
In niedrigem Stadium geblieben	16 (25.0)	8 (22.9)	8 (27.6)	
Veränderung von t0 zu t2				
Aktion t0 + t2	20 (30.8)	12 (33.3)	8 (27.6)	.387
Aktion von niedrigerem Stadium	19 (29.2)	11 (30.6)	8 (27.6)	
niedrigeres Stadium als zu t0	14 (21.5)	9 (25.0)	5 (17.2)	
In niedrigem Stadium geblieben	12 (18.5)	4 (11.1)	8 (27.6)	

Anmerkungen: RCQ: Readiness to Change Questionnaire, niedrigeres Stadium: Absichtslosigkeit oder Absichtsbildung.  
<sup>a</sup> Signifikanzniveaus der Gruppenunterschiede aus Chi<sup>2</sup>-Tests.

## 2.4 Funktionelle Outcome-Parameter

### 2.4.1 Subjektive Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der MOVE- und STAR-Bedingung hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit (CSQ-8), der subjektiven Lebensqualität (Q-LES-Q-18) und der subjektiven Befindlichkeit (SWN) bei Interventionsende (t1) und zum Follow-up nach 6 Monaten (t2, siehe Tabelle 16). Für die Outcome-Maße Behandlungszufriedenheit und subjektive Lebensqualität ergab sich ein tendenziell signifikanter ICC von 0.34 zu t2 (siehe Tabelle 16). Das bedeutet, dass die Gruppenzugehörigkeit 34% der Gesamtvarianz in den Outcome-Parametern Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität erklärte.

**Tabelle 16.** Teststatistik der linear gemischten Modelle und ICC für die Outcome-Maße Behandlungszufriedenheit (CSQ-8) und subjektive Lebensqualität (Q-LES-Q-18, SWN) zu t2

	MOVE n=36 n=9 Cluster	STAR n=29 n=7 Cluster	Schätzung des ICC							
	M, SE	M, SE	F	df	p	d	$\sigma^2_{bc}$	$\sigma^2_{wc}$	ICC	P
CSQ-8	2.98 (0.43)	2.91 (0.27)	0.13	14.68	.723	0.12	0.09	0.17	.346	.063 <sup>+</sup>
Q-LES-Q-18	3.94 (0.16)	3.86 (0.18)	0.10	15.19	.750	0.11	0.16	0.30	.347	.065 <sup>+</sup>
SWN	80.13 (2.26)	80.55 (2.52)	0.01	62	.903	-0.03				

*Anmerkungen.* Ergebnisse linear gemischter Modelle adjustiert für Baseline-Werte und dem Cluster als Zufallseffekt. Leerstehende Zellen bedeuten, dass der ICC nicht berechnet werden konnte. M: geschätzter Mittelwert, SE: Standardfehler, df: Freiheitsgrade, ICC: Intraklassenkoeffizient. d: Cohens d standardisierte Mittelwertdifferenz, CSQ-8: Client Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q-18: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients, SWN: Selbstbeurteilungsskala zur Messung der subjektiven Befindlichkeit unter Neuroleptika.

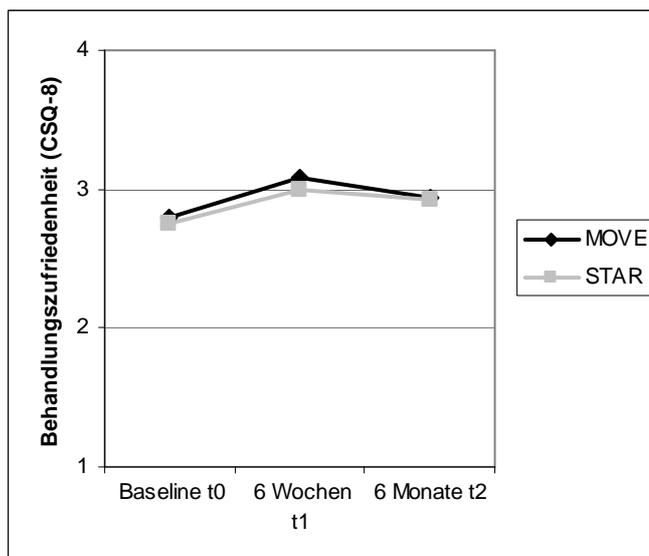
<sup>+</sup>  $p < .1$ .

### **Veränderung der subjektiven Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit im Verlauf**

In beiden Interventionsgruppen und der Gesamtstichprobe zeigte sich eine signifikante Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit (SWN) und der subjektiven Lebensqualität (Q-LES-Q-18) zwischen t0 zu t1 und t0 zu t2, aber nicht zwischen t1 und t2 [SWN:  $F_{ZE}(2;70.02)=3.55$ ,  $p=.034$ ; Q-LES-Q-18:  $F_{ZE}(2;70.75)=50.81$ ,  $p<.001$ ]. Es war kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung oder ein Interaktionseffekt Gruppe x Zeit nachweisbar.

Der Verlauf der Behandlungszufriedenheit (CSQ-8) zeigte in beiden Gruppen eine Auf- und Abbewegung (siehe Abbildung 9). Auch hier war weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung noch ein Interaktionseffekt Gruppe x Zeit nachweisbar. Es war nur ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit nachweisbar [ $F_{ZE} (2;80.10)=3.52, p=.034$ ], wobei sich in der Gesamtstichprobe die Behandlungszufriedenheit zwischen t0 und t1 signifikant verbessert ( $p=.045$ ) und zwischen t1 und t2 signifikant verschlechtert hatte ( $p=.041$ ).

Die Betrachtung der Mittelwertsdifferenzen innerhalb der beiden Interventionsbedingungen ergab nur in der MOVE-Bedingung einen signifikanten Zeiteffekt [ $F_{ZE} (2;63.76)=4.20, p=.019$ ]. Die MOVE-Patienten waren kurzfristig (t1) signifikant zufriedener mit der Behandlung als zur Aufnahme ( $p=.023, d=1.5$ ), aber zwischen t1 und t2 verschlechterte sich die Behandlungszufriedenheit signifikant ( $p=.033$ ).



**Abbildung 9.** Verlauf der Mittelwerte für die Behandlungszufriedenheit (CSQ-8) in der MOVE- und STAR-Bedingung im Verlauf zu t0, t1 und t2.

#### 2.4.2 Funktionsfähigkeit

Ohne signifikante Unterschiede lag in beiden Interventionsbedingungen eine Verbesserung der ASI-CS von t0 zu t2 für die Bereiche Familienbeziehungen und soziale Beziehungen auf statistischem Trendniveau vor. Der ASI-CS für die Bereiche Arbeits- und Unterhaltssituation mit der Unterteilung in ökonomische Situation und Zufriedenheit mit der Arbeitssituation veränderte sich in beiden Bedingungen nur minimal. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der

unveränderten Arbeitssituation in beiden Bedingungen. Für den ASI-CS ökonomische Situation lag nur innerhalb der STAR-Bedingung eine signifikante t0-t2 Verbesserung vor (Wilcoxon-Test  $z=-2.83$ ,  $p=.005$ ), aber nicht in der MOVE-Bedingung (Wilcoxon-Test  $z=-1.46$ ,  $p=.142$ ). Das globale Funktionsniveau (GAF) hatte sich in der MOVE-Bedingung im Vergleich zu der STAR-Bedingung etwas stärker von t0 zu t1 und zu t2 verbessert, jedoch ohne statistische Signifikanz [t2: MOVE: adjustierter Mittelwert=62.27,  $SE=1.87$ ; STAR: adjustierter Mittelwert=58.20,  $SE=1.67$ ,  $F(1;13.30)=2.12$ ,  $p=.168$ ,  $d=0.41$ ]. Nach statistischer Kontrolle des prämorbidem Funktionsniveaus, in dem die Patienten der MOVE-Bedingung tendenziell höhere Werte aufwiesen als die Patienten in der STAR-Bedingung, verlor der Effekt seine statistische und klinische Relevanz [ $F(1;13.94)=0.89$ ,  $p=.359$ ]. In der Gesamtstichprobe und beiden Interventionsgruppen hatte sich das Funktionsniveau von t0 zu t1 und von t0 zu t2, aber nicht mehr von t1 zu t2 ( $p\leq.216$ ) hochsignifikant verbessert [ $F_{ZE}(2;67.61)=71.58$ ,  $p<.001$ ]. Es war kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung [ $F_{TB}(2;13.69)=2.60$ ,  $p=.130$ ] oder ein Interaktionseffekt Gruppe x Zeit nachweisbar [ $F_{IN}(2;67.61)=1.73$ ,  $p=.185$ ]. Ohne signifikante Gruppenunterschiede ( $p\geq.418$ ) waren zu t1 und t2 unverändert etwa 50% aller Patienten in funktionaler Remission (GAF-Wert  $\geq 60$ , t1:  $N=34/65$ , 52%; t2:  $N=36/65$ , 55%), etwa dreiviertel der Patienten konnten ein unabhängiges Leben führen (MLCI, t1:  $n=53/65$ , 81.5%; t2:  $n=46/65$ , 70.7%) und 39% waren arbeitsfähig (MVSI, t1 und t2:  $n=25/65$ , 39%).

## 2.5 Psychopathologie

Insgesamt zeigte die MOVE- im Vergleich zur STAR-Gruppe in fast allen klinischen Therapieerfolgsparametern eine stärkere Verbesserung am Ende der Therapiephase (t1), die sich teilweise auch noch zum Follow-up nach 6 Monaten fand (Ausnahme CGI-Skala, siehe Tabelle 17). Die Gruppenunterschiede lagen im statistischen Trendniveau und es ergaben sich kleine bis mittlere Effektstärken.

Der ICC für die klinischen Outcome-Maße lag zwischen maximal 0.22 ( $p=.193$ ) und minimal 0.06 ( $p=.597$ ) für die schizophrene Gesamtsymptomatik zu t1 bzw. t2 (siehe Anhang 4).

**Tabelle 17.** Teststatistik der linear gemischten Modelle für die klinischen Parameter zu t1 und t2

	MOVE n=36, n=9 Cluster M, SE	STAR n=29 n=7 Cluster M, SE	Diff (95% KI)	SE	F	df	p	d
<b>Therapieende (t1)</b>								
Positivsymptome	12.64 (0.63)	14.52 (0.74)	-1.88 (-3.91, 0.15)	0.95	3.87	15.04	.068 <sup>+</sup>	0.45
Negativsymptome	13.63 (0.77)	14.82 (0.87)	-1.18 (-3.72, 1.34)	1.17	1.20	12.94	.329	0.11
Gesamtscore	55.85 (2.29)	63.80 (2.57)	-7.95 (-15.41, -0.49)	3.45	5.30	13.00	.038 <sup>*</sup>	0.61
CDSS	4.50 (0.87)	5.08 (0.98)	-0.57 (-3.42, 2.26)	1.32	0.19	13.83	.669	0.04
<b>6-Monate (t2)</b>								
Positivsymptome	13.13 (0.78)	14.89 (0.87)	-1.75 (-4.39, 0.87)	1.22	2.05	13.87	.174	0.44
Negativsymptome	14.55 (1.03)	16.81 (1.15)	-2.25 (-4.93, 0.42)	1.23	3.32	12.72	.092 <sup>+</sup>	0.52
Gesamtscore	59.36 (2.51)	66.59 (2.81)	-7.22 (-15.44, 0.98)	3.77	3.65	12.21	.080 <sup>+</sup>	0.52
CGI	3.93 (0.13)	3.98 (0.15)	-0.05 (-0.50, 0.39)	0.20	0.07	13.68	.794	0.06
CDSS	4.36 (0.60)	5.92 (0.67)	-1.55 (-3.36, 0.25)	0.90	2.95	62	.091 <sup>+</sup>	0.42
ASI-CS- PSY	0.31 (0.03)	0.41 (0.03)	-0.09 (-0.20, 0.01)	0.05	3.33	14.40	.089 <sup>+</sup>	0.44

*Anmerkungen.* Ergebnisse linear gemischter Modelle adjustiert für Baseline-Werte und Cluster. M: geschätzter Mittelwert, Diff: Mittelwertdifferenz (MOVE – STAR), SE: Standardfehler der Mittelwertdifferenz, df: Freiheitsgrade, KI: Konfidenzintervall, d: Standardisierte Mittelwertdifferenz. PANSS: Positive and Negative Syndroms Scale, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenics, CGI: Clinical Global Impression Scale, ASI-CS-PSY: Addiction Severity Index Composite Score für den Bereich Psychischer Status.  
\* p < .05, + p < .1.

### **Schizophrene Positiv-, Negativ- und Gesamtsymptomatik (PANSS)**

Die MOVE-Gruppe hatte im Vergleich zur STAR-Gruppe zu t1 tendenziell weniger Positivsymptomatik ( $p=.068$ ) und signifikant weniger Gesamtsymptomatik ( $p=.038$ ) und zu t2 waren eine geringere Ausprägung der Negativsymptomatik ( $p=.092$ ) und Gesamtsymptomatik ( $p=.092$ ) als statistischer Trend nachweisbar. In der clusteradjustierten zweifaktoriellen Analyse mit Messwiederholung war für keine der Outcome-Variablen Positiv-, Negativ- und Gesamtsymptomatik ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung ( $F_{TB}$ :  $p \geq .135$ ) oder ein Interaktionseffekt nachweisbar ( $F_{IN}$ :  $p \geq .115$ ). Für alle Outcome-Variablen lag nur ein hochsignifikanter Zeiteffekt vor ( $F_{ZE}$ :  $p < .001$ ). In beiden Gruppen war eine hochsignifikante Verbesserung der Positiv-, Negativ- und Gesamtsymptomatik zwischen t0 und t1 und eine leichte Verschlechterung zwischen t1 zu t2 zu beobachten.

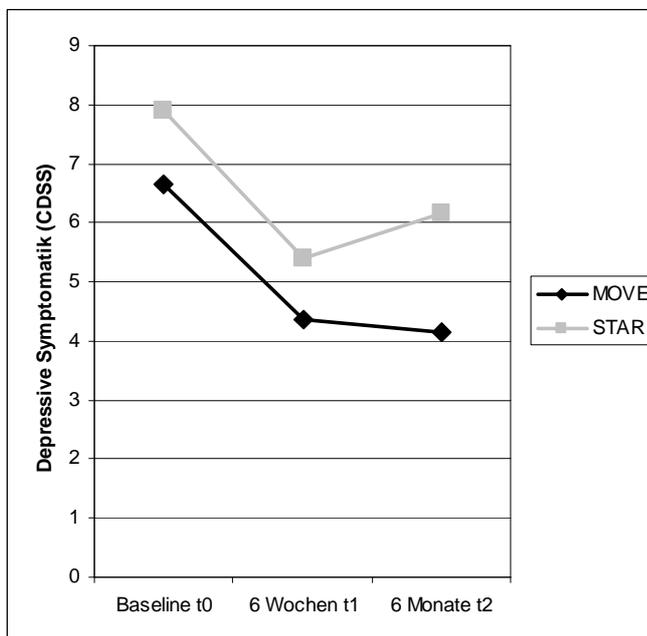
### **Allgemeiner Schweregrad der Erkrankung (CGI)**

Der CGI zeigte in beiden Bedingungen einen ähnlichen Verlauf. Es lag weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Treatmentbedingung [ $F_{TB}$  (1, 12.829)=0.13,  $p=.911$ ], noch ein signifikanter Interaktionseffekt vor [ $F_{IN}$  (2, 80.630)=0.386,  $p=.681$ ]. Es gab nur einen sehr signifikanten Zeiteffekt [ $F_{ZE}$  (1,

80.63)=28.01,  $p<.001$ ] mit einer signifikanten Verbesserung zwischen t0 und t1 und t0 zu t2 und keiner weiteren Verbesserung mehr zwischen t1 zu t2 ( $p=.406$ ).

### **Depressive Symptomatik (CDSS)**

Die MOVE-Gruppe hatte im Vergleich zur STAR-Gruppe zu t2 tendenziell weniger depressive Symptomatik ( $p=.091$ , siehe Abbildung 10). Dieser Unterschied erreichte in der Per-Protokoll-Analyse das 5% Signifikanzniveau [ $F(1;43)=4.10$ ,  $p=.049$ ]. Gleichzeitig lag in der MOVE-Gruppe im Vergleich zur STAR-Gruppe zu t2 seltener eine klinisch relevante depressive Symptomatik vor [MOVE:  $n=8/36$ , STAR:  $n=13/29$ ;  $\chi^2(1)=3.75$ ,  $p=.053$ ]. In beiden Gruppen und der Gesamtstichprobe verbesserte sich die depressive Symptomatik signifikant zwischen t0 und t1 und t0 und t2, aber nicht mehr zwischen t1 zu t2 [ $F_{ZE}(1, 79.24)=8.55$ ,  $p<.001$ ]. Es war kein signifikanter Treatment- [ $F_{TB}(1, 12.43)=2.41$ ,  $p=.145$ ] oder Interaktionseffekt nachweisbar [ $F_{IN}(2, 79.24)=0.42$ ,  $p=.655$ ].



**Abbildung 10.** Verlauf der Mittelwerte der depressiven Symptomatik (CDSS). Die MOVE-Gruppe hatte im Vergleich zur STAR-Gruppe tendenziell weniger depressive Symptomatik zu t2.

## **2.6 Unterschiede zwischen den Therapie-Teilnehmern versus Therapie-Abbrechern bezüglich des Outcomes zu t2**

Die Therapie-Abbrecher ( $n=19/65$ ) versus Therapie-Teilnehmer ( $n=46/65$ ) hatten zu t2 eine hochsignifikant schlechtere Behandlungs-Compliance [SES,  $t_{(25.6)}=3.97$ ,  $p=.001$ ] und der Unterschied war auch nach Adjustierung der bereits bei Baseline schlechteren Behandlungs-Compliance in der Gruppe der Therapie-Abbrecher nachweisbar [Kovarianzanalyse,  $F(2;65)=17.72$ ,  $p\leq.001$ , Partielles Eta-Quadrat=.364]. Die Therapie-Abbrecher hatten eine signifikant schlechtere Medikamenten-Compliance [ $\chi^2(2)=8.64$ ,  $p=.013$ ], sie waren hochsignifikant unzufriedener mit der Behandlung [CSQ-8,  $t_{(63)}=-3.14$ ,  $p=.003$ ] und sie hatten häufiger die Gesamtbehandlung abgebrochen [ $\chi^2(1)=9.35$ ,  $p=.002$ ]. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der klinischen, funktionellen und substanzbezogenen Outcome-Parameter.

## **3. Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und dem klinischen und funktionellen Outcome zu t2**

### Fragestellung 3:

Im Folgenden werden die Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK hinsichtlich des Outcomes zu t2 berichtet, da diese den Ergebnissen der mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse bzw. dem H-Test nach Kruskal und Wallis durchgeführten Vergleiche zwischen der Gruppe mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK versus Abstinenz entsprachen.

Die Gruppen mit persistierender SSK ( $n=23/65$ ) versus remittierter SSK ( $n=32/65$ ) unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der verschiedenen klinischen und funktionellen Outcome-Parameter, der subjektiven Lebensqualität, der Abstinenzmotivation, der Anzahl stationärer Aufnahmen und der Medikamenten-Compliance während des Studienzeitraums.

Entgegen der Erwartung hatte die Gruppe mit persistierender SSK versus remittierter SSK eine nicht-signifikante nur minimal stärkere Positivsymptomatik [ $t_{(63)}=0.37$ ,  $p=.708$ ] und erwartungskonform hatte sie signifikant häufiger die Gesamtbehandlung abgebrochen [ $n=5/23$ ,  $\chi^2(1)=6,64$ ,  $p=.010$ ] und eine tendenziell schlechtere Behandlungsanbindung [SES,  $t_{(33.5)}=1.74$ ,  $p=.090$ ].

Die univariate Varianzanalyse für die SES war signifikant [ $F(2;65)=4.73$ ,  $p=.012$ ] und die Einzelgruppenvergleiche im post-hoc Scheffe-Test ergaben folgende Resultate: Persistierend > Remittiert,  $p=.605$ ; Persistierend > Abstinenz  $p=.013$ ; Remittiert > Abstinenz;  $p=.074$ .

Die zur Untersuchung eines möglichen Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs eingesetzten bivariaten Korrelationsberechnungen bestätigen einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tage mit Gesamtsubstanzkonsum und der SES-Skala ( $\rho=.403$ ,  $p<.001$ ). Der positive Zusammenhang zwischen der Konsumfrequenz mit der Positivsymptomatik verfehlte auch hier das Signifikanzniveau ( $\rho=.179$ ,  $p=.154$ ). Die Analysen für den Konsum illegaler Drogen und Cannabis ergaben ähnliche Ergebnisse.

#### **4. Prädiktoren für eine Persistenz der Störung durch Substanzkonsum zu t2**

##### Fragestellung 4:

In dieser Fragestellung sollte untersucht werden, inwieweit der Verlauf der Sucht aus Patientenmerkmalen vorhergesagt werden kann.

Die univariaten Vergleiche zwischen der Gruppe mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK hinsichtlich der *Soziodemographie* ergaben, dass die Patientengruppe mit persistierender SSK tendenziell älter war (siehe Tabelle 18). Keine Gruppenunterschiede gab es hinsichtlich der allgemeinen krankheitsbezogenen Daten (u.a. traumatische Erfahrungen, forensische Vorgeschichte, Aufnahmezustand).

Insgesamt betrachtet zeigte die Gruppe mit persistierender SSK bei Baseline einen nicht-signifikanten etwas geringeren Schweregrad in der *klinischen Symptomatik* (u.a. PANSS, CDSS, CGI) und ein höheres *Funktionsniveau* (u.a. prämorbid GAF, GAF, Arbeitsstatus, ASI-CS), aber eine tendenziell schlechtere Lebensqualität in der SWN-Skala [ $t_{(50)}=-1,79$ ,  $p=.079$ ].

Im Bereich der *substanzbezogenen Variablen* hatte die Gruppe mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK signifikant häufiger einen Kokainmissbrauch/-abhängigkeit, eine tendenziell längere Dauer der unbehandelten Suchtstörung, einen signifikant höheren Schweregrad des Drogenproblems in dem Interviewer-Rating des ASI und eine geringere familiäre Belastung mit Suchterkrankungen.

Es gab keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung *nicht substanzbezogener komorbider Störungen* und Persönlichkeitsstörungen.

Die Gruppe mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK hatte seltener die Diagnose einer Schizophrenie und eine signifikant längere Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI), was sich durch eine signifikant längere Prodromalphase, aber nicht eine längere DUP erklärt.

Im Bereich sozialer und umweltbezogener Faktoren fanden sich Gruppenunterschiede im Trendbereich hinsichtlich der Kontaktnähe zu substanzkonsumierenden Peers. Patienten mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK lebten häufiger mit Alkohol- und/oder drogenkonsumierenden Personen zusammen und verbrachten mit diesen den größten Teil ihrer Freizeit.

**Tabelle 18.** Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit persistierender ( $n=23/65$ ) und remittierter SSK ( $n=42/65$ ) bezüglich demografischer und klinischer Baseline-Parameter

	Persistierende SSK $n=23$	Remittierte SSK $n=42$	$p$
<b>Soziodemographie</b>			
Männliches Geschlecht ( $n, \%$ )	21 (91.3)	38 (90.5)	.912
Ledig ( $n, \%$ )	18 (78.3)	36 (85.7)	.653
Alter ( $M, SD$ )	26.00 (4.76)	23.86 (4.54)	$t_{(63)}=1.78, p=.079^+$
Schulbildung	10.09 (1.56)	9.98 (1.66)	.794
<b>Substanzbezogene Faktoren</b>			
Gesamtsubstanzkonsum (letzte 30 Tage)	20.73 (10.94)	23.58 (9.53)	.391
Alter Risikokonsum illegale Drogen	16.48 (2.74)	15.85 (2.92)	.441
Alter Risikokonsum Alkohol ( $M, SD$ )	16.52 (1.32)	17.39 (2.95)	.223
Dauer der Suchtstörung (in Jahren)	8.18 (4.86)	5.90 (3.08)	$t_{(44)}=1.92, p=.060^+$
Kokainmissbrauch/-abhängigkeit ( $n, \%$ )	5 (21.7)	1 (2.4)	$\chi^2(1)=6.64, p=.010^{**}$
Positive Familienanamnese Sucht ( $n, \%$ )	6 (26.1)	23 (54.8)	$\chi^2(1)=4.95, p=.026^*$
<b>Charakteristika der Psychose</b>			
Schizophrenie ( $n, \%$ )	13 (56.5)	33 (78.6)	$\chi^2(1)=3.49, p=.062^+$
Alter Beginn DUP ( $M, SD$ )	21.13 (5.69)	19.61 (3.31)	.234
Alter Beginn DUI ( $M, SD$ )	17.16 (4.73)	17.29 (4.03)	.916
Dauer der Prodromalphase in Monaten ( $Md, Quartile$ )	52.17 (31.16-71.16)	28.21 (13.03-47.26)	$U=240.00, df=58, p=.016^*$
DUP (in Monaten, $Md, Quartile$ )	6.92 (2.49- 47.25)	11.30 (3.43-35.66)	.956
DUI (in Monaten, $Md, Quartile$ )	71.39 (39.14-130.46)	39.21 (24.46-71.70)	$t_{(50)}=2.08, p=.042^*$
<b>Umweltbezogene Faktoren (ASI)</b>			
Wohnen mit Personen mit Alkoholproblem ( $n, \%$ )	8 (34.8)	7 (16.7)	$\chi^2(1)=2.74, p=.097^+$
Wohnen mit Personen mit Drogenproblem ( $n, \%$ )	10 (43.5)	10 (23.8)	$\chi^2(1)=2.66, p=.100^+$
Freizeit mit Freunden/Familie mit Alkohol- und/oder Drogenproblemen ( $n, \%$ )	11 (47.8)	10 (23.8)	$\chi^2(1)=3.92, p=.048^*$

*Anmerkungen.* Bei normalverteilten Daten wurde der t-Test, bei nicht normalverteilten, ordinal- oder nominalskalierten Daten wurde der U-Test und der Chi<sup>2</sup>-Test angewandt. DUP: Dauer der unbehandelten Psychose; DUI: Dauer der unbehandelten Krankheit; ASI: Addiction Severity Index  
\*  $p < .05$ , \*  $p < .1$ .

In einem zweiten Schritt wurden eine explorative multivariate logistische Regression zur Vorhersage der Remission der Suchtstörung zu t2 mit den in den univariaten Gruppenvergleichen generierten möglichen Prädiktorvariablen durchgeführt. Es wurden die folgenden kategorialen und metrischen Prädiktoren gleichzeitig in das Regressionsmodell aufgenommen: Alter, Dauer der Sucht, Kokainmissbrauch/-abhängigkeit (Referenzkategorie: kein Kokainmissbrauch/-abhängigkeit), keine familiäre Suchterkrankung (Referenzkategorie: familiäre Suchterkrankung), andere Diagnose als Schizophrenie (Referenzkategorie: Schizophrenie), Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) und Freizeitgestaltung mit Drogen und/oder Alkohol konsumierenden Personen (Referenzkategorie: nein). Es gelang eine Varianzaufklärung von 45.3% [ $\chi^2(7)=26.00$ ,  $p=.001$ ]. Die isolierte Betrachtung der Odds ratios (OR) und Vertrauensintervalle der einzelnen Prädiktoren zeigt, dass eine längere DUI (OR: 0.98, 95% KI: 0.97 - 0.99,  $p=.034$ ), keine familiäre Suchterkrankung (OR: 0.17, 95% KI: 0.04 - 0.72,  $p=.016$ ) und ein Kokainmissbrauch/-abhängigkeit (OR: 0.04, 95% KI: 0.03 - 0.66,  $p=.044$ ) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine persistierende SSK zu t2 assoziiert waren (siehe Anhang 5). Insgesamt waren die Effektkoeffizienten der einzelnen Prädiktoren jedoch klein und das Gesamtmodell nicht schlüssig zu interpretieren. Da durch das statistische Auswahlverfahren nicht sichergestellt war, dass das beste Modell resultiert, wurde eine Modelloptimierung durch die Hinzunahme/Entfernung möglicher prognostisch relevanter Variablen vorgenommen. Dieses gelang nicht. Aufgrund der inhaltlichen und methodischen Grenzen werden ausschließlich die Ergebnisse der univariaten Vergleiche diskutiert.

## **5. Zusammenhang zwischen dem Beginn des Substanzkonsums und dem ersten Auftreten psychotischer Symptome**

### Fragestellung 5: Abfolge des Beginns des Alkohol- und Substanzmissbrauchs und dem ersten Auftreten psychotischer Symptome

Zusammengenommen hatte bei 90% der Patienten ( $N=62/65$ ) der Substanzmissbrauch, der in 90% der Fälle Cannabismissbrauch war, im Durchschnitt 5.9 Jahre vor Beginn des ersten *positiv* psychotischen Symptome begonnen ( $SD=3.5$  Jahre, Range=0.7 - 17 Jahre,  $Md=5.6$  Jahre, Quartile=3.4-7.4 Jahre).

Davon hatte sich bei 63% der Patienten der Substanzmissbrauch bereits in der *prämorbid* Phase im Durchschnitt 3.95 Jahre ( $SD=3.4$  Jahre, Range=2 Wochen - 14.8 Jahre) vor Beginn der *prodromalen* Symptomatik entwickelt (siehe Tabelle 19). Nur bei einem Patienten fielen der Beginn des Substanzmissbrauchs und der Beginn der Prodromalphase in denselben Monat.

Bei 27% der Patienten trat der Substanzmissbrauch nach Beginn der Prodromalphase im Durchschnitt 6.3 Monate ( $SD=3$  Jahre, Range=6 Monate – 4.8 Jahre) vor Beginn der positiven psychotischen Symptomatik auf.

Bei einer Minderheit von etwa 10% der Patienten trat der Substanzmissbrauch erst nach dem Erkrankungsbeginn der Psychose mit Positivsymptomatik auf.

Tabelle 19 zeigt dieselbe Form der Analyse für die zeitliche Abfolge des Alkoholmissbrauchs ( $N=52$ ) und der schizophrenen Erkrankung mit ähnlichen Ergebnissen. Danach konsumierten 64% der Patienten Alkohol missbräuchlich bereits in der *prämorbid* Phase, wobei die durchschnittliche Dauer des Alkoholmissbrauchs vor Beginn der prodromalen Symptomatik mit 3.5 Jahren ( $SD=3.2$  Jahre, Range=2 Wochen - 13.6 Jahre) kürzer ist im Vergleich zur Dauer der Missbrauchs illegaler Substanzen.

**Tabelle 19.** Zeitliche Beziehung zwischen dem Beginn des riskanten Konsums von Alkohol und illegalen Substanzen und dem ersten Auftreten psychotischer Symptome

Phasen des Frühverlaufs der schizophrenen Psychose	Beginn des Risikokonsums <sup>a</sup>	
	Illegale Substanzen <sup>b</sup> ( $N=62$ ) Früher als ( $n, \%$ )	Alkohol ( $N=52$ ) Früher als ( $n, \%$ )
Prämorbid	39 (62.9)	33 (63.5)
In Prodromalphase vor erstem psychotischen Symptom	17 (27.4)	11 (16.9)
In Psychose vor Erstbehandlung	4 (6.5)	5 (7.7)
Nach Erstbehandlung	2 (3.2)	3 (4.6)

*Anmerkungen:* <sup>a</sup> Riskanter Substanzkonsum wurde gemäß dem Addiction Severity Index (McLellan et al., 1992) operationalisiert als mindestens dreimaliger Konsum pro Woche oder übermäßiger Konsum an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen in der Woche über mindestens 6 Monate. <sup>b</sup> Cannabis  $n=56$  (86.2%), Kokain  $n=3$  (4.6%), zeitgleich Cannabis und Alkohol  $n=1$  (1.5%), zeitgleich Cannabis und Amphetamine  $n=1$  (1.5%)

### Fragestellungen 6a: Zusammenhang zwischen dem Einstiegsalter in den riskanten Substanzkonsums und dem Alter bei erstem Auftreten psychotischer Symptome

Die Ergebnisse in Fragestellung 5 zeigen, dass der Beginn des Substanzmissbrauchs in keinem direkten zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn psychotischer Symptome stand und es war keine Akkumulation psychotischer Episoden nach dem Substanzmissbrauch zu beobachten.

Erwartungsgemäß ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen dem Alter bei Beginn der ersten positiv psychotischen Symptome und dem Alter bei *Erstkonsum* von Cannabis ( $\rho=.480$ ,  $p<.001$ ), Amphetaminen ( $\rho=.336$ ,  $p=.045$ ) und Kokain ( $\rho=.381$ ,  $p=.017$ ), aber nicht Alkohol (siehe Tabelle 20). Die Korrelation zwischen dem Alter bei Beginn erster psychotischer Symptome und dem Alter bei *Risikokonsum* von Cannabis blieb signifikant ( $\rho=.411$ ,  $p<.001$ ), während der korrelative Zusammenhang mit dem Alter bei Risikokonsum von Amphetaminen und Kokain an statistischer Signifikanz verlor.

Die Korrelationen zwischen dem Alter bei Ausbruch der Krankheit und dem Alter bei *Erstkonsum* und *Risikokonsum* illegaler Substanzen erreichten alle tendenziell das statistische Signifikanzniveau (Ausnahme riskanter Kokainkonsum und Alkoholkonsum) mit höheren Effektstärken als für das Alter bei Beginn erster psychotischer Symptome. Die höchste Korrelation bestand zwischen dem Alter bei Ausbruch der Krankheit mit dem Alter bei Beginn des riskanten Cannabiskonsums ( $\rho=.533$ ,  $p<.001$ ).

### Fragestellung 6b:

Es fanden sich nicht-signifikante negative Korrelationen zwischen dem Alter bei Erstkonsum und Risikokonsum von Cannabis, Amphetaminen und Halluzinogenen mit der DUI und der DUP (siehe Tabelle 20). Eine Ausnahme ist der signifikante Zusammenhang zwischen dem Alter bei Risikokonsum von Kokain und der DUP ( $\rho=-.494$ ,  $p=.037$ ).

**Tabelle 20.** Korrelationen zwischen dem Erstkonsumalter (EK) und Risikokonsumalter (RK) illegaler Substanzen mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn und dem Alter bei Beginn erster psychotischer Symptome

Alter bei Beginn	Spearman-Rho-Korrelationen			
	Alter bei Erkrankungsbeginn	Alter bei Beginn der Psychose	DUP	DUI
EK Cannabis (N=60)	.408**, $p=.010$	.480***, $p<.001$	-.088, $p=.505$	.036, $p=.786$
RK Cannabis (N=60)	.533***, $p<.001$	.411***, $p<.001$	-.078, $p=.559$	.048, $p=.718$
EK Amphetamine (N=36)	.369*, $p=.083$	.336*, $p=.045$	-.128, $p=.457$	.048, $p=.780$
RK Amphetamine (N=19)		.372, $p=.117$	-.192, $p=.431$	.088, $p=.720$
EK Kokain (N=39)	.476*, $p=.014$	.381*, $p=.017$	-.232, $p=.155$	-.242, $p=.138$
RK Kokain (N=20)		.205, $p=.414$	-.494*, $p=.037$	-.267, $p=.284$
EK Halluzinogene (N=26)	.453*, $p=.059$	.237, $p=.243$	-.087, $p=.674$	.075, $p=.715$

*Anmerkungen.* Analysiert wurden Patienten mit einem Konsumbeginn vor Erkrankungsbeginn der Psychose. Es wurden nur Analysen mit einer Fallzahl  $N>15$  durchgeführt. In 11% der Fälle begann die Erkrankung mit positiven Symptomen. DUP: Dauer der unbehandelten Psychose; DUI: Dauer der unbehandelten Krankheit.  
 \*\*\* $p<.001$ , \*\*  $p<.01$ , \*  $p<.05$ , +  $p<.1$ .



## **IV. DISKUSSION**

### ***Ziele der Arbeit***

Der Fokus dieser Arbeit lag in der Untersuchung der Effektivität motivationaler Verhaltenstherapie (MOVE) im Vergleich zu einer supportiven Suchttherapie (STAR) bei adoleszenten Patienten mit einer Psychose und einer komorbiden Suchtstörung in einem cluster-randomisierten Studiendesign mit Prä-Posttest-Messungen und einer Katamneseuntersuchung nach 6 Monaten.

In den explorativen Nebenfragestellungen sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und den Outcome-Parametern zu t2 besteht und mögliche Prädiktoren für eine Persistenz des Substanzkonsums eruiert werden. Anhand sequenz- und korrelationsgestützter Analysen zwischen dem Beginn des Substanzmissbrauchs und dem Erkrankungsbeginn der Psychose sollte die Plausibilität der im theoretischen Teil dargelegten Erklärungsansätze untersucht werden.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werden im Folgenden zusammengefasst und vor dem Hintergrund anderer Forschungsergebnisse interpretiert und diskutiert. Dabei soll auch auf inhaltliche Grenzen und methodische Mängel eingegangen werden. Abschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine mögliche Berücksichtigung in zukünftigen Präventions- und Interventionsmaßnahmen reflektiert und ein Ausblick für zukünftige Forschung gegeben.

### **1. Charakteristika der Stichprobe im Vergleich mit anderen Studien mit Doppeldiagnosepatienten**

Es ist gelungen, 67 Patienten mit der Doppeldiagnose Psychose und Sucht einzuschließen und es wurden 65 Patienten analysiert. Die soziodemografischen und klinischen Merkmale der untersuchten Stichprobe sind konsistent mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien (Baker et al., 2006; Duke et al., 2001; Hides et al., 2006; Kavanagh, Waghorn et al., 2004) und ähneln dem in der Literatur skizzierten Bild der „jungen neuen Chronischen“ (Gouzoulis-Mayfrank, 2007; Phillips & Johnson, 2001). Auch wenn man den Begriff nicht sehr schätzt,

verdeutlicht er die Erkrankungsschwere und die therapeutische Herausforderung durch diese Patientengruppe.

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Baker et al., 2006; Kavanagh, Waghorn et al., 2004; Martino et al., 2006) war die Stichprobe durchschnittlich etwa 25 Jahre alt, vorwiegend männlich (90%), ledig (83%), ohne Berufsausbildung (86%) und arbeitslos (50%). Insgesamt dreiviertel der Patienten (77%) hatten eine familiäre Belastung mit psychiatrischen Erkrankungen, davon hatten 23% einen Familienangehörigen ersten Grades mit einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis und 28% mit einer substanzbezogenen Störung.

Bei 60% aller Patienten lag eine schwere traumatische Erfahrung in Form von sexueller und/oder körperlicher Misshandlung vor. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass traumatische Erlebnisse in der Kindheit einerseits einen Risikofaktor für einen Substanzmissbrauch darstellen (Deas, 2006; Kessler, Davis, & Kendler, 1997) und gleichzeitig werden traumatische Erlebnisse als ein möglicher gemeinsamer (sozial-) ätiologischer Faktor für die Komorbidität Psychose und Sucht diskutiert (Bebbington et al., 2004; Houston et al., 2008). Andererseits erhöht der Substanzmissbrauch das Risiko einer (Re-)Viktimisierung (Goodman et al., 1997). Da der Zeitpunkt der traumatischen Erlebnisse nicht erfasst wurde, bleibt offen, inwieweit diese eine Ursache oder einen Effekt der Suchtstörung darstellen. Dies verdeutlicht einen wichtigen allgemeinen Aspekt in der Untersuchung von Risikofaktoren für Substanzmissbrauch, schizophrenen Psychosen und der Komorbidität, nämlich den zeitlichen und direktiven Zusammenhang, in welchem diese Faktoren wirken. Einige Faktoren wirken ausschließlich in eine Richtung, während sich andere reziprok darstellen.

Insgesamt 29% aller Patienten hatten Suizidversuche unternommen. Diese Rate ist deutlich höher im Vergleich zu etwa 10% bei nicht komorbiden schizophrenen Patienten (Gut-Fayand et al., 2001; Meltzer, 1999; Verdoux et al., 1999). Bei einem Patienten kam es nach Studienabschluss zu einem vollendeten Suizid.

Die Komorbiditätsrate für eine weitere nicht substanzbezogene komorbide Achse I- und/oder Achse II-psychische Störung nach DSM-IV von 63% ist konsistent mit den Resultaten anderer Studien mit erkrankten psychotischen

Patienten (Farrelly et al., 2007; Lambert et al., 2005) und Studien mit DD-Patienten (Mueser et al., 2006), so dass in der Literatur hier von den sogenannten Triple-Diagnose Patienten gesprochen wird (Putkonen, Kotilainen, Joyal, & Tiihonen, 2004).

In Übereinstimmung mit der Literatur (Soyka, 2000) hatte fast die Hälfte der Stichprobe eine forensische Vorgeschichte und bei 17% wurde eine antisoziale Persönlichkeitsstörung (APS) diagnostiziert. Ähnlich wie für den Risikofaktor Traumata ist die Bedeutung der APS als ein gemeinsamer ätiologischer Faktor für die Komorbidität Psychose und Sucht nicht gesichert. Der Substanzkonsum und daraus resultierende sozioökonomische Konsequenzen können Verhaltensweisen und Symptome bahnen, die den Kriterien der APS sehr ähneln und nur schwierig von diesen zu unterscheiden sind (Mueser et al., 1998). In diesem Fall wäre die antisoziale Persönlichkeitsstörung kein Risikofaktor, sondern ein zusätzliches Phänomen oder ein Nebeneffekt der komorbiden Störung.

Bei der Mehrheit der Stichprobe handelte es sich um die Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei 17.5 Jahren, das Alter bei Beginn der psychotischen Symptome bei 20.4 Jahren und das Alter bei Beginn einer adäquaten biologischen und psychosozialen Erstbehandlung bei 22.5 Jahren.

Die Behandlungsverzögerung von durchschnittlich 3.1 Jahren für die Dauer der unbehandelten Prodromalphase und von 5.4 Jahren für die Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) stimmt mit anderen deutschen (Fuchs & Steinert, 2004; Hambrecht & Häfner, 1996; Köhn et al., 2004) und internationalen Studien mit schizophrenen Ersterkrankten ohne etablierte Früherkennungszentren und langjährige Aufklärungskampagnen in der Bevölkerung überein (Marshall et al., 2005; Menezes, 2006; Norman, 2001). Die Unterschiede in den Studiendesigns, Erhebungsmethoden und statistischen Maße (Median oder Mittelwert) für die DUP und DUI machen einen Vergleich schwierig. Auffällig in der vorliegenden DD-Stichprobe ist, dass die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) von durchschnittlich 2 Jahren (Median: 9.4 Monate) sowohl im Mittelwert als auch im Median deutlich länger im Vergleich zu anderen deutschen Studien mit ersterkrankten psychotischen Patienten ist (Fuchs & Steinert, 2004; Köhn et al., 2004). Auch im Vergleich zu einer im

Jahre 2005 am UKE konsekutiv rekrutierten Ersterkranktenstichprobe ( $N=52$ ,  $M=20.7$  Jahre, Range 14-30 Jahre) und demselben Erhebungsinstrument sind die in der vorliegenden Stichprobe ermittelten Werte der DUP und DUI im Mittelwert und im Medianwert fast doppelt so lang (Meister, 2007).

Für eine frühere Erkennung und Behandlung von DD-Patienten sind Kenntnisse über die Inanspruchnahme professioneller Hilfe, Einweisungswege und Ursachen für Verzögerungen auf dem Weg in die erste Behandlung von Interesse. Eine längere Behandlungsverzögerung bei DD-Patienten im Vergleich zu Schizophrenen ohne komorbide Sucht wird u.a. damit erklärt, dass die Betroffenen, Freunde und Angehörige, oder auch Professionelle die psychischen und Verhaltensstörungen auf den Substanzkonsum zurückführen (Barnes et al., 2006; Norman & Malla, 2002). Die schizophrene Symptomatik könnte durch den Substanzkonsum oder andere komorbide psychische Störungen überdeckt werden. Differentialdiagnostische Abgrenzungsprobleme ergeben sich aus der Überschneidung zwischen dem Symptomkomplex der schizophrenen Prodromalsymptomatik und Negativsymptomatik und dem cannabisinduzierten amotivationalen Syndrom (ICD-10: F12.72 und F12.74). Die Existenz des bisher nur unklar definierten amotivationalen Syndroms ist umstritten und in ihrer Symptomatik nicht eindeutig klar von den Effekten einer anhaltenden Cannabisintoxikation oder anhedonistischen Symptomen depressiver Störungen zu unterscheiden (Bonnet et al., 2004).

Anders als in Studien mit erwachsenen chronisch erkrankten schizophrenen Patienten (Westermeyer, 2006) war in der vorliegenden Stichprobe die Lebenszeit- und Punkt-Prävalenz für eine substanzbezogene Störung fast gleich hoch. Gründe dafür sind der alterskorrelierte Verlauf des Substanzkonsums mit einer Hauptinzidenzphase zwischen 13 und 21 Jahren (Westermeyer, 2006).

In Übereinstimmung mit anderen internationalen und deutschen Studien mit jungen DD-Patienten (Baker et al., 2006; Barnett et al., 2007; Hambrecht & Häfner, 1996; Lambert et al., 2005) dominierten eine substanzbezogene Störung durch Cannabis mit 77%, Alkohol mit 59%, Cannabis und Alkohol mit 39% und polytoxikomane Konsummuster mit 33%. Die Prävalenz für eine substanzbezogene Störung durch Amphetamine lag bei 8% und für Kokain bei

12%, während die 1-Monats-Konsum-Prävalenz für beide Substanzen bei 60% lag.

Wie in der Allgemeinbevölkerung stand in der Stichprobe bei 98% in der Entwicklungssequenz des Konsums illegaler Drogen Cannabis an erster Stelle (Töppich, 2005). In der Stichprobe erfolgte der Erstkonsum von Cannabis mit durchschnittlich 14.5 Jahren fast 2 Jahre früher als in der jugendlichen Allgemeinbevölkerung mit durchschnittlich 16.4 Jahren (Töppich, 2005). Im Alter von durchschnittlich 16 Jahren hatte in der Stichprobe der Cannabismissbrauch und etwas später mit 16.8 Jahren der Alkoholmissbrauch begonnen. Diese Werte liegen in einem Rahmen, der auch in anderen Studien mit DD-Patienten (Barnett et al., 2007; Stewart, Goulding, Pringle, Esterberg, & Compton, 2010) und in einer deutschen Inanspruchnahmepopulation einer Cannabisambulanz gefunden wurden (Hölscher et al., 2008). Die Dauer des (unbehandelten) Cannabismissbrauchs lag bei durchschnittlich 7 Jahren und für Alkohol bei 6 Jahren.

## **2. Mögliche Erklärungsmodelle für einen Zusammenhang zwischen Substanzkonsum und erstem Auftreten psychotischer Symptome**

Ziel der Fragestellung war es, die Plausibilität der Erklärungsmodelle zur Entstehung (versus Aufrechterhaltung) der hohen Prävalenz für die Komorbidität von Psychose und Sucht mittels sequenz- und korrelationsgestützten Analysen in der Stichprobe zu untersuchen.

Erst im Laufe der statistischen Analysen und der (wiederholten) Beschäftigung mit der Literatur ist die Autorin zu dem Schluss gelangt, dass die in Anlehnung an andere Studien gewählte Methodik nicht geeignet ist, um empirisch ausreichend begründete Erkenntnisse über die Ätiologie von Psychose und Sucht zu gewinnen (Blanchard et al., 2000). Eines der vielen dem Untersuchungsgegenstand innewohnenden methodischen Probleme liegt z.B. darin, dass obwohl bei jungen Menschen oft nur ein Cannabismissbrauch diagnostizierbar ist, viele ein polyvalentes Konsummuster zeigen, so dass Zusammenhänge zwischen einer Psychose und Cannabis nicht eindeutig zu interpretieren sind (Arseneault et al., 2002; Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2003). Die Untersuchung der zeitlichen Abfolge und der bedingenden Kausalität ist schwierig, da beide Phänomene etwa in der gleichen

adoleszenten Entwicklungsperiode entstehen und aus dem Substanzkonsum verursachte Verhaltensweisen von Symptomen der Prodromalphase einer schizophrenen Störung oder einer anderen psychischen Störung kaum zu unterscheiden sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können keine kausalen Zusammenhänge demonstrieren, sie sind nicht repräsentativ und generalisierbar und sie können nur als ein Hinweis für oder eher gegen die Plausibilität eines Erklärungsmodells interpretiert werden. Diese einschränkende Aussage gilt für alle Studien mit vergleichbarer Methodik. Daher ist die folgende zum Teil spekulative Interpretation vorwiegend als eine inhaltliche (und nicht empirische) Auseinandersetzung mit der Literatur zu verstehen.

### ***Erklärungsmodelle der sekundären Suchtentwicklung***

Mehr als die Hälfte der Stichprobe hatte den Alkohol- und/oder Substanzmissbrauch *prämorbid* im Durchschnitt fast vier Jahre vor Auftreten der Prodromalsymptomatik entwickelt und bei ein Viertel der Stichprobe hatte der Substanzmissbrauch im Durchschnitt fünf Monate vor Beginn der Psychose mit Positivsymptomatik begonnen.

Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien zur zeitlichen Sequenz des Auftretens der psychotischen und substanzbezogenen Erkrankung mit vergleichbarer Methodik und Operationalisierung des Beginns der Suchtstörung und einer differenzierten Erfassung des Erkrankungsbeginns der Prodromalphase und der Psychose mit Positivsymptomatik überein (Compton et al., 2009; Hambrecht & Häfner, 1996; Veen et al., 2004). Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden in diesen Studien erwachsene Ersterkranktenstichproben im Alter von 15-59 Jahren (Hambrecht & Häfner, 1996; Veen et al., 2004) bzw. 18-40 Jahren (Compton et al., 2009; Stewart et al., 2010) untersucht. In einer deutschen Studie (Hambrecht & Häfner, 1996) begann bei jeweils ein Drittel aller Patienten der Drogenmissbrauch vor, gleichzeitig mit oder während der Prodromalphase und zwei andere Studien finden bei 56% (Veen et al., 2004) und 74% (Stewart et al., 2010) einen prämorbidem Cannabismissbrauch bzw.- konsum.

Das Ergebnis, dass in 90% der Stichprobe der Substanzmissbrauch schon vor der Psychose mit Positivsymptomatik vorlag, wird in der Literatur als Argument gegen die Selbstmedikationshypothese von Khantzian (1985, 1997) als Erklärung für die Entstehung der Sucht interpretiert. Ähnlich wie in der Studie von Hambrecht und Häfner (2000) könnte bei etwa 25% der Stichprobe der Alkohol- und Substanzmissbrauch zur Selbstmedikation der schizophrenen Prodromalsymptomatik entstanden sein.

Gegen die Selbstmedikationshypothese spricht auch das Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Substanzkonsums und der Psychopathologie bestand (Blanchard et al., 2000; Gregg et al., 2007; Mueser et al., 1998). Nach der Selbstmedikationshypothese müsste ein Zusammenhang zwischen der Konsummenge und der Schwere der Symptome deutlich erkennbar sein, wenn die Patienten tatsächlich versuchten, durch die Einnahme von Drogen die Symptome zu reduzieren.

Der Befund, dass sich die Sucht in der prä-morbiden Phase vor Beginn der Psychose entwickelt hatte, schließt die Möglichkeit einer sekundären Suchtentwicklung nicht aus (Blanchard et al., 2000).

Bei später an schizophren Erkrankten ist wie in der Allgemeinbevölkerung eine sekundäre Suchtentwicklung im Sinne eines Coping-Versuchs aufgrund bereits in der prä-morbiden Phase vorliegender psychosozialer Stressoren (z.B. Traumata, familiäre Belastung mit psychischen Erkrankungen) und unspezifischer Beschwerden theoretisch denkbar (Deas, 2006). Diese Vermutung äußerten auch Andreasson et al. (1987). In der schwedischen Rekrutenstudie hatten 430 der 730 Soldaten (60%) mit starkem Cannabiskonsum bereits bei der Eingangsuntersuchung eine weitere psychiatrische Störung, welche ebenfalls mit einem erhöhten Risiko später an einer Schizophrenie zu erkranken assoziiert war. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach 15 Jahren hatten von 274 schizophren Erkrankten nur 21% häufig und 82% nie Cannabis konsumiert. Daher blieben die Autoren mit der Interpretation von Ursachen und Folgewirkungen zurückhaltend und nehmen an, dass die schizophrene Erkrankung bei den meisten Betroffenen zu einem späteren Zeitpunkt nach anderen stressreichen Ereignissen auch ohne Drogenkonsum ausgebrochen wäre.

Die erhöhte Empfänglichkeit von (prä-)schizophrenen Patienten für einen Substanzmissbrauch könnte auch im Zusammenhang mit der Krankheitsdisposition und damit verbundenen Persönlichkeitsvariablen stehen. Das Affektregulationsmodell (Blanchard et al., 2000) spekuliert auf stabile Persönlichkeitstraits (Neigung zu negativen Affekten, Neurotizismus, Disinhibition, Impulsivität), die Gesunde und (spätere) schizophrene Menschen zum Substanzmissbrauch prädisponieren. Diese Traits und fehlende Copingstrategien und Problemlösedefizite werden als ursächlich und später als aufrechterhaltende Bedingung für den Substanzkonsum angenommen. Die Theorie wird empirisch gestützt durch Berichte von Schizophrenen, die beschreiben, dass sie Substanzen konsumieren, um negative Affekte wie Dysphorie und Angst „auszuhalten“ (Gregg et al., 2007).

#### ***Erklärungsmodell „Artefakt, zufälliger Zusammenhang“***

Es besteht die Möglichkeit einer zufälligen und nicht kausalen Assoziation der Ereignisse Substanzkonsum und Beginn einer Schizophrenie, da sich die epidemiologischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer substanzbezogenen und psychotischen Erkrankung sowie die Hauptinzidenzphase für beide Störungsbilder überschneiden. Demnach besteht bei jüngeren im Vergleich zu älteren schizophrenen Patienten altersspezifisch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Drogenmissbrauch vor Beginn der Psychose (Blanchard et al., 2000; Hambrecht & Häfner, 2000; Kovasznay et al., 1997; Veen et al., 2004). Der Befund, dass die Stichprobe durchschnittlich einige Jahre vor Beginn der psychotischen Erkrankung den Substanzmissbrauch begonnen hatte, spiegelt das junge Einstiegsalter für den Konsum von Cannabis und Alkohol in der Allgemeinbevölkerung wider, welches einige Jahre vor dem durchschnittlichen Ersterkrankungsalter schizophrener Psychosen liegt (Blanchard et al., 2000).

#### ***Erklärungsmodell der Psychoseinduktion***

Die Ergebnisse zur zeitlichen Sequenz und der positive Zusammenhang zwischen dem Beginn des Substanzmissbrauchs und der schizophrenen Erkrankung machen die durch epidemiologische Studien gestützte Hypothese eines durch den Drogenkonsum (mit-)ausgelösten, möglicherweise vorzeitigen,

Erkrankungsbeginns der schizophrenen Psychose nach verschiedenen Definitionen möglich (Moore et al., 2007).

Wie in der Studie von Barnett et al. (2007) mit einer homogenen DD-Stichprobe (15-35 Jahre) und gleicher Auswertungsmethode bestand ein hochsignifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn des Cannabismissbrauchs und dem Alter bei Auftreten der ersten positiv psychotischen Symptome und dem Beginn der unspezifischen prodromalen Symptome (Compton et al., 2009; Hambrecht & Häfner, 1996). Die lange Zeitspanne zwischen dem Beginn des Drogenkonsums und -missbrauchs und dem Erkrankungsbeginn der Psychose deutet darauf hin, dass der Drogenkonsum einen Risikofaktor darstellt ohne eine direkt auslösende Wirkung zu haben (Holtmann, Becker, Hartmann, & Schmidt, 2002). Der etwas schwächere Korrelationszusammenhang zwischen dem Erstkonsumalter von Cannabis (im Vergleich zum Alter bei Missbrauch) und dem Ersterkrankungsalter der Psychose könnte auf den in epidemiologischen Studien nachgewiesenen Dosis-Wirkungs-Effekt hindeuten (Moore et al., 2007). In einer Ersterkrankten-Studie war eine schnelle Steigerung der Cannabiskonsumfrequenz mit einem erhöhten Risiko für den Erkrankungsbeginn der Prodromalphase als auch Psychose assoziiert (Compton et al., 2009). Die biologischen Mechanismen für eine mögliche kausale Auslösung der schizophrenen Prodromalphase durch chronischen Cannabiskonsum sind kaum erforscht, wobei auch hier das Endocannabinoid-System bedeutsam zu sein scheint (Compton et al., 2009).

### ***Zusammenfassung***

Die interindividuell unterschiedlichen ätiologischen Entstehungswege für die Komorbidität Substanzmissbrauch und Psychose lassen sich am besten im Rahmen eines integrativen Modells erklären, welches die Bestandteile der drei Erklärungsmodelle vereint und dem ***Vulnerabilitäts-Stress-Coping Modell*** der Schizophrenie ähnelt (Gouzoulis-Mayfrank, 2007; Gregg et al., 2007; Hambrecht & Häfner, 2000; Mueser et al., 1998). Demnach kommt es ausgehend von einer genetisch bedingten oder erworbenen Vulnerabilität für eine schizophrene und/oder Suchterkrankung in Wechselwirkung mit psychosozialen und biologischen Stressoren bei Fehlen von

Bewältigungsmöglichkeiten zunächst zum Auftreten prodromaler Symptome und schließlich zum Vollbild einer psychotischen Krankheitsepisode.

Der Drogenmissbrauch ist ein biologischer Stressor und könnte dosis- und frequenz- und altersabhängig weitere psychosoziale Stressfaktoren (z.B. schulische, soziale und finanzielle Probleme) provozieren, was sich in ersten unspezifischen psychischen Symptomen (z.B. Prodromalsymptome, Amotivationssyndrom, Depression) und Beeinträchtigungen (z.B. Schulversagen, sozialer Drift) manifestiert (Deas, 2006).

Durch den Substanzkonsum kann ein Gefühl von Selbstwirksamkeit und positivem Affekt entstehen und es entwickeln sich dysfunktionale Regeln und Erwartungen bezüglich Konsum und Affektregulation (Barrowclough et al., 2007, zitiert nach Gregg et al., 2007). Die positiven Wirkungserwartungen der Drogen können bei fehlenden alternativen Bewältigungsmechanismen für emotionale Probleme und geringen Selbstwirksamkeitsgefühlen den Substanzkonsum bedingen und aufrechterhalten. Dabei besteht für später an einer Psychose Erkrankte aufgrund der angenommenen sozialen, biologischen und psychischen Vulnerabilität eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Fortsetzen des Konsums zur Bewältigung von Problemen (Gregg et al., 2007).

Durch die Summe und die Interaktion von verschiedenen krankheitsbegünstigenden Umweltfaktoren könnte die interindividuell unterschiedlich ausgeprägte (Vulnerabilitäts-)Schwelle für die Entwicklung psychotischer Symptome gesenkt und die Erstauslösung der psychotischen Ersterkrankung getriggert werden.

Gregg et al. (2007) legen in ihrem heuristischen Erklärungsmodell **multipler Risikofaktoren** den Fokus auf potentiell gemeinsame Risikofaktoren für beide Störungen, die eine Bildung von Risikogruppen ermöglichen würden und damit Ansatzpunkte für konkrete Präventiv- und frühzeitige Interventionsmaßnahmen liefern könnten. Die Stichprobencharakteristika sind kompatibel mit der Vermutung (Gregg et al., 2007), dass es für beide Störungen gemeinsame genetische/neurobiologische begründete Risikofaktoren (z.B. positive psychiatrische Familiengeschichte) und eine Reihe unspezifischer umweltbezogener Risikofaktoren (z.B. Traumata, sozialer Stress) geben könnte, die eine erhöhte Vulnerabilität sowohl für eine Suchterkrankung als auch für die Psychose bedeuten könnten.

Die Anteile der biologischen Prädisposition, der Drogeneffekte und anderer umweltbezogener Stressfaktoren an der Genese der Schizophrenie sind im Einzelfall nicht abschätzbar. Bis heute fehlen eindeutige empirische Belege für einen quantitativen Anstieg der Inzidenzrate von Psychoseerkrankungen infolge der gestiegenen Prävalenzzahlen des Cannabiskonsums (Degenhardt et al., 2003). Daher ist es eher unwahrscheinlich, dass Cannabiskonsum einen unabhängigen Faktor in der Entstehung schizophrener Psychosen darstellt, d.h. auch bei Personen die Störung hervorrufen könnte, die ohne den Cannabiskonsum nicht erkrankt wären (Anthony & Degenhardt, 2007).

Die Kausalitätsfrage zu den Folgen des Cannabiskonsums wird auch in der Zukunft weiter auf wissenschaftlicher, drogenpolitischer und ideologischer Ebene kontrovers diskutiert werden. Dramatisierungen in der Presse („Die Seuche Cannabis“ im Spiegel 2004) und Politik (cannabis-induced psychological distress syndrome in politicians, CIPDS, Grotenhermen, 2004) sind kein produktiver Beitrag für eine glaubwürdige Präventions- und Drogenpolitik. Eine empirisch fundierte, sachbezogene und differenzierte Problembeschreibung und ideologiefreie Diskussion ist wichtig, um dem Bedarf der Betroffenen gerecht zu werden und zu adäquaten fachlichen und politischen Konsequenzen zu gelangen (Hall, 2009).

### **3. Zusammenfassung der Ergebnisse zur differenziellen Therapieeffektivität von MOVE versus STAR**

Die beiden Interventionsgruppen waren bezüglich der meisten prognostisch relevanten Merkmale vergleichbar. Jedoch hatten die Patienten der STAR-versus MOVE-Bedingung eine signifikant längere DUP und DUI sowie ein schlechteres prämorbid funktionelles Niveau, während die Patienten der MOVE- im Vergleich zur STAR-Bedingung signifikant jünger bei Beginn des Cannabismissbrauchs waren.

Die *Studienablehner-Rate* (9%) ist deutlich niedriger und die *Studien-Drop-out-Rate* (5%) etwas niedriger als in vergleichbaren RCTs mit entsprechendem Katamnesezeitraum (siehe Tabelle 5, S. 46) und deutlich niedriger als in RCTs mit erwachsenen SMPI-Patienten (Bellack et al., 2006). Ein *Attrition Bias* ist unwahrscheinlich, da sich die Studien-Abbrecher nicht signifikant von den Studienteilnehmern unterschieden.

Im Vergleich zu der niedrigen *Studien-Drop-out-Rate* war die *Therapieabbrecherrate* von MOVE und STAR mit insgesamt 29% deutlich höher wie auch in anderen RCTs (Baker et al., 2006; Bellack et al., 2006; Drake et al., 2008; Kavanagh, Waghorn et al., 2004). Der Cochrane Review (Cleary et al., 2008) berichtet für RCTs mit einer vergleichbaren kurzen Katamnese eine Studien- und/oder Therapieabbrecherrate bis zu 57%. Beispielsweise waren in dem RCT von Bellack et al. (2006) von 175 randomisierten DD-Patienten nur noch 83 (47%) nach 6 Monaten in der Studie und der Behandlung verblieben. Diese hohen Therapieabbrecherraten erschweren nicht nur die Behandlung, sondern auch die Durchführung von RCTs (Cleary et al., 2008; Drake et al., 2004).

Ein *Selektionseffekt* ist anzunehmen, da die Therapie-Abbrecher bei Baseline eine signifikant schlechtere Behandlungs-Compliance hatten als die Therapie-Teilnehmer. Auch im Verlauf zeigten die Therapie-Abbrecher versus Therapie-Teilnehmer eine signifikant schlechtere Behandlungs- und Medikamenten-Compliance und sie hatten häufiger die Gesamtbehandlung abgebrochen.

Die in den meisten Studien beobachteten negativen Auswirkungen eines Therapie-Abbruchs auf den psychofunktionalen Erkrankungsverlauf (Kreyenbuhl, Nossel, & Dixon, 2009; Sytema, Wunderink, & Bloemers, 2007; Tait & Birchwood, 2003) konnten nicht repliziert werden. Wie in manchen RCTs (Baker et al., 2006; Weiss et al., 2007) hatten die Therapie-Abbrecher zu t2 kein signifikant schlechteres Outcome als die Teilnehmer in den Bereichen Psychopathologie, Funktionsniveau und Substanzkonsum.

Möglicherweise ist die 6-Monats-Follow-up Periode zu kurz, um die negativen Auswirkungen eines Therapie-Abbruchs zu finden. Andere mögliche Erklärungen sind eine Regression zur Mitte, Spontanheilungseffekte oder der auch in anderen RCTs vermutete Hawthorne-Effekt infolge der regelmäßigen und sehr ausführlichen Studienuntersuchungen (Baker et al., 2006; Kypri et al., 2007; Martino et al., 2006). Baker et al. (2006) vermuten, dass insbesondere psychofunktional wenig beeinträchtigte und abstinentwillige Patienten bereits von regelmäßigen Studienuntersuchungen im Sinne eines Monitoring profitieren könnten.

### ***Differenzielle Effektivität von MOVE versus STAR hinsichtlich der Therapieadhärenz***

Der stärkste und statistisch signifikante Interventionseffekt von MOVE versus STAR war für die Therapieteilnahme nachweisbar mit einer Effektstärke von  $d=0.9$ . Die Patienten der MOVE- versus STAR-Gruppe zeigten auch nach Therapieende eine signifikant bessere Behandlungs-Compliance und eine niedrigere Abbrecherrate der Gesamtbehandlung, was auf einen stabilen Therapieeffekt hindeuten könnte. In Einklang damit berichten Studien zur Effektivität von MI bei SMPI Patienten den stärksten Interventionseffekt hinsichtlich der Inanspruchnahme weiterführender psychotherapeutischer Behandlung (Bellack et al., 2006; Martino et al., 2000; Swanson et al., 1999). Dieser Therapieeffekt hat klinische Relevanz, da eine stabile Behandlungs-Compliance Grundlage für einen positiven Erkrankungslauf der beiden Störungsbilder ist (Drake, 2007b; McHugo et al., 2006).

Es ist wichtig an dieser Stelle zu erwähnen, dass im Anschluss an die MOVE- bzw. STAR-Gruppentherapie in der Psychosenambulanz des UKE für alle Patienten das Angebot einer offenen und wöchentlich angebotenen Nachsorge-Gruppentherapie in der Boje zur Sicherung der Betreuungskontinuität und Festigung der Abstinenzmotivation und Konsumreduktion bestand. Die Nachsorgetherapie musste aufgrund fehlender Inanspruchnahme vorzeitig beendet werden und wurde daher nicht im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet. Erklärungen für die geringe Inanspruchnahme der Nachsorge, vorausgesetzt bei den Patienten bestand ein weiteres Behandlungsbedürfnis, könnten eine Überforderung der Patienten durch den Wechsel des Settings vom UKE in die Boje und der Wechsel der Therapeuten sein. Das Fehlen eines adäquaten im Sinne eines von der Stichprobe akzeptierten therapeutischen Nachsorgeangebots könnte sich in der wachsenden Unzufriedenheit mit der ambulanten Behandlung (CSQ-8) zwischen t1 und t2 widerspiegeln.

Es bleibt zu überprüfen, ob eine fortlaufende ambulante Nachbetreuung in der Psychosen-Ambulanz zu einer höheren Akzeptanz führen würde und durch die Fortsetzung einer fortlaufenden ambulanten Gruppentherapie eine weitere Verbesserung oder Stabilität des Outcomes erzielt werden könnte.

### ***Differenzielle Effektivität von MOVE versus STAR hinsichtlich der substanzbezogenen Zielkriterien***

Insgesamt waren keine interventionsspezifischen Effekte hinsichtlich des substanzbezogenen Outcomes nachweisbar. Wie in der Studie von Baker et al. (2006) verlor sich der statistische Trend für eine stärkere Konsumreduktion von MOVE versus STAR zu t1 zum primären Studienendpunkt t2 und der Effekt war nur für den Gesamtsubstanzkonsum, aber nicht für einzelne Substanzen nachweisbar. Ähnlich wie in dem RCT von Barrowclough et al. (2001) mit einer 12-Monats-Katamnese bestand zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied, jedoch hatte die MOVE- versus STAR-Gruppe während der gesamten sechsmonatigen Studiendauer den Alkohol- und Drogenkonsum im Durchschnitt signifikant stärker reduziert im Vergleich zum Ausgangsniveau (51% versus 37%).

Wie auch in anderen RCTs (Bellack et al., 2006; Edwards et al., 2006; Martino, 2007) gab es keine differenzielle Wirkung von MOVE versus STAR auf das Stadium der Abstinenzmotivation oder die Veränderung des Stadiums zwischen den Messzeitpunkten. Die Hypothese, dass die Abstinenzmotivation in den Interventionsbedingungen unterschiedlich steigt, konnte nicht bestätigt werden. Bisher konnte der Wirkungsmechanismus der Therapietheorie von MI über eine Veränderung des Motivationsstadiums bei DD-Patienten nicht eindeutig belegt werden (DiClemente et al., 2008).

In Folge der Einschlusskriterien war die Hälfte aller Patienten bereits vor Interventionsbeginn in dem Motivationsstadium „Aktion“, so dass hier die Gefahr eines Deckeneffekts besteht (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006). Die Vermutung, dass MI v.a. bei Patienten mit einer geringen Abstinenzmotivation wirksam sei (Chanut et al., 2005) ist schwierig zu überprüfen, da gerade dieses Patienten Klientel eine Studien- und/oder Therapieteilnahme ablehnen.

Die Abstinenzmotivation veränderte sich über die Zeit in der Stichprobe intraindividuell. Jedoch blieb wie in anderen RCTs (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006) die Anzahl der Patienten in den einzelnen Veränderungsstadien konstant und in beiden Interventionsbedingungen war keine positive Veränderung der Motivation zu beobachten. Martino et al. (2006) fanden keine signifikanten Veränderungen der Veränderung der Motivation,

erfasst mit der University of Rhode Island Change Assessment Scale (URICA). Baker et al. (2006) verwendeten ebenfalls den Readiness to Change Questionnaire, allerdings ohne Angaben über die Veränderung der Motivation zum Zeitpunkt nach der Therapie. Da die Häufigkeit des Konsums während der Therapie zurückgegangen war, aber im Follow-up wieder stark gestiegen war, ist ein dauerhafter Anstieg der Veränderungsmotivation eher unwahrscheinlich. Vermutlich sind zusätzliche Sitzungen mit motivierender Gesprächsführung über einen längeren Zeitraum notwendig, um die Veränderungsbereitschaft zu erhöhen (Barrowclough et al., 2009).

Zukünftige Studien sollten die Abstinenzmotivation substanzspezifisch messen, da viele DD-Patienten mehr als eine Substanz konsumieren und die Abstinenzmotivation vermutlich für die einzelnen Substanzen variiert (DiClemente et al., 2008). Die Stärkung der erlebten Selbstwirksamkeit als ein wichtiges Therapieziel von MI und als ein möglicher Prädiktor für eine Konsumreduktion oder Abstinenz wurde bisher noch nicht untersucht und wäre ebenso wie die Einflussgrößen Wirkungserwartung bezüglich der Drogen oder Suchtdruck ein interessanter Aspekt.

### ***Differenzielle Effektivität von MOVE versus STAR hinsichtlich klinischer und funktioneller Zielkriterien***

In den klinischen Therapieerfolgsparemtern hatte die MOVE-Gruppe im Vergleich zur STAR-Gruppe zu t1 tendenziell weniger schizophrene Positivsymptomatik und signifikant weniger schizophrene Gesamtsymptomatik und zu t2 tendenziell weniger schizophrene Negativ- und Gesamtsymptomatik sowie depressive Symptomatik. Dabei handelt es sich um mittlere Effektstärken.

### ***Zusammenfassende Bewertung der Therapieeffektivität von MOVE versus STAR aus evidenzbasierte Perspektive***

Nach den CONSORT-Kriterien der Cochrane Gesellschaft (Boutron et al., 2008) konnte keine Überlegenheit einer motivational-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (MOVE) im Vergleich mit einer unspezifischen supportiven Kontrollbedingung (STAR) für den a priori festgelegten Haupteffizienzparameter

gezeigt werden. Dieses Ergebnis ähnelt den vergleichbaren RCTs (siehe Tabelle 5, S. 46), in denen eine der MOVE Gruppentherapie inhaltlich ähnliche Therapie im Einzelsetting untersucht wurde.

In Übereinstimmung mit den zwei vergleichenden Evaluationsstudien (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006) und einem RCT mit unbehandelter Kontrollgruppe (Baker et al., 2006) hatten die Patienten beider Interventionsbedingungen den Gesamtsubstanzkonsum zu t1 und t2 signifikant reduziert mit sehr hohen Effektstärken (Cohens  $d \geq 1.02$ ). Wie in anderen RCTs mit adoleszenten DD-Patienten lag die geringste Konsumreduktion für Cannabis vor (Cohens  $d=0.88$ ) (Baker et al., 2006; Baker, Bucci, Lewin, Richmond, & Carr, 2005). Auch hatten sich in beiden Interventionsgruppen das Funktionsniveau, die Lebensqualität und die schizophrene und depressive Symptomatik signifikant im Verlauf verbessert. Es war für keinen Outcome-Parameter ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Interventionsgruppe oder eine Interaktionseffekt Zeit X Interventionsgruppe nachweisbar.

Insgesamt unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Vermutung (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006), dass eine unspezifische supportive Intervention wie STAR genauso effektiv sein könnte wie der motivational-verhaltenstherapeutische Ansatz MOVE. Es kann dabei nicht ausgeschlossen werden kann, dass differenzielle Therapieeffekte von MOVE versus STAR durch die Inanspruchnahme zusätzlicher psychosozialer Interventionen während der Studienphase verdeckt werden (Edwards et al., 2006; Martino, 2007).

Anders als in den zwei vergleichenden Evaluationsstudien zur Effektivität motivationaler Verhaltenstherapie in *Einzel*therapie mit Nulleffekten (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006) gab es positive Interventionseffekte von MOVE versus STAR hinsichtlich der Therapieteilnahme und der Haltequote im psychiatrischen Versorgungssystem. Diese bessere Therapieadhärenz in der MOVE- versus STAR-Gruppe könnte die gefundenen statistischen Trends im Bereich der Psychopathologie erklären. Vergleichbare interventionsspezifische Effekte wurden in den zwei RCTs mit einer unbehandelten Kontrollgruppe gefunden (Baker et al., 2006; Barrowclough et al., 2001).

Bisher fehlen RCTs zur Effektivität motivational-verhaltenstherapeutischer *Gruppentherapie* bei jungen Patienten mit Psychose und Sucht. Es existieren

eine offene Studie ohne Kontrollbedingung (Bradley, Baker, & Lewin, 2007) und eine nicht adäquat randomisierte Studie (James et al., 2004), wobei beide Studien ein positives Fazit zur Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Gruppentherapien ziehen. Wie in der vorliegenden Studie finden James et al. (2004) in der Gruppe mit einer 6-wöchigen Motivationsbehandlung bei Therapieende positive Effekte im Vergleich zur Standardbehandlung für die Psychopathologie und für den Gesamtsubstanzkonsum, aber nicht für Cannabis als Einzelsubstanz.

Nach zwei systematischen Reviews zur Effektivität von Suchtinterventionen bei diagnostisch heterogenen DD-Patienten (Drake et al., 2008; Mueser et al., 2005) könnten Gruppentherapien möglicherweise effektiver sein als Einzeltherapien, während andere Reviews mit einer anderen Zuordnung der Primärstudien durchaus zu anderen Schlussfolgerungen gelangen. Drake et al. (2008) erklären die konsistent positiven Ergebnisse zur Effektivität von Gruppentherapie mit gruppenspezifische Wirkfaktoren (Yalom, 1995). Diese Wirkfaktoren könnten gerade bei adoleszenten DD-Patienten effektiv sein, da viele in einer Peer-Group konsumieren und bei einer Abstinenzmotivation des Betroffenen die Gefahr einer sozialen Isolierung besteht. Die in der Literatur geäußerte Befürchtung von unerwünschten iatrogenen Effekten des Gruppensettings auf den Substanzkonsum z.B. durch ein gegenseitiges Anstiften zum Substanzkonsum war in der vorliegenden Studie mit Ausnahme von einem (bekannten) Fall nicht zu beobachten.

Trotz weiterer offener Fragen wurde MOVE aufgrund der höheren Akzeptanz der Patienten (und Therapeuten) in das Therapieangebot der SPA implementiert und wird weiter von einem Sucht- und Psychoseexperten angeboten. Würde sich im Vergleich mit einer Gruppe ohne jegliche Intervention herausstellen, dass bereits das regelmäßige Nachfragen oder ein Kontrollieren des Konsums durch Urinproben einen positiven Effekt hat, der sich nicht signifikant von den Veränderungen mit spezifischer Therapie unterscheidet, wäre die weniger aufwändige Methode vorzuziehen (Edwards et al., 2006).

### ***Bedeutung des cluster-randomisierten Studiendesigns***

Im Vergleich zu anderen RCTs (siehe Tabelle 5, S. 46) wurde in der vorliegenden Studie eine clusteradjustierte statistische Auswertung durchgeführt. Der größte und tendenziell signifikante ICC von 0.34 lag für die subjektiven Outcome-Parameter Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität zu t<sub>2</sub> vor. Die Heterogenität zwischen den Clustern in der Behandlungszufriedenheit ist plausibel, da jede Gruppentherapie ein interaktionelles Geschehen ist. Eine Gruppe kann sich dann positiv entwickeln, wenn die Teilnehmer untereinander und mit den Therapeuten ins Gespräch kommen, was nicht in jeder Gruppe der Fall war (aufgrund von Teilnehmerschwund, heterogener kognitiver Aufnahmefähigkeit der Teilnehmer).

Insgesamt kann die relative Größe der ICCs nur schwierig bewertet werden, da keine vergleichbaren Daten zum ICC bei DD-Patienten vorliegen (Cleary et al., 2008, persönliche Mitteilung, 25.07.2008). Da sich der ICC erheblich auf die benötigte Fallzahl auswirken kann, wurde in der vorliegenden Studie von einer Fallzahlschätzung abgesehen.

Die Sekundärauswertung einer Studie zur Effektivität kognitiv-behavioraler Gruppentherapie bei schizophrenen Patienten mit vergleichbarer Stichproben- und Clustergröße ergab für die schizophrene Gesamtsymptomatik einen ICC von 0.46 (Roberts & Roberts, 2005); im Vergleich dazu war der ICC in der vorliegenden Studie für die schizophrene Gesamtsymptomatik nur halb so hoch (t<sub>1</sub>: ICC=0.06, t<sub>2</sub>: ICC=0.22). In den meisten primärärztlichen Studien ist der ICC deutlich kleiner zwischen 0.05–0.15 (Kerry & Bland, 1998).

Die nicht-clusteradjustierte „naive“ ITT-Analyse für die Therapieerfolgskriterien zum Studienendpunkt ergab antikonservative Ergebnisse mit mehreren zusätzlich statistisch signifikanten Interventionseffekten in der MOVE- im Vergleich zur STAR-Bedingung. Dies bestätigt die Notwendigkeit, den ICC bei der Planung und Auswertung cluster-randomisierter Studien zu berücksichtigen (Boutron et al., 2008; Campbell, Elbourne et al., 2004; Donner & Klar, 2004; Murray et al., 2004).

#### **4. Zusammenhang zwischen der Schwere des Substanzkonsums und anderen Outcome-Maßen zu t2**

##### ***Persistenz der Sucht***

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Baker et al., 2006; Baker et al., 2009; Edwards et al., 2006; Kavanagh, Young et al., 2004) hatte 35% der Stichprobe zu t2 eine persistierende SSK und 65% eine remittierte SSK, wobei eine Abstinenz von Alkohol und Drogen mit 20% eine Ausnahme war. Der zeitliche parallele Anstieg der Abstinenzrate von Drogen von 34% zu t1 auf 43% zu t2 ging mit einem Abfall der Abstinenzrate von Alkohol einher (von 28% zu t1 auf 14% zu t2). Unter Berücksichtigung der Patientenberichte legen diese Ergebnisse eine kompensatorische Verschiebung des Konsums von „illegal nach legal“ nahe, wie es auch in einer Langzeitstudie beobachtet wurde (Caspari, 1999).

Es wurde mittels einer Querschnittsanalyse zu t2 untersucht, ob ein persistierender Substanzkonsum im Zusammenhang mit dem psychofunktionalen Outcome und der Therapie-Compliance steht.

In Einklang mit der Literatur (Archie & Gyomory, 2009; Buhler et al., 2002; Hunt et al., 2002; Lambert et al., 2005; Margolese et al., 2004; Miller et al., 2009; Turner, Smith-Hamel, & Mulder, 2007) hatte die Patientengruppe mit einer persistierenden SSK im Vergleich zur Gruppe mit einer remittierten SSK eine signifikant schlechtere Behandlungs-Compliance und sie hatte häufiger die Gesamtbehandlung abgebrochen. Die Frage, ob der anhaltende Substanzkonsum Ursache für eine schlechtere Behandlungs-Compliance oder ob die verminderte Compliance zu einem Anstieg des Substanzkonsums führte, bleibt offen. Vermutlich liegt auch hier ein reziproker Zusammenhang vor.

Entgegen der Annahme bestand kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit oder Schwere des Gesamtsubstanzkonsums oder spezifischer Substanzen mit der Psychopathologie und speziell der Positivsymptomatik. Mit Ausnahmen (Kovaszny et al., 1997; Stirling, Lewis, Hopkins, & White, 2005) berichten die meisten Studien bei DD-Patienten im Vergleich zu nicht konsumierenden schizophrenen Patienten eine stärkere Positivsymptomatik im Langzeitverlauf mit Follow-up Perioden von mindestens 12 Monaten (Harrison et al., 2008; Lambert et al., 2005; Linszen et al., 1994; Talamo et al., 2006; Wade et al., 2007).

Mögliche Gründe für diesen widersprüchlichen Befund sind daher das Fehlen einer nicht süchtigen schizophrenen Vergleichsgruppe, die geringe Varianz in einer homogenen DD-Stichprobe und die relativ kurze Studiendauer und das frühe Stadium des beobachteten Krankheitsverlaufs. Aufgrund der interindividuell unterschiedlichen Schwere der Sucht und Psychose ist anzunehmen, dass die Verbesserungen der beiden Störungen nicht parallel verlaufen.

In einer 6-Monats-Follow-up Studie mit DD-Patienten (Hides et al., 2006) konnte in wöchentlichen Messungen ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen einem Anstieg des Cannabiskonsums und psychotischen Symptomen und zugleich einer Zunahme psychotischer Symptome und einem Rückfall in den Cannabiskonsum gezeigt werden. Demnach sind vermutlich engere Zeitfenster für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Substanzkonsum und psychotischen Symptomen notwendig.

Die Gruppe mit persistierender SSK hatte in keinem anderen Outcome-Bereich signifikant schlechtere Werte als die Gruppe mit remittierter SSK. Es ist anzunehmen, dass sich die negativen Konsequenzen eines unverändert hohen Substanzkonsums, insbesondere auf das Funktionsniveau und die schulische und berufliche Situation, erst über einen längeren Beobachtungszeitraum nachweisen lassen, da DD-Patienten z.B. bei der Vorprüfung von Rehabilitationsverfahren eine höhere Ablehnung erfahren (Buhler et al., 2002; Hambrecht & Häfner, 1996; Wade et al., 2007).

## **5. Prädiktoren für eine Persistenz der substanzbezogenen Störung**

Ziel dieser Fragestellung war es, möglichst früh erfassbare prognostisch relevante Patientenvariablen für die Persistenz des Substanzkonsums zu identifizieren.

Es liegen derzeit nur wenige der Autorin bekannte Studien zu möglichen Prädiktoren für den Verlauf der Suchtstörung bei adoleszenten DD-Patienten vor, die ohne eine Vergleichsgruppe nicht substanz-konsumierender schizophrener Patienten gewonnen wurden. Insgesamt können die Ergebnisse auch angesichts der kleinen Stichprobe nicht eindeutig interpretiert werden und lassen Spekulationen zu. Wie in der Studie von Wade et al. (2006b) konnte kein sinnvoll interpretierbares und aussagekräftiges multivariates Regressionsmodell

entwickelt werden. Es soll versucht werden, aus den Ergebnissen der univariaten Gruppenvergleiche vorläufige Erkenntnisse abzuleiten.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit einer persistierenden versus remittierten SSK hinsichtlich der *soziodemographischen Merkmale* mit der Ausnahme, dass Patienten mit einer persistierenden SSK tendenziell älter waren. Dieses Ergebnis weicht von Vergleichsstudien zwischen DD-Patienten und schizophrenen Patienten ohne Sucht ab (Addington & Addington, 2007), die bei DD-Patienten in Analogie zu den bekannten Risikofaktoren ein signifikant jüngeres Alter finden. Der Befund ist aber plausibel, da das Alter signifikant mit einer längeren Dauer der Sucht korrelierte.

In Übereinstimmung mit anderen Studien war eine persistierende SSK insgesamt mit einem *höheren Schweregrad der Sucht* assoziiert, was sich in dem jüngeren Alter bei Beginn des Alkoholmissbrauchs, einer tendenziell längeren Dauer der unbehandelten Suchtstörung (Linszen et al., 1994) und einer höheren Auftretenshäufigkeit von einer substanzbezogenen Störung durch Kokain widerspiegeln könnte (Bell, Greig, Gill, Whelahan, & Bryson, 2002; Chouljian et al., 1995).

Der Befund einer signifikant selteneren Auftretenshäufigkeit von familiären Suchterkrankungen in der Gruppe mit persistierender SSK versus remittierter SSK steht in Widerspruch zu anderen Studien, nach denen bei schizophrenen DD-Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten ohne Sucht häufiger eine familiäre Suchterkrankung vorliegt (Kavanagh, Waghorn et al., 2004). Dieser kontraintuitive Befund könnte aufgrund der kleinen Fallzahl zufallsabhängig sein. Es könnte spekuliert werden, dass Patienten mit einer familiären Vorbelastung für Suchterkrankungen aufgrund der persönlichen Erfahrungen vielleicht sensibilisierter für die Erkrankung sind und daher eine stärkere Abstinenzmotivation entwickeln.

Bei der Gruppe mit persistierender SSK lag tendenziell seltener die Diagnose einer Schizophrenie vor, was einen *geringen Schweregrad der schizophrenen Psychose* nahe legt. Die Diagnose ist jedoch kein verlässlicher Prädiktor, da etwa 30-50% der psychosespezifischen Diagnosen im Verlauf „instabil“ sind (Arendt et al., 2005; Schimmelmann, Conus, Edwards, McGorry, & Lambert, 2005) und bei 30% der Fälle innerhalb der Gruppe mit

persistierender SSK eine nicht näher bezeichnete Psychose aufgrund fehlender Abstinenzperioden diagnostiziert wurde.

Die Gruppe mit einer persistierenden SSK versus remittierten SSK hatte eine signifikant längere Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI), was sich durch eine längere Prodromalphase, aber nicht eine längere DUP erklärt. Bisher fehlen in der Literatur Studien zum prädiktiven Wert der DUI für den Verlauf der Sucht, so dass das vorliegende Ergebnis einer Replikation bedarf. In Übereinstimmung mit diesem Befund könnten Studienergebnisse betrachtet werden, nach denen eine prolongierte DUI ebenso wie die DUP, einen unabhängigen und zeitstabilen Prädiktor für einen prognostisch ungünstigeren Verlauf der Psychose darstellt (Keshavan, 2003; Malla, 2006; Meister, 2007).

Möglicherweise ist die DUI ein unspezifischer gemeinsamer Prädiktor für den Erkrankungsverlauf der Psychose und der Sucht. Der negative Einfluss einer längeren DUI auf die Prognose der beiden Erkrankungen könnte mit den bereits früh im Krankheitsverlauf beginnenden tief greifenden und zum Teil irreversiblen „sozial toxischen“ Prozesse (z.B. Schulabbruch, Verlust sozialer Unterstützung) erklärt werden (Keshavan, 2003; McGlashan, 1999).

In Übereinstimmung mit der Literatur (Alverson et al., 2001; Drake et al., 2005; Stahler et al., 2009) hatte die Gruppe mit persistierendem Konsum einen engeren Kontakt zu alkohol- und substanzkonsumierenden Personen. Auch in dem RCT von Kavanagh et al. (2004) hatte die Wohnsituation und das Ausmaß der sozialen Unterstützung nach der Motivationsbehandlung einen prädiktiven Wert für die Abstinenzbemühungen der Patienten. Einigkeit besteht in der Literatur, dass gerade bei jungen Erwachsenen die soziale Umgebung (Wohnviertel, Familie, Peer-Gruppe) eine wichtige Rolle für die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Beendigung des Substanzkonsums spielt (Drake et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich die Kombination der isolierten Einzelbefunde am besten im Rahmen einer dimensional Betrachtung des Schweregrads der beiden Störungsbilder Psychose und Sucht auf einem Kontinuum interpretieren (Buckley, 2006; Xie, McHugo, & Fox, 2005). Demnach könnte die Patientengruppe mit einem persistierenden Konsum einen höheren Schweregrad der Suchterkrankung, aber gleichzeitig eine geringeren Krankheitsschwere der Psychose aufweisen. Erst die geringere

Beeinträchtigung durch die psychotische Erkrankung könnte ihnen ermöglichen, sich weiterhin Substanzen zu besorgen.

Es bedarf weiterer Längsschnittstudien zur Verlaufsprognose der Substanzstörungen bei adoleszenten DD-Patienten, in denen sich Risikofaktoren für eine Aufrechterhaltung der Suchtstörung und mögliche Schutzfaktoren, die zu einer Genesung der Störung beitragen, genauer untersuchen lassen würden (Drake et al., 2005; Dumaine, 2003). Auch die Identifikation möglicher Subgruppen von DD-Patienten mit einem guten und ungünstigen Verlauf der Sucht wäre für die Entwicklung geeigneter Interventionen und Versorgungsmodelle hilfreich (Drake et al., 2008).

## 6. Methodische Limitationen der Studie

In Anlehnung an die CONSORT-Richtlinien (Boutron et al., 2008) sollen im Folgenden stichpunktartig wichtige kritische Bemerkungen zum Untersuchungsdesign, zur Datenerhebung und zu den verwendeten Methoden dargestellt werden, die Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse haben oder diese einschränken könnten.

- Es kann nicht von einer *Repräsentativität* der untersuchten klinischen Stichprobe ausgegangen werden. Die Bereitschaft zur Studienteilnahme und zur Therapieteilnahme begünstigt einen *Selektionsbias* und 97% der Stichprobe wurden innerhalb der psychiatrischen Abteilungen des UKE rekrutiert. Da möglicherweise eine Hemmschwelle für die Inanspruchnahme eines Hilfsangebots in einer psychiatrischen Klinik besteht, könnten sich vor allem Patienten mit schweren psychosozialen Einschränkungen, welche in psychiatrischen Kliniken behandelt werden, zur Therapie vorgestellt haben. Insgesamt gestaltete sich die Rekrutierung geeigneter Patienten als schwierig und langwierig. Daher kann der in der Literatur vermutete klinische Eindruck einer Zunahme der Prävalenz in den letzten Jahren nach den Erfahrungen in der vorliegenden Studie nicht ohne weiteres bestätigt werden. Unklar bleibt, wie viele der betroffenen Patienten tatsächlich erreicht worden sind.

Mögliche Ursachen für die Rekrutierungsprobleme sind, dass die Informations-/Aufklärungsarbeit und „Werbung“ für das Behandlungsangebot nicht ausreichend war; die informierten Suchteinrichtungen,

niedergelassenen Psychiater etc. die Zielgruppe nicht erreichen; dass sich leichter erkrankte DD-Patienten gar nicht in einer psychiatrische Behandlung befinden und begeben oder auch dass schwer erkrankte Menschen nicht zu einer Teilnahme an einer Studie zu motivieren sind, da sie dazu zu misstrauisch (wenn auch manchmal willens) sind.

- Ein *Messungsbias* ist aufgrund der retrospektiven Erhebungsmethode der Phasen des Frühverlaufs der schizophrenen Erkrankung und des Substanzmissbrauchs nicht auszuschließen. Diese Methode impliziert mögliche Gedächtnisartefakte. Eine Überschätzung der DUP und der Prodromalphase aufgrund einer Konfundierung mit substanzinduzierten Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten kann nicht ausgeschlossen werden (Norman, 2001; Norman & Malla, 2002). Auch wenn sich die Definition des Krankheitsbeginns um Objektivität bemüht, bleibt sie aber eine subjektive Schätzung. Der Patient ist jedoch Experte für seine Erkrankung und kann innere Prozesse selbst am besten wiedergeben, die für Außenstehende nur schwierig zu erkennen, zeitlich einzuordnen und zu bewerten sind, wenn sie nicht zu von außen erkennbaren Symptomen oder pathologischen Verhaltensweisen führen. Die DUP und DUI fallen im Median und Mittelwert im Vergleich mit internationalen Studien zu ersterkrankten psychotischen Menschen relativ lang aus, liegen aber in einem Zeitrahmen, der in Metaanalysen und Studien in Deutschland herausgefunden wurde (Marshall et al., 2005).
- Bei den Angaben der Patienten zur Konsumhäufigkeit (nicht zur Abstinenz) sind Verfälschungstendenzen mit einer Tendenz zu sozialer Erwünschtheit anzunehmen. In Übereinstimmung mit anderen Studien gab es eine hohe Übereinstimmung zwischen den Abstinenzangaben der Patienten und dem Drogenurintestergebnis von mindestens 82% (Bellack et al., 2006; Martino et al., 2006), jedoch wurden keine Atemalkoholkontrollen durchgeführt.
- Bei den zur Baseline stationär behandelten Patienten (63%) wurde als Referenzwert für die Veränderungsmessung die Häufigkeit des Substanzkonsums vor der stationären Aufnahme erfasst. Dies führte zu hohen Baseline-Werten und es besteht die Gefahr einer Regression zur Mitte unabhängig von der Interventionsbedingung (Bortz & Döring, 2006; Kavanagh, Young et al., 2004). Unter Berücksichtigung möglicher

Verfälschungstendenzen bei den Konsumangaben, einer stationären Behandlungsrate von 35% der Stichprobe im Studienverlauf und damit einhergehender unfreiwilliger Abstinenz ist von einer Überschätzung der „wahren“ Reduktion des Suchtmittelkonsums auszugehen.

- Für die Untersuchung der differenziellen therapeutischen Effekte von MOVE versus STAR und den zu erwartenden geringen Effektunterschieden ist die Fallzahl von 65 Patienten klein und die statistische Power gering. Daher sollte die vorliegende Studie als eine Pilotstudie interpretiert werden, in der Hypothesen generiert wurden, die dann in größeren (wenn möglich) Multizenterstudien geprüft werden müssen.
- Aufgrund der geringen Probandenzahl wurden keine Subgruppenanalysen (z.B. für Ersterkrankte und Patienten mit wiederholten psychotischen Episoden) durchgeführt. So konnte die Frage, ob MOVE oder STAR für eine Subgruppe verhältnismäßig größere Erfolgchancen bietet, nicht beantwortet werden.
- Die *Validität* und *Generalisierbarkeit* der Ergebnisse zur differenziellen Wirksamkeit von MOVE versus STAR wird erheblich durch die hohe Rate an frühzeitigen Therapie-Abbrechern von 29% eingeschränkt, zudem hier ein Selektionseffekt vorlag. Diese hohen Abbrecherraten sind ein gravierendes Problem und reduzieren auch bei Anwendung randomisierter Studiendesigns und moderner statistischer Methoden die Aussagekraft. Vergleichbare hohe Therapie-Abbrecher-Raten werden in fast allen RCTs mit DD-Patienten berichtet (Cleary et al., 2008). Diese schlechte Therapie-Compliance könnte daher zum einen krankheitsbedingt auftreten, zum anderen aber auch teilweise auf die Vernachlässigung der Patientenpräferenzen im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien zurückgeführt werden (McHugo et al., 2006). So wäre in der vorliegenden Studie die Gruppentherapie bei einigen Patienten erst später nach Stabilisierung der schizophrenen Symptomatik geeignet gewesen (Bellack et al., 2006) und einige Patienten hatten den Wunsch, die Gruppentherapie erneut zu besuchen oder zu wiederholen.
- Da eine unbehandelte oder Wartelisten-Kontrollgruppe gefehlt hat und die Therapie-Abbrecher (von MOVE oder STAR) im Vergleich zu den Therapie-Teilnehmern kein schlechteres Outcome zu t2 hatten, können die

Veränderungen bei den Therapie-Teilnehmern (im Sinne einer Kontrollgruppe ohne Intervention) nicht mit Sicherheit auf die Interventionsbedingungen selbst zurückgeführt werden.

- Es erscheint fragwürdig, ob man bei einer Therapieteilnahme, definiert als Besuch von mindestens 2 Sitzungen der MOVE- bzw. STAR-Gruppe, überhaupt von therapeutischen Effekten ausgehen kann, auch wenn einige RCTs bereits nach 1 MI-Sitzung Effekte fanden (Martino et al., 2002; Swanson et al., 1999).
- Wie auch in anderen RCTs (Edwards et al., 2006; Martino et al., 2006) ist anzunehmen, dass Spontanheilung, Regression zum Mittelwert und unspezifische und spezifische Effekte durch zusätzliche psychotherapeutische und psychosoziale Angebote jeweils beträchtliche Anteile des Outcomes aufklären und der Anteil der Varianzaufklärung, der auf die MOVE- und STAR Therapie zurückgeführt werden kann, vermutlich nur eher klein ist.
- Die Manualtreue der Therapeuten wurde nicht untersucht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der Kontrollgruppe STAR therapeutische Elemente aus dem MOVE-Manual angewendet wurden, zudem die Therapeuten in der gleichen Ambulanz arbeiteten. Dieses Phänomen wird auch als „Kontamination“ oder „Praxisshift“ charakterisiert.
- Es wurde keine Messung der aus Sicht der Patienten möglicherweise ungleichen Expertise und Kompetenz der Therapeuten in der MOVE- und STAR Bedingung vorgenommen (Devereaux et al., 2005).
- Die Überlegenheit von MOVE im Vergleich zur STAR konnte nicht für den a priori festgelegten Haupteffizienzparameter gezeigt werden. Die Interventionseffekte für die sekundären Parameter dürfen nach den CONSORT Richtlinien nicht zur Entscheidung über die Wirksamkeit des Verfahrens herangezogen werden. Die gefundenen signifikanten Effekte sind vorsichtig zu interpretieren, da keine Adjustierung für multiples Testen stattfand und die hohe Anzahl der berechneten Häufigkeits- und Mittelwertsvergleiche das Risiko eines  $\alpha$ -Fehlers (kumulierter Alpha-Fehler) erhöht.

- Alle Nebenfragestellungen wurden explorativ analysiert. Die Ergebnisse erheben keinen Anspruch auf Repräsentativität und erfordern eine Replikation in repräsentativen und größeren Stichproben.

## **7. Überlegungen zu möglichen Konsequenzen für die Klinik und Praxis**

Vor dem Hintergrund der Studienergebnisse, den praktischen Erfahrungen und der Literatur sollen im Folgenden geleitet von dem plausiblen Grundsatz „Prävention vor Therapie“ mögliche Implikationen für Prävention und Vorschläge für eine Modifikation des ursprünglichen Behandlungskonzepts skizziert und diskutiert werden.

### **7.1 Prävention: Früherkennung und Frühbehandlung**

Für die Stichprobe ist anzunehmen, dass der frühe Beginn und die lange Dauer der Sucht und unbehandelten Psychose (DUP) bereits vor der ersten Behandlung zu einer frühen Chronifizierung und erheblichem emotionalen Leid führte (Marshall et al., 2005; Perkins, Gu, Boteva, & Lieberman, 2005). Metaanalysen und Reviews finden mehrheitlich einen potentiell negativen Einfluss einer langen Zeitdauer der unbehandelten Sucht und Psychose auf den Erkrankungsverlauf und Behandlungserfolg (Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005; R. Williams & Chang, 2000).

Die klinisch-praktische Relevanz dieser Befunde liegt darin, dass das Einstiegsalter in die Sucht sowie die Dauer der unbehandelten Sucht und Psychose, im Unterschied zu anderen prognoseelevanten Faktoren, prinzipiell durch Prävention im Sinne einer früheren Erkennung und Behandlung beeinflussbar sind (International Early Psychosis Association Writing Group, 2005; Yung et al., 2007). Auch der WHO-Bericht (WHO, 2004) hat die Prävention psychischer Störungen zu einem wichtigen Ziel zukünftiger Gesundheitsversorgung erklärt.

Aufgrund der hohen Prävalenzraten von Cannabisstörungen bei Jugendlichen werden mittlerweile bundesweit verschiedene Präventionsprogramme und Frühinterventionsmaßnahmen für suchtgefährdete Jugendliche gefördert und evaluiert (Pfeiffer-Gerschel et al., 2008), für die eine

ansteigende Nachfrage besteht (Sonntag et al., 2006). Durch die Verzögerung, Reduktion oder Verhinderung eines frühen Substanzkonsums könnte neben dem primären Ziel einer Vorbeugung des Substanzmissbrauchs auch ein potentieller Risikofaktor, der zum Ausbruch der psychotischen Entwicklung beitragen könnte, reduziert werden (Hall, 2009; Mojtabai, Malaspina, & Susser, 2003; Moore et al., 2007).

Der replizierte Befund, dass manifest psychotische und/oder süchtige junge Menschen auch in hoch entwickelten Gesundheitssystemen jenseits der existierenden Versorgungsstrukturen lange Zeit an ihren Erkrankungen leiden, liefert starke Argumente für eine Früherkennung mit der Zielsetzung einer Verkürzung der Dauer der unbehandelten Erkrankung (Fuchs & Steinert, 2004; International Early Psychosis Association Writing Group, 2005; Klosterkötter, 2006; Köhn et al., 2004; Marshall et al., 2005). Früherkennung und Frühbehandlung können dann erfolgreich sein, wenn sich Betroffene frühzeitig an das psychosoziale Versorgungssystem wenden und Professionelle ihre Beschwerden als mögliche Frühsymptome oder manifeste Symptome einer psychischen Erkrankung erkennen und geeignete Schritte in Form von Überweisungen an ein spezialisiertes Früherkennungszentrum einleiten oder eine adäquate Behandlung initiieren (Yung et al., 2007). Speziell für eine Früherkennung und Behandlung von sucht- und/oder psychosegefährdeten jungen Menschen wäre eine Vernetzung des psychiatrischen Versorgungssystems mit der Jugend- und Suchthilfe mit häufigem Erstkontakt zu gefährdeten Jugendlichen notwendig (Howard, Stubbs, & Arcuri, 2007).

Bei Menschen mit einem erhöhten Psychoserisiko und bei ersterkrankten psychotischen Menschen sollte auch ein Fokus auf dem erhöhten Risiko von Substanzmissbrauch liegen und Interventionen gegen eine Suchtentwicklung frühzeitig in die Behandlung integriert werden (Addington & Addington, 2007; Archie & Gyomorey, 2009; Archie et al., 2007; Kavanagh & Connolly, 2009; Turner et al., 2007; van Mastrigt et al., 2004; Westermeyer, 2006), da direkt im Anschluss an die erste psychotische Phase eine große Motivation zur Krankheitsbewältigung vorliegen könnte (Baker et al., 2006; Edwards et al., 2006).

## **7.2 Ausblick für zukünftige integrierte Behandlungsmodelle**

### ***Eine Intensivierung der therapeutischen Interventionen ist notwendig***

Die Stichprobe zeigte multiple Komorbiditäten und psychosoziale Beeinträchtigungen. Der Erkrankungsverlauf wurde kompliziert durch „Motivationsprobleme“ nicht nur bezüglich einer Konsumreduktion, sondern auch der Notwendigkeit einer psychiatrisch-psychotherapeutischen und pharmakologischen Therapie. Während der Studienphase lag bei 66% mindestens eine Phase von Medikamenten Non-Compliance, bei 35% war eine (erneute) stationäre Aufnahme erforderlich und die im Durchschnitt längste Zeit verbrachte die Stichprobe in stationärer und nicht in ambulanter Therapie. Die Verfolgung der Krankheitsverläufe der Stichprobe über den Follow-up Zeitraum war nicht Gegenstand der Arbeit. Jedoch war im Klinikbetrieb zu beobachten, dass viele Patienten über das Follow-up hinaus erneut stationär aufgenommen werden mussten. Die Gründe waren vielfältig: Rückfälle, Suizidalität, Gewaltvorfälle, Prostitution und Arbeits- und Wohnungsverlust. Ein weiterer sozialer Abstieg ist bei Patienten, die sich nicht schon vorher in einem geordneten Umfeld mit sozialer Unterstützung befunden haben, zu befürchten. Vor diesem Hintergrund erscheint bei der Mehrheit der Stichprobe für eine erfolgreiche Behandlung im *ambulantem* Setting eine Intensivierung der therapeutischen Bemühungen und Interventionen notwendig.

### ***Grundprinzipien und Elemente einer ambulanten integrierten Behandlung für adoleszente DD-Patienten***

Optimal für eine realistische Therapieplanung und die Selektion geeigneter Interventionsstrategien wäre eine systematische Anamnese und klinische und neuropsychologische Diagnostik und die Erfassung von positiven Kompetenzen und Ressourcen (Kavanagh & Connolly, 2009).

Nach den Empfehlungen internationaler (Ziedonis et al., 2005) und deutscher evidenzbasierter Konsensusleitlinien (Stufe S3; DGPPN, Gaebel & Falkai, 2006) sollte ein ambulantes integriertes Therapieprogramm idealerweise langfristig angelegte, niederschwellige und multimodale Interventionen zur Behandlung der *Psychose* (Förderung von Krankheitseinsicht und Compliance, Erkennen psychotischer Frühwarnsymptome, Rückfallmanagement), zur Behandlung der *Sucht* (Erkennen des Missbrauchs, Förderung der

Abstinenzmotivation, Rückfallmanagement, „gesunde“ Alternativen zum Substanzmissbrauch) und zur Behandlung der *Doppeldiagnose* und weiterer psychischer Störungen umfassen.

Angesichts der getrennten Versorgungsstrukturen im Bereich Sucht und Psychose stellt sich die Frage, in welches der beiden komplementären Versorgungssysteme welche Subgruppen von DD-Patienten integrierbar sind. Nach den Erfahrungen in der vorliegenden Studie wäre eine langfristig ambulante Behandlung für die meisten DD-Patienten eher in einer multidisziplinären Institutsambulanz realisierbar, da viele Patienten mit den Angeboten des ambulanten Suchthilfesystems überfordert sein könnten.

Ersterkrankte junge psychotische DD-Patienten haben oft Schwierigkeiten, sich überhaupt auf eine Therapie und insbesondere eine langfristige abstinenzorientierte Therapie einzulassen (Kreyenbuhl et al., 2009; Miller et al., 2009). Daher ist ein gestuftes Vorgehen analog der traditionellen suchtspezifischen Therapie mit Kontaktphase, Motivationsphase, aktiver Therapiephase sowie Stabilisierungsphase und einer Anpassung der Interventionen in diese Stadien sinnvoll. Demnach ist in der kritischen Kontaktphase im Sinne der Harm-Reduction das Halten der Patienten in der Therapie und die Erhöhung der Therapiemotivation das erste und dringlichste Therapieziel (Archie & Gyomory, 2009; Drake, 2007b; Gouzoulis-Mayfrank, 2004; Miller et al., 2009). Im Sinne der stadiengerechten Interventionen sollten die therapeutischen Ziele (Harm-reduction, Konsumreduktion, Abstinenz) und Interventionen (zunächst motivationale Interventionen und Psychoedukation, später suchtspezifische verhaltenstherapeutische Maßnahmen) kontinuierlich an den aktuellen motivationalen Zustand der Patienten angepasst und schrittweise gesteigert oder auch reduziert werden, um Überforderungen von Patienten und Therapeuten und Therapieabbrüche zu vermeiden (Baker et al., 2009; Cleary et al., 2009). Allgemein sollten die Erwartungen hinsichtlich Compliance und Zuverlässigkeit nicht (zu) hoch sein.

In der Stichprobe waren ein Viertel der Patienten nicht in der Lage, die Gruppentherapie anzufangen oder kontinuierlich zu besuchen. Das im Rahmen der Studie zeitlich starre und strukturierte Gruppentherapieangebot könnte

psychotische, desorganisierte und misstrauische Patienten überfordert haben und wäre bei diesen Patienten erst nach einer Reduktion der schizophrenen Symptomatik geeignet. Misstrauische oder sozial ängstliche Patienten könnten eher von motivierender und beziehungsfördernder Gesprächsführung in Einzeltherapie profitieren. Hier könnte eine modifizierte und gegebenenfalls gekürzte Version von MOVE in Einzeltherapie eine sinnvolle Alternative zur oder ein Wegbereiter für die Gruppentherapie sein.

Aus dieser Studie geht hervor, dass die MOVE Gruppentherapie von den Patienten besser angenommen wurde als ein unspezifisches Therapieangebot und dadurch eine Verbesserung der Behandlungs-Compliance der Patienten bewirken könnte. MOVE versucht durch den Schwerpunkt einer kontinuierlichen motivationalen Therapie zur Motivationsbildung und Reifung einer Veränderungsmotivation junge DD-Patienten mit einer geringen Abstinenzmotivation zu erreichen und könnte bei diesen einen ersten Anstoß für den Prozess einer Verhaltensänderung geben. Die Patienten der MOVE-Gruppe haben von der integrierten Behandlung durch einen Sucht- und einen Psychoseexperten eindeutig profitiert. Für die MOVE Gruppentherapie erscheint eine halboffene Gruppe geeigneter als eine geschlossene Gruppe, da sonst gegen Ende der Therapie nur noch wenige Teilnehmer verbleiben können. Die Teilnehmer sollten möglichst homogen hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten und dem Schweregrad der schizophrenen Symptomatik sein, um Unter- und Überforderungen der Patienten zu vermeiden.

In die Gesamttherapie sollten weitere (vermutlich) wirksame psychosoziale und psychotherapeutische Bausteine integriert werden.

Als kurzfristig wirksame Intervention zur Erhöhung der Therapiemotivation und Therapie-Compliance oder auch als unterstützende Intervention zur Entwicklung einer intrinsischen Abstinenzmotivation haben sich *Anreiz- und Belohnungssysteme* erwiesen (Cleary et al., 2009; DiClemente et al., 2008; Drake et al., 2008), wobei die Incentives für eine regelmäßige Therapieteilnahme (Hjorthøj et al., 2008) oder die Abgabe von Drogenurintests (Bellack et al., 2006) ausgezahlt werden könnten. Als Incentives bieten sich bei jungen Menschen abstinenzfördernde Sach- und Dienstleistungen an, z.B. Kinokarten oder Eintrittskarten für Sportveranstaltungen, die mit anderen Gruppenteilnehmern gemeinsam eingelöst werden können (Hjorthøj et al.,

2008; Hjorthøj et al., 2009). Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, ob die positiven Therapieeffekte nach Absetzen der Anreiz- und Belohnungssysteme aufrechterhalten bleiben und ob sich eine extrinsisch beeinflusste Motivation in eine intrinsische Motivation umwandeln kann (Kavanagh & Connolly, 2009).

Das *soziale Umfeld* (z.B. Freunde, Familie) einschließlich der *Wohnsituation* sollte frühzeitig in die Therapie einbezogen werden und könnte die Therapie- und Medikamenten-Compliance, die Abstinenzbemühungen und die Rückfallprophylaxe des Patienten unterstützen (Barrowclough et al., 2001).

Auch eine realistische Planung der *schulischen oder beruflichen Perspektive* könnte einen wichtigen Anreiz für die Abstinenzmotivation darstellen, hierzu sollten *soziotherapeutische und soziorhabilitative Maßnahmen* in eine integrierte Behandlung eingebettet werden. Bislang fehlt der Wirksamkeitsnachweis für soziotherapeutische Interventionen, Angehörigenarbeit und Familieninterventionen bei DD-Patienten, wobei es überraschend wäre, wenn diese nicht einen ähnlich positiven Effekt hätten wie bei Schizophrenen ohne Sucht (Kavanagh & Connolly, 2009).

Auf struktureller Versorgungsebene könnte eine engmaschige, ambulante, multimodale integrierte Behandlung einschließlich Pharmakotherapie idealerweise über Assertive Community Treatment (ACT) Teams geleistet werden. Diese *aufsuchende gemeindenahe Behandlung* in einem multiprofessionellen ACT-Team aus Psychiatern, Psychologen und Suchtherapeuten mit therapeutischer Kontinuität und 24-h Erreichbarkeit beinhaltet Hausbesuche, wenn der Patient nicht zu vereinbarten Terminen erscheint und häusliche Akuttherapie bei Krisen (Kreyenbuhl et al., 2009).

In den angloamerikanischen Ländern gehört ACT seit 1992 zu den fünf „evidenzbasierten“ Therapien der Schizophrenie (Marshall & Lockwood, 1998). Es finden sich Hinweise für die Vorteile einer ACT-Behandlung gegenüber der Standardbehandlung bei DD-Patienten (Drake et al., 2008). Im deutschen Versorgungssystem wird ACT bisher nur in Modellprojekten praktiziert. Die Effektivität von ACT für schizophrene Patienten in Form des „Hamburger Versorgungsmodells“ wurde belegt (Lambert et al., 2010) und vermutlich könnten auch junge komorbide Patienten von diesem ambulanten Versorgungsmodell profitieren.

## **8. Herausforderungen und Perspektiven für weitergehende Forschung**

Fragt man nach der empirisch abgesicherten Evidenz in dem Forschungsfeld Doppeldiagnose Psychose und Sucht für die verschiedenen zusammenhängenden Bereiche Epidemiologie, Ursachen und Risikofaktoren, Wirksamkeit von Prävention und Intervention sowie der Verlaufsprognose der Sucht, so wurde in dieser Arbeit deutlich, dass wenig wirklich empirisch abgesichert ist. In der Forschungsliteratur findet sich immer wieder der Hinweis auf die nicht ausreichende Evidenzlage und die Notwendigkeit weiterer Studien (Cleary et al., 2008; Drake et al., 2008; Hjorthøj et al., 2009; Sacks, Chandler, & Gonzales, 2008; Westermeyer, 2006). Es ist unklar, ob die ausschließlich aus Amerika, England und Australien stammenden Studienergebnisse zur Effektivität integrierter Versorgungsmodelle aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme auf Deutschland übertragen werden können (Cleary et al., 2008). Abschließend folgt angelehnt an die Forschungsagenda u.a. von Sacks et al. (2008) ein Resümee zu möglichen Forschungsperspektiven zur Thematik Komorbidität von Sucht und anderen psychischen Störungen und speziell zur Komorbidität von Sucht und Psychose.

### ***(Versorgungs-)Epidemiologie, Prävalenz***

Aktuelle epidemiologische Daten für die Komorbidität Psychose und Sucht liegen für Deutschland nicht vor. Daher kann nicht beurteilt werden, ob der klinische Eindruck (Gouzoulis-Mayfrank, 2008) einer realen Zunahme entspricht. Aktuelle Prävalenzdaten wären wichtig für eine Abschätzung des Behandlungsbedarfs und eine wissenschaftlich begründete Präventions-, Beratungs- und Behandlungspolitik. Wie in anderen Ländern (Howard et al., 2007; Kavanagh & Connolly, 2009) wird in Deutschland davon ausgegangen (Gouzoulis-Mayfrank, 2008), dass DD-Patienten mitbedingt durch die gegenwärtigen Versorgungsstrukturen keine oder eine nicht ausreichende suchtspezifische Behandlung erfahren, mit der Folge des Fortbestehens der Störung und Chronifizierungsgefahr. Diese Befürchtung wird gestützt durch versorgungsepidemiologische Daten zur Verbreitung evidenzbasierter psychotherapeutischer Interventionen bei schizophrenen Menschen in

Deutschland, welche eine erhebliche Lücke zwischen Evidenzbasis und Anwendungspraxis aufzeigen (Puschner et al., 2006).

### ***Ursachen und Erklärungsmodelle***

Eng verbunden mit der Frage der Prävalenz ist die Frage nach störungsspezifischen Ursachen und Risiko- und Schutzfaktoren für die Entstehung einer substanzbezogenen-, einer psychotischen Störung und die Komorbidität. Es besteht Konsens, dass keines der einzelnen ätiologischen Erklärungsmodelle zur hohen Komorbidität Psychose und Sucht allgemeine Gültigkeit hat (Gouzoulis-Mayfrank, 2008; Gregg et al., 2007). Zukünftige Studien sollten Krankheitsmodelle in Subgruppen von komorbiden Patienten untersuchen. Das Verstehen der Ursachen für die Entwicklung und der Aufrechterhaltung des Substanzkonsums ist eine wichtige Grundlage für die Entwicklung effektiver therapeutischer Interventionen (Barrowclough et al., 2009).

### ***Prävention, Früherkennung und Frühintervention***

Aus ethischen Gründen (Gefahr der fälschlicher Risikozuschreibung, Stigmatisierung, Nebenwirkung der Prävention) sind für die meisten psychischen Erkrankungen derzeit nur indizierte Präventionsangebote vertretbar (Klosterkötter, 2006). Der Grundsatz „Prävention vor Therapie“ erscheint plausibel. Das evidenzbasierte Wissen über die Durchführbarkeit, die Akzeptanz bei Betroffenen und die differenzielle (Kosten-Nutzen-)Effektivität und Nachhaltigkeit verschiedener Präventions- und Frühinterventionsansätze (universal, selektiv, indiziert) ist noch begrenzt und ein wichtiges zukünftiges Forschungsfeld auf dem Weg zu einer präventiven Psychiatrie (Klosterkötter, 2006; WHO, 2004).

Auch sekundäre Präventionsmöglichkeiten zur Verkürzung der Dauer der unbehandelten Erkrankung sollten weiterhin entwickelt und evaluiert werden. Für eine frühzeitige Identifikation und Behandlung einer Sucht bei jungen psychiatrischen Patienten sowie einer psychischen Komorbidität bei jungen Suchtpatienten wäre die Entwicklung und Evaluation von vernetzten Beratungs- und Therapieangeboten zwischen der Psychiatrie und Suchtkrankentilfe wünschenswert (Howard et al., 2007).

## ***Intervention***

Nach den Kriterien der Cochrane Gesellschaft fehlt die externe Evidenz, dass motivationale Interventionen alleine oder kombiniert mit kognitiver Verhaltenstherapie bei adoleszenten DD-Patienten gegenüber unspezifischen therapeutischen Ansätzen überlegen sind oder einzigartige Wirkmechanismen aufweisen. Diese Befundlage wird in der Psychotherapieforschung als „Äquivalenzparadox“ beschrieben (Luborsky et al., 2002), d.h. unterschiedliche nicht kompatible Therapieverfahren erlangen eine vergleichbare Effektivität. Bei einem hohen Maß universeller Wirkmechanismen lassen sich differenzielle therapeutische Effekte, die Validität der Therapiekonzeption sowie therapeutische Wirkprinzipien der zur Anwendung gebrachten Verfahren vermutlich nicht durch „reine“ Outcome-Messungen in RCTs beobachten. Hier ist eine Pluralität der Forschungsmethoden notwendig (Fydrich & Schneider, 2007; McHugo et al., 2006).

Die Praxis der evidenzbasierten Medizin bedeutet die Integration von Patientenpräferenzen, individueller klinischer Expertise und klinisch-pragmatischen Expertenempfehlungen bzw. Behandlungsleitlinien mit der externen empirischen Evidenz aus systematischer Forschung.

Während Experten und Behandlungsleitlinien seit mehreren Jahren A-Empfehlungen (Gouzoulis–Mayfrank, 2008) oder B-Empfehlungen (Gaebel & Falkai, 2006) für motivationale Interventionen geben, bewerten systematische Reviews MI nach wie vor nicht als wissenschaftlich anerkanntes evidenzbasiertes Verfahren (Bechdorf et al., 2005; Cleary et al., 2008; Drake et al., 2008; Martino, 2007). Eine mögliche Erklärung für diese uneinheitlichen Schlussfolgerungen aus der vorliegenden empirischen Evidenzlage zur Effektivität von MI ist, dass Leitlinien Therapieempfehlungen mit wesentlich niedrigerem Evidenzgrad aussprechen (müssen) als Metaanalysen oder Reviews.

In der Forschungsliteratur wird übereinstimmend weiterer Aufklärungsbedarf zu den Wirkprinzipien, zur Validität der postulierten Therapierationale und zur Wirksamkeit motivationaler Kurzzeitinterventionen bei DD-Patienten konstatiert (Cleary et al., 2008; DiClemente et al., 2008; Drake et al., 2008; Martino, 2007).

Weitere auch in dieser Studie offen gebliebene Fragen zu MI betreffen u.a. die Fragen der differenziellen Indikation und Prädiktion (welche

Patientensubgruppen profitieren besonders, welche weniger?), der Spezifität und Wirkmechanismen von MI (welche Elemente der Intervention sind notwendig und wirksam?) und der Gültigkeit intentionaler Veränderungsprozesse bei psychotischen DD-Patienten. Auch zu den Fragen der differenziellen Effektivität von Gruppen- versus Einzelinterventionen, des Einsetzens der Intervention (als Prävention bei Risikogruppen, nach der Akutphase oder erst in der Remissionsphase der Psychose?), der Therapiedauer (ist eine längere Behandlung eine bessere Behandlung?), der Langfristigkeit der Effekte und der angemessenen Erfolgsmaße besteht weiterer Forschungsbedarf (Baker et al., 2009; Cleary et al., 2008; DiClemente et al., 2008; Drake et al., 2008; Martino, 2007; Martino et al., 2006).

Nicht nur Einzelinterventionen, sondern auch die Entwicklung innovativer und integrierter Versorgungsstrukturen sollte auf wissenschaftlicher Studienevidenz basieren. Neben der Untersuchung der Efficacy von suchtspezifischen Kurzzeitinterventionen wie MI mittels des RCTs, sollten zukünftig verstärkt "Effektivenss"-Studien zur Durchführbarkeit und Wirksamkeit von integrierten multimodalen Versorgungsmodellen bei Berücksichtigung der Kosten-Effektivität durchgeführt werden (Cleary et al., 2008; Donald et al., 2005; Drake et al., 2008; McHugo et al., 2006). Die deutschen Leitlinien der Schizophreniebehandlung empfehlen eine integrierte, aufsuchende multimodale ambulante Behandlung unter Wahrung der therapeutischen Kontinuität als „Good Clinical Practice“ (Gaebel & Falkai, 2006). Dennoch besteht in Deutschland Nachholbedarf bezüglich der Entwicklung und Implementierung langfristig angelegter integrierter Programme für DD-Patienten und es existiert derzeit keine Studie zur Effektivität (Gouzoulis-Mayfrank, 2007; Puschner et al., 2006).

Da es sich bei der Doppeldiagnose Psychose und Sucht meist um eine komplexe und lang anhaltende Störung handelt, sollten zukünftige Therapiestudien die differenzielle Effektivität von kombinierten und stadiengerecht konzipierten Einzelinterventionsmaßnahmen, eingebettet in ein Gesamtinterventionspaket, über einen längeren Follow-up Zeitraum untersuchen (Baker et al., 2006; Baker et al., 2009; Dumaine, 2003; Hjorthøj et al., 2009; Martino et al., 2006) wie z.B. in der laufenden Studie von Hjorthøj et al. (2008).

Die Heterogenität der Therapiestudien stellt für Reviewer ein großes Problem dar (Cleary et al., 2008; Cleary et al., 2009; Donald et al., 2005; Drake et al., 2008; Tiet & Mausbach, 2007). Daher sollten zukünftige Therapiestudien einheitliche Diagnosekriterien, Outcome-Parameter und Erhebungsinstrumente verwenden und bezüglich des Alters und der psychiatrischen Komorbidität homogene DD-Subgruppen untersuchen.

Bei der Konzeption zukünftiger Studien könnte berücksichtigt werden, dass eine strikte Urinkontrolle möglicherweise entbehrlich ist, da auch in der vorliegenden Studie eine hohe Übereinstimmung zwischen Konsumangaben und Urinbefunden festgestellt wurde (Martino et al., 2006).

Angesichts der hohen Interventionsabbrucherraten und der zu erwartenden kleinen Interventionseffekte eignen sich für eine Sammlung großer Fallzahlen Multi-Center-Studien, z.B. mehrarmige Studien mit einem direkten Vergleich verschiedener Interventionen (Cleary et al., 2008; Drake et al., 2008; Tiet & Mausbach, 2007).

Gemäß einem stadiengerechten Behandlungskonzept sollten auch die Therapieziele und Erfolgsmaße „stadiengerecht“ und in Bezug auf die untersuchte Intervention (Kurzzeit- versus Langzeitintervention) realisierbar gewählt werden (McHugo et al., 2006). So kann diskutiert werden, ob im Rahmen einer Kurzzeitintervention nicht die Stabilität der Behandlungs-Compliance ein, im Vergleich zur Konsumreduktion realitätsnäheres, aber dennoch klinisch relevantes primäres intermediäres Zielkriterium darstellen könnte (Drake et al., 2008; McHugo et al., 2006).



## V. Zusammenfassung

Trotz hoher Prävalenz der Doppeldiagnose (DD) Psychose und Sucht von etwa 50% und klinischer Relevanz bedingt durch den schlechten psychofunktionalen Verlauf bei persistierendem Substanzkonsum fehlt es nach dem Cochrane Review (2008) an evidenzbasierten integrierten Versorgungsmodellen und suchtspezifischen Kurzzeitinterventionen. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effektivität einer motivational-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (MOVE) im Vergleich mit einer supportiven Suchtherapie (STAR) gleicher Intensität bei adoleszenten DD-Patienten in einem einfach-blinden cluster-randomisierten Studie mit Post- (t1) und Katamneseuntersuchung 6 Monate nach Therapiebeginn (t2). Beide Interventionen wurden geschlossen mit 4-6 Teilnehmern von je 2 Therapeuten über 6 Wochen mit 2 Sitzungen wöchentlich durchgeführt. Es wurden die Daten von 65 DD-Patienten verteilt auf 16 Cluster in einer Intention-to-treat-Auswertung analysiert. Es gab keine statistisch signifikanten interventionsspezifischen Unterschiede auf den primären Studienendpunkt „Reduktion des Alkohol- und Drogenkonsums“. Jedoch konnten für sekundäre Endpunkte positive Effekte nachgewiesen werden. In der MOVE- versus STAR-Bedingung fand sich eine signifikant höhere Therapieteilnahme ( $d=0.9$ ), eine bessere Therapie-Compliance im Verlauf und statistische Trends für eine stärkere Reduktion der schizophrenen und depressiven Symptomatik zu t1 und t2. In beiden Therapiebedingungen MOVE und STAR gab es statistisch signifikante Konsumreduktionen und Verbesserungen der klinischen Symptomatik, der Lebensqualität und des Funktionsniveaus mit etwa gleich großen Effektstärken, was auf ein Äquivalenzparadox hindeutet. Schlussfolgernd erreichte MOVE im Vergleich zu einer unspezifischen Intervention eine hohe Akzeptanz bei den Patienten und könnte eine wirksame Methode für den Aufbau und die Erhöhung der Behandlungs-Compliance darstellen.



## VI.Literaturverzeichnis

- Addington, D., & Addington, J. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3, 247-251.
- Addington, D., & Addington, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6, 201-208.
- Addington, D., Addington, J., & Atkinson, M. (1996). A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophrenia Research*, 19, 205-212.
- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1994). Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 11, 239-244.
- Addington, J., & Addington, D. (2007). Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 304-309.
- Addington, J., & Duchak, V. (1997). Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 233-329.
- Ajdacic-Gross, V., Lauber, C., Warnke, I., Haker, H., Murray, R. M., & Rössler, W. (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophrenia Research*, 95, 9-18.
- Alverson, H., Alverson, M., & Drake, R. E. (2001). Social patterns of substance use among people with dual diagnoses. *Mental Health Services Research*, 3, 3-14.
- American Psychiatric Association. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen -Textrevision- DSM-IV-TR* (H. Saß, H. U. Wittchen, M. Zaudig & I. Houben, Trans.). Göttingen: Hogrefe.
- Amminger, G. P., Harris, M. G., Conus, P., Lambert, M., Elkins, K. S., Yuen, H. P., et al. (2006). Treated incidence of first-episode psychosis in the catchment area of EPPIC between 1997 and 2000. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 14, 337-345.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 784-788.
- Andreasson, S., Allebeck, P., & Engstrom, A. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-1486.
- Anthony, J., & Degenhardt, L. (2007). Projecting the impact of changes in cannabis use upon schizophrenia in England and Wales: the role of assumptions and balance in framing an evidence-based cannabis policy. *Addiction*, 102, 515-516.
- Appleby, L., Dyson, V., Altman, E., & Luchins, D. J. (1997). Assessing substance use in multiproblem patients: reliability and validity of the Addiction Severity Index in a mental hospital population. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 159-165.
- Archie, S., & Gyomorey, K. (2009). First episode psychosis, substance abuse and prognosis: a systematic review. *Current Psychiatry Reviews*, 5, 153-163.
- Archie, S., Rush, B. R., Akhtar-Danesh, N., Norman, R., Malla, A., Roy, P., et al. (2007). Substance use and abuse in first-episode psychosis:

- prevalence before and after early intervention. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1354-1363.
- Arendt, M., Preben, B. M., Rosenberg, R., Pedersen, C. B., & Waltoft, B. L. (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1269-1274.
- Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., & Munk-Jorgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, 187, 510-515.
- Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., & Andreasen, N. C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of premorbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379-388.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Attkisson, C. C., & Zwick, R. (1982). The client satisfaction questionnaire. Psychometric properties and correlation with service utilization and psychotherapy outcome. *Evaluation Program Planning*, 5, 233-237.
- Baker, A., Bucci, S., Lewin, T. J., Kay-Lambkin, F., Constable, P. M., & Carr, V. J. (2006). Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 188, 439-448.
- Baker, A., Bucci, S., Lewin, T. J., Richmond, R., & Carr, V. (2005). Comparisons between psychosis samples with different patterns of substance use recruited for clinical and epidemiological studies. *Psychiatry Research*, 134, 241-250.
- Baker, A., Lee, N. K., Claire, M., Lewin, T. J., Grant, T., Pohlman, S., et al. (2005). Brief cognitive behavioural interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. *Addiction*, 100, 367-378.
- Baker, A., Lewin, T. J., Reichler, H., Clancy, R., Carr, V., Garrett, R., et al. (2002). Evaluation of a motivational interview for substance use within psychiatric in-patient services. *Addiction*, 97, 1329-1337.
- Baker, A., Turner, A., Kay-Lambkin, F. J., & Lewin, T. J. (2009). The long and the short of treatments for alcohol or cannabis misuse among people with severe mental disorders. *Addictive Behaviors*, 34, 852-858.
- Barnes, T., Mutsatsa, S., Hutton, S., Watt, H., & Joyce, E. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 188, 237-242.
- Barnett, J. H., Werners, U., Secher, S. M., Hill, K. E., Brazil, R., Masson, K., et al. (2007). Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 190, 515-520.
- Barrowclough, C., Haddock, G., Beardmore, R., Conrod, P., Craig, T., Davies, L., et al. (2009). Evaluating integrated MI and CBT for people with psychosis and substance misuse: recruitment, retention and sample characteristics of the MIDAS trial. *Addictive Behaviors*, 34, 859-866.
- Barrowclough, C., Haddock, G., Tarrier, N., Lewis, S. W., Moring, J., O'Brien, R., et al. (2001). Randomized controlled trial of motivational interviewing,

- cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1706-1713.
- Bartels, S. J., Drake, R., & Wallach, W. A. (1995). Long-term course of substance use disorders among patients with severe mental illness. *Psychiatric Services*, 46, 248-251.
- Bartels, S. J., & Drake, R. E. (1996). Residential treatment for dual diagnosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 379-381.
- Bartels, S. J., Teague, G. B., & Drake, R. E. (1993). Substance abuse in schizophrenia: service utilization and costs. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 227-232.
- Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., et al. (2004). Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second british national survey of psychiatric morbidity. *British Journal of Psychiatry*, 185, 220-226.
- Bechdolf, A., Pohlmann, B., Reck, C., Klosterkötter, J., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2005). Motivationsbehandlung bei Patienten mit der Doppeldiagnose Psychose und Sucht: Eine Übersicht. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 73, 728-735.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory: Second Edition Manual*. Orlando, FL: Harcourt Brace and Company.
- Bell, M., Greig, T., Gill, T., Whelahan, H., & Bryson, G. (2002). Work rehabilitation and patterns of substance use among persons with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 53, 63-69.
- Bellack, A. S., Bennett, M. E., Gearon, J. S., Brown, C. H., & Yang, Y. (2006). A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 63, 426-432.
- Bellack, A. S., & DiClemente, C. C. (1999). Treating substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 50, 75-80.
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G. D., & Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 86-92.
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., & Copestake, S. (1990). The social functioning scale: the development and validation of a scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 157, 853-859.
- Blanchard, J. J., Brown, S. A., Horan, W. P., & Sherwood, A. R. (2000). Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clinical Psychology Review*, 20, 207-234.
- Bland, J. M., & Kerry, S. M. (1997). Trials randomised in clusters. *British Medical Journal*, 315, 600.
- Bonnet, U., Harries-Hedder, K., Leweke, F. M., Schneider, U., & Tossmann, P. (2004). AWMF-Leitlinie: Cannabis-bezogene Störungen. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 72, 318-329.
- Bortz, J., & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., Schulz, K. F., & Ravaud, P. (2008). Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 148, 295-309.

- Boydell, J., Dean, K., Dutta, R., Giouroukou, E., Fearon, P., & R., M. (2007). A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophrenia Research*, 93, 203-210.
- Boydell, J., van Os, O. J., Caspi, A., Kennedy, N., Giouroukou, E., Fearon, P., et al. (2006). Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychological Medicine*, 36, 1441-1446.
- Bradizza, C. M., & Stasiewicz, P. R. (2003). Qualitative analysis of high-risk drug and alcohol use situations among severely mentally ill substance abusers. *Addictive Behaviors*, 28, 157-169.
- Bradizza, C. M., Stasiewicz, P. R., & Carey, K. B. (1998). High-risk alcohol and drug use situations among seriously mentally ill patients: a preliminary investigation. *Addictive Behaviors*, 23, 555-560.
- Bradley, A. C., Baker, A., & Lewin, T. J. (2007). Group intervention for coexisting psychosis and substance use disorders in rural Australia: outcomes over 3 years. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 501-508.
- Bradley, A. C., Baker, A., & Lewin, T. J. (2007). Group intervention for coexisting psychosis and substance use disorders in rural Australia: outcomes over 3 years. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 501-508.
- Bressan, R. A., Chaves, A. C., Shirakawa, I., & de Mari, J. (1998). Validity study of the Brazilian version of the calgary depression scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 32, 41-49.
- Brunette, M. F., & Mueser, K. T. (2006). Psychosocial interventions for the long-term management of patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 10-17.
- Brunette, M. F., Mueser, K. T., & Drake, R. E. (2004). A review of research on residential programs for people with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Drug and Alcohol Review*, 23, 471-481.
- Buckley, P. F. (2006). Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 5-9.
- Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W., an der, H. W., & Hafner, H. (2002). Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse - a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia Research*, 54, 243-251.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). (2007a). *Alkoholkonsum der Jugendlichen in Deutschland 2004 - 2007. Ergebnisse der Repräsentativbefragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung*. Köln: BZgA.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). (2007b). *Cannabiskonsum der Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Repräsentativbefragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung*. Köln: BZgA.
- Burke, B., Arkowitz, H., & Menchola, M. (2003). The efficacy of motivational interviewing: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 843-861.

- Burlon, M., Janssen, H., & Meister, K. (2009). MOVE: Motivational-verhaltenstherapeutische Behandlung von Psychose- und Sucht-Erfahrenen. *Manuskript eingereicht zur Publikation*.
- Campbell, M. K., Elbourne, D. R., & Altman, D. G. (2004). CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *British Medical Journal*, *328*, 702-708.
- Campbell, M. K., Grimshaw, J. M., & Elbourne, D. R. (2004). Intracluster correlation coefficients in cluster randomized trials: empirical insights into how should they be reported. *BMC Medical Research Methodology*, *4*.
- Cantor-Graae, E., Nordstrom, L. G., & McNeil, T. F. (2001). Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research*, *48*, 69-82.
- Cantwell, R., Brewin, J., Glazebrook, C., Dalkin, T., Fox, R., Medley, I., et al. (1999). Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *174*, 150-153.
- Carey, K. B., Cocco, K. M., & Correia, C. J. (1997). Reliability and validity of the addiction severity index among outpatients with severe mental illness. *Psychological Assessment*, *9*, 422-428.
- Carey, K. B., & Correia, C. J. (1998). Severe mental illness and addictions: assessment considerations. *Addictive Behaviors*, *23*, 735-748.
- Carey, K. B., Leontieva, L., Dimmock, J., Maisto, S. A., & Batki, S. L. (2007). Adapting motivational interventions for comorbid schizophrenia and alcohol use disorders. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *14*, 39-57.
- Carey, K. B., Purnine, D. M., Maisto, S. A., & Carey, M. P. (2001). Enhancing readiness-to-change substance abuse in persons with schizophrenia. A four-session motivation-based intervention. *Behaviour Modification*, *25*, 331-384.
- Carey, K. B., Purnine, D. M., Maisto, S. A., Carey, M. P., & Simons, J. S. (2000). Treating substance abuse in the context of severe and persistent mental illness: clinicians' perspectives. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *19*, 189-198.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *249*, 45-49.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., et al. (2005). Moderation of the effect of adolescent onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, *57*, 1117-1127.
- Caton, C. L., Drake, R. E., & Hasin, D. S. (2005). Differences between early phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 137-145.
- Caton, C. L., Hasin, D. S., Shrout, P. E., Drake, R. E., Dominguez, B., First, M. B., et al. (2007). Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *190*, 105-111.
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., & Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *50*, 71-83.

- Chanut, F., Brown, T. G., & Dongier, M. (2005). Motivational interviewing and clinical psychiatry. *Canadian Journal of Psychiatry, 50*, 715-721.
- Chen, C. Y., Brian, M. S., & Anthony, J. C. (2005). Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug and Alcohol Dependence, 79*, 11-22.
- Chouljian, T. L., Shumway, M., Balancio, E., Dwyer, E. V., Surber, R., & Jacobs, M. (1995). Substance abuse among schizophrenic outpatients: prevalence, course, and relation to functional status. *Annals of Clinical Psychiatry, 7*, 19-24.
- Cleary, M., Hunt, G. E., Matheson, S., Siegfried, N., & Walter, G. (2008). Psychosocial treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1), 1-131.
- Cleary, M., Hunt, G. E., Matheson, S., & Walter, G. (2009). Psychosocial treatments for people with co-occurring severe mental illness and substance misuse: systematic review. *Journal of Advanced Nursing, 65*, 238-258.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin, 112*, 155-159.
- Cohen, L. J., Test, M. A., & Brown, R. J. (1990). Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. *American Journal of Psychiatry, 147*, 602-607.
- Coldham, E. L., Addington, J., & Addington, D. (2002). Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 106*, 286-290.
- Compton, M. T., Kelley, M. E., Ramsay, C. E., Pringle, M., Goulding, S. M., Esterberg, M. L., et al. (2009). Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *American Journal of Psychiatry, 166*, 1251-1257.
- Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B. G., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2007). The first-episode psychosis outcome study: premorbid and baseline characteristics of an epidemiological cohort of 661 first-episode psychosis patients. *Early Intervention in Psychiatry, 1*, 191-200.
- Copeland, J., Swift, W., Roffman, R., & Stephens, R. (2001). A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment, 21*, 55-64.
- Cuffel, B. J. (1992). Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease, 180*, 589-592.
- Cutler, D. L., Bevilacqua, J., & McFarland, B. H. (2003). Four decades of community mental health: a symphony in four movements. *Community Mental Health Journal, 39*, 381-398.
- D'Amelio, R., & Behrendt, B., Wobrock, T. (2007). *Psychoedukation Schizophrenie und Sucht. Manual zur Leitung von Patienten- und Angehörigengruppen*. München: Elsevier/Urban & Fischer.
- Darke, S., Hall, W., & Wodak, A. (1992). Development and validation of a multi-dimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: the Opiate Treatment Index. *British Journal of Addiction, 87*, 733-742.
- Deas, D. (2006). Adolescent substance abuse and psychiatric comorbidities. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 18-23.

- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence, 71*, 37–48.
- Devereaux, P. J., Bhandari, M., Clarke, M., Montori, V. M., Cook, D. J., Yusuf, S., et al. (2005). Need for expertise based randomised controlled trials. *British Medical Journal, 330*, 88-92.
- DeWitt, D. J., Adlaf, E. M., Offord, D. R., & Ogborne, A. C. (2000). Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *American Journal of Psychiatry, 157*, 745-750.
- Dickey, B., & Azeni, H. (1996). Persons with dual diagnosis of substance abuse and major mental illness: their excess costs of psychiatric care. *American Journal of Public Health, 86*, 973-977.
- DiClemente, C. C., Nidecker, M., & Bellack, A. S. (2008). Motivation and the stages of change among individuals with severe mental illness and substance abuse disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment, 34*, 25-35.
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. (2008). *Drogen- und Suchtbericht Mai 2008*. Berlin.
- Divine, G. W., Brown, J. T., & Frazer, L. M. (1992). The unit analysis error in studies about physicians' patient care behavior. *Journal of General Internal Medicine, 7*, 623-629.
- Dixon, L. (1999). Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research, 35*, 93-100.
- Dixon, L., Haas, G. H., Weiden, P. J., & Frances, A. J. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry, 148*, 224-230.
- Donald, M., Dower, J., & Kavanagh, D. J. (2005). Integrated versus non-integrated management and care for clients with co-occurring mental health and substance use disorders: a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Social Science and Medicine, 60*, 1371-1383.
- Donner, A., & Klar, N. (2004). Pitfalls of and controversies in cluster randomization trials. *American Journal of Public Health, 94*, 416-422.
- Drake, R. E. (2007a). Dual diagnosis. *Psychiatry, 6*, 381-384.
- Drake, R. E. (2007b). Psychosocial intervention research on co-occurring disorders. *Journal on dual diagnosis, 3*, 85-93.
- Drake, R. E., Green, A. I., & Mueser, K. T. (2003). The history of community mental health treatment and rehabilitation for persons with severe mental illness. *Community Mental Health Journal, 39*, 427-440.
- Drake, R. E., McHugo, G. J., Xie, H., Fox, M., Packard, J., & Helmstetter, B. (2006). Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophrenia Bulletin, 32*, 464-473.
- Drake, R. E., Mercer-McFadden, C., Mueser, K. T., McHugo, G. J., & Bond, G. R. (1998). Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophrenia Bulletin, 24*, 589-608.
- Drake, R. E., & Mueser, K. T. (2002). Co-occurring alcohol use disorder and schizophrenia. *Alcohol Research and Health, 26*, 99–102.

- Drake, R. E., Mueser, K. T., Brunette, M. F., & McHugo, G. J. (2004). A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *27*, 360-374.
- Drake, R. E., O'Neal, E. L., & Wallach, M. A. (2008). A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *34*, 123-138.
- Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1993). Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hospital and Community Psychiatry*, *44*, 780-782.
- Drake, R. E., Wallach, M. A., Alverson, H. S., & Mueser, K. T. (2002). Psychosocial aspects of substance abuse by clients with severe mental illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *190*, 100-106.
- Drake, R. E., Wallach, M. A., & McGovern, M. P. (2005). Future directions in preventing relapse to substance abuse among clients with severe mental illnesses. *Psychiatric Services*, *56*, 1297-1302.
- Duke, P. J., Pantelis, C., & McPhillips, M. A. (2001). Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *179*, 509-513.
- Dumaine, M. L. (2003). Meta-analysis of interventions with co-occurring disorders of severe mental illness and substance abuse: implications for social work practice. *Research on Social Work Practice*, *13*, 142-165.
- Edwards, J., Elkins, K., Hinton, M., Harrigan, S. M., Donovan, K., & Athanasopoulos, O. (2006). Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *114*, 109-117.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., & Blumenthal, R. (1993). Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire. *Psychopharmacology Bulletin*, *29*, 321-326.
- Endicott, J., Spitzer, M. D., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The global assessment scale - a procedure for measuring overall severity psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, *33*, 766-771.
- Essock, S. M., Mueser, K. T., Drake, R. E., Covell, N. H., McHugo, G. J., Frisman, L. K., et al. (2006). Comparison of ACT and standard case management for delivering integrated treatment for co-occurring disorders. *Psychiatric Services*, *57*, 185-196.
- Farrelly, S., Harris, M. G., Henry, L. G., Purcell, R., Prosser, A., Schwartz, O., et al. (2007). Prevalence and correlates of comorbidity 8 years after a first psychotic episode. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 62-70.
- Fenton, W. S., Blyler, C. R., & Heinssen, R. K. (1997). Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin*, *23*, 637-651.
- Ferdinand, R. F., Sondeijker, F., van der Ende, J., Selten, J. P., Huizink, A., & Verhulst, F. C. (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*, *100*, 612-618.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Swain-Campbell, N. R. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and adulthood. *Addiction*, *97*, 1123-1135.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Swain-Campbell, N. R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, *33*, 15-21.

- Fergusson, D. M., Poulton, R., Smith, P. F., & Boden, J. M. (2006). Cannabis and psychosis. *British Medical Journal*, 332, 172-175.
- Festinger, L. A. (1957). *A theory of cognitive dissonance*. Stanford: Stanford University Press.
- Fuchs, J., & Steinert, T. (2004). Dauer der unbehandelten Psychose (DUP): Ein brauchbarer Prädiktor für den Krankheitsverlauf? *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 72, 79-87.
- Fydrich, T., & Schneider, W. (2007). Evidenzbasierte Psychotherapie. *Psychotherapeut*, 52, 55-68.
- Gaebel, W., & Falkai, P. (2006). *S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Goldman, H. H., Skodal, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1148-1156.
- Gonzalez, V. M., Bradizza, C. M., Vincent, P. C., Stasiewicz, P. R., & Paas, N. D. (2007). Do individuals with a severe mental illness experience greater alcohol and drug-related problems? A test of the supersensitivity hypothesis. *Addictive Behaviors*, 32, 477-490.
- Goodman, L. A., Rosenberg, S. D., Mueser, K. T., & Drake, R. E. (1997). Physical and sexual assault history in women with serious mental illness: prevalence, correlates, treatment, and future research directions. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 685-696.
- Gossop, M., Darke, S., & Griffiths, P. (1995). The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction*, 90, 607-614.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Doppeldiagnose Psychose und Sucht. Von den Grundlagen zur Praxis. *Nervenarzt*, 75, 642-650.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (2007). *Komorbidität Psychose und Sucht: Grundlagen und Praxis*: Steinkopff Verlag.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (2008). Doppeldiagnose Psychose und Sucht – Grundlagen und Therapie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 36, 245-253.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (2008). Komorbidität von Sucht und anderen psychischen Störungen – Grundlagen und evidenzbasierte Therapie. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 76, 263-271.
- Graeber, D. A., Moyers, T. B., Griffith, G., Guajardo, E., & Tonigan, S. (2003). A pilot study comparing motivational interviewing and an educational intervention in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Community Mental Health Journal*, 39, 189-202.
- Green, B., Young, R., & Kavanagh, D. J. (2005). Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 187, 306-313.
- Green, M. F. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Gregg, D., Barrowclough, C., & Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27, 494-510.

- Grotenhermen, F. (2004). How to prevent cannabis-induced psychological distress... in politicians. *Lancet*, 363, 1568-1569.
- Gsellhofer, B. (1998). *Der Addiction Severity Index: Überprüfung der psychometrischen Werte einer deutschsprachigen Version und Vergleich zwischen der deutschen und einer amerikanischen Stichprobe. Dissertation.* Tübingen.
- Gsellhofer, B., Kufner, H., Vogt, M., & Weiler, D. (1999). *European Addiction Severity Index: EuropASI.* Baltmannsweiler: Schneider Verlag Hohengehren.
- Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olie, J. P., Loo, H., Poirier, M. F., & Krebs, M. O. (2001). Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Research*, 102, 65-72.
- Guy, W. (1976). *Clinical Global Impressions: in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, Maryland: National Institute for Mental Health.
- Haddock, G., Barrowclough, C., Tarrier, N., Moring, J., O'Brien, R., & Schofield, N. (2003). Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse. *British Journal of Psychiatry*, 183, 418- 426.
- Hall, W. (2009). The adverse health effects of cannabis use: what are they, and what are their implications for policy? *International Journal of Drug Policy*, 20, 458-466.
- Hambrecht, M., & Häfner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 40, 1155-1163.
- Hambrecht, M., & Häfner, H. (2000). Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 468-475.
- Hannöver, W., Rumpf, H. J., Meyer, C., Hapke, U., & John, U. (2001). Der Fragebogen zur Änderungsbereitschaft bei Alkoholkonsum (RCQ-D). In A. Glöckner-Rist, F. Rist & H. Kufner (Eds.), *Elektronisches Handbuch zu Erhebungsinstrumenten im Suchtbereich (EHES).Version 1.00.* Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen.
- Hannöver, W., Thyrian, J., Hapke, U., Rumpf, H. J., Meyer, C., & John, U. (2002). The readiness to change questionnaire in subjects with hazardous alcohol consumption, alcohol misuse and dependence in a general population survey. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 362-369.
- Harrison, I., Joyce, E. M., Mutsatsa, S. H., Hutton, S. B., Huddy, V., Kapasi, M., et al. (2008). Naturalistic follow-up of co-morbid substance use in schizophrenia: the West London first-episode study. *Psychological Medicine*, 38, 79-88.
- Haywood, T. W., Kravitz, H. M., Grossman, L. S., Cavanaugh, J. L., Davis, J. M., & Lewis, D. A. (1995). Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 152, 856-861.
- Heather, N., Rollnick, S., & Bell, A. (1993). Predictive validity of Readiness to Change Questionnaire. *Addiction*, 88, 1667-1677.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., & Murray, R. M. (2008). Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1111-1121.

- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., & van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 608-612.
- Henquet, C., Rosa, A., & Krabbendam, L. (2006). An experimental study of catechol-o-methyltransferase val(158)met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 2748-2757.
- Hettema, J., Steele, J., & Miller, W. R. (2005). Motivational interviewing. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*, 91-111.
- Hickman, M., Vickerman, P., Macleod, J., Kirkbride, J., & Jones, P. B. (2007). Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*, *102*, 597-606.
- Hides, L., Dawe, S., Kavanagh, D. J., & Young, R. M. (2006). Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *189*, 137-143.
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.0 [updated February 2008]*. from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
- Hjorthøj, C., Fohlmann, A., Larsen, A., Madsen, M., Vesterager, L., Gluud, C., et al. (2008). Design paper: the CapOpus trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of specialized addiction treatment versus treatment as usual for young patients with cannabis abuse and psychosis. *Trials*, *9*.
- Hjorthøj, C., Fohlmann, A., & Nordentoft, M. (2009). Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders - A systematic review. *Addictive Behaviors* *34*, 846-851.
- Hodgins, D. C., & El-Guebaly, N. (1992). More data on the addiction severity index. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *180*(3), 197-201.
- Hölscher, F., Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2008). Inanspruchnahmepopulation einer Cannabisambulanz. *Nervenarzt* *79*, 571-576.
- Holtmann, M., Becker, K., Hartmann, M., & Schmidt, M. (2002). Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang von Substanzmissbrauch und Psychose bei Jugendlichen? *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, *30*, 97-103.
- Houston, J. E., Murphy, J., Adamson, G., Stringer, M., & Shevlin, M. (2008). Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, *34*, 580-585.
- Howard, J., Stubbs, M., & Arcuri, A. (2007). Comorbidity: coexisting substance use and mental disorders in young people. *Clinical Psychologist*, *11*, 88-97.
- Hsiao, R., & McClellan, J. (2007). Substance abuse in early onset psychotic disorders. *Journal of Dual Diagnosis*, *4*(1), 87-99.
- Hulse, G. K., & Tait, R. J. (2002). Six-month outcomes associated with a brief alcohol intervention for adult in-patients with psychiatric disorders. *Drug and Alcohol Review*, *21*, 105-112.
- Hunt, G. E., Bergen, J., & Bashir, M. (2002). Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophrenia Research*, *54*, 253-264.

- International Early Psychosis Association Writing Group. (2005). International clinical practice guidelines for early psychosis. *British Journal of Psychiatry, 187*, 120-124.
- Jacobsen, L. K., Southwick, S. M., & Kosten, T. R. (2001). Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *American Journal of Psychiatry, 158*, 1184-1190.
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carrol, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials, 17*, 1-12.
- James, W., Koh, G., Spencer, C., Preston, N., Kisely, S., & Castle, D. (2002). *Managing mental health & drug use*. Perth, Western Australia: Uniprint.
- James, W., Preston, N. J., Koh, G., Spencer, C., Kisely, S. R., & Castle, D. J. (2004). A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: a randomised controlled trial. *Psychological Medicine, 34*, 983-990.
- Janssen, B., Gaebel, W., Haerter, M., Komaharadi, F., Lindel, B., & Weinmann, S. (2006). Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology, 187*, 229-236.
- Johnstone, E. C., Ebmeier, K. P., Miller, P., Owens, D. G., & Lawrie, S. M. (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *British Journal of Psychiatry, 186*, 18-25.
- Jones, C., Cormac, I., Silveira da Mota Neto, J. I., & Campbell, C. (2004). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).
- Joyal, C. C., Hallé, P., Lapierre, D., & Hodgins, S. (2003). Drug abuse and/ or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 63*, 297-299.
- Jüni, P., Witschi, A., Bloch, R., & Egger, M. (1999). The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *Journal of the American Medical Association, 282*, 1054-1060.
- Kalbag, A. S., & Levin, F. R. (2005). Adult ADHD and substance abuse: diagnostic and treatment issues. *Substance Use & Misuse, 40*, 1955-1958.
- Kamali, M., Kelly, L., Gervin, M., Browne, S., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (2001). Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services, 52*, 161-166.
- Kane, J. M., Leucht, S., & Carpenter, D. (2003). Expert consensus guidelines for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 5-19.
- Kapasi, M., Hutton, S. B., Mutsatsa, S., Barnes, T. R., & Joyce, E. M. (2004). Treatment effects of conventional and atypical antipsychotics on cognition following a first episode of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology, 63*.
- Kavanagh, D., & Connolly, J. (2009). Interventions for co-occurring addictive and other mental disorders (AMDs). *Addictive Behaviors, 34*, 838-845.
- Kavanagh, D., Waghorn, G., Jenner, L., Chant, D. C., Carr, V., Evanse, M., et al. (2004). Demographic and clinical correlates of comorbid substance

- use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research*, 66, 115-124.
- Kavanagh, D., Young, R., White, A., Saunders, J. B., Wallis, J., & Shocklewy, N. (2004). A brief motivational intervention for substance misuse in recent-onset psychosis. *Drug and Alcohol Review*, 23, 151-155.
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P. (1989). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rationale and standardisation. *British Journal of Psychiatry*, 155, 59-65.
- Kemp, R., Harris, A., Vurel, E., & Sitharthan, T. (2007). Stop using stuff: trial of a drug and alcohol intervention for young people with comorbid mental illness and drug and alcohol problems. *Australasian Psychiatry*, 15, 490-493.
- Kerry, S. M., & Bland, J. M. (1998). The intra-cluster correlation coefficient in cluster randomization. *British Medical Journal*, 316, 1455.
- Keshavan, M. (2003). Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 757-769.
- Kessler, R. C., Davis, C. G., & Kendler, K. S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 27, 1101-1119.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259-1264.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 231-244.
- Kim, S.-W., Kim, S.-J., Yoon, B.-H., Kim, J.-M., Shin, I.-S., Hwang, M. Y., et al. (2006). Diagnostic validity of assessment scales for depression in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 144, 57-63.
- Kirkbride, J., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., & Tarrant, J. (2006). Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 250-258.
- Klosterkötter, J. (2006). Auf dem Wege zu einer präventiven Psychiatrie. In F. Schneider (Ed.), *Entwicklungen der Psychiatrie* (pp. 755-771). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Koeter, M. W., & Hartgers, C. (1997). *Preliminary procedure for the computation of EuroASI Composite Scores*: The Amsterdam Institute for Addiction Research.
- Köhn, D., Niedersteberg, A., Wieneke, A., Bechdorf, A., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., et al. (2004). Frühverlauf schizophrener Erkrankungen mit langer Dauer der unbehandelten Erkrankung – eine vergleichende Studie. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 72, 88-92.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G., & van Os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118, 209-213.
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2009). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin [Epub ahead of print]*.

- Kovaszny, B., Fleischer, J., & Tanenberg-Karant, M. (1997). Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *23*, 195–201.
- Kraemer, H. C., Wilson, K. A., & Hayward, C. (2006). Lifetime prevalence and pseudocomorbidity in psychiatric research. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 604-608.
- Kraus, L., Augustin, R., & Orth, B. (2005). Illegale Drogen, Einstiegsalter und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurvey 2003. *Sucht*, *51*, 19-28.
- Kreyenbuhl, J., Nossel, H. R., & Dixon, L. B. (2009). Disengagement from mental health treatment among individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*, 696-703.
- Kristensen, K., & Cadenhead, K. S. (2007). Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Research*, *151*, 151-154.
- Kypri, K., Langley, J. D., Saunders, J. B., & Cashell-Smith, M. L. (2007). Assessment may conceal therapeutic benefit: findings from a randomized controlled trial for hazardous drinking. *Addiction*, *102*, 62-70.
- Laker, C. J. (2007). How reliable is the current evidence looking at the efficacy of harm reduction and motivational interviewing interventions in the treatment of patients with a dual diagnosis? *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *14*, 720-726.
- Lambert, M., Bock, T., Schöttle, D., Golks, D., Meister, K., Rietschel, L., et al. (2010). Assertive community treatment (ACT) as part of integrated care versus standard care: a 12-month trial in patients with first- and negatively selected multiple-episode schizophrenia-spectrum disorders treated with quetiapine IR. *Journal of Clinical Psychiatry* [Epub ahead of print].
- Lambert, M., Conus, P., Lubman, D. I., Wade, D., Yuen, H., & Moritz, S. (2005). The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*, 141-148.
- Lammertink, M., Löhrer, F., & Kaiser, R. (2001). Differences in substance abuse patterns: multiple drug abuse alone versus schizophrenia with multiple drug abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *104*, 361-366.
- Larsen, T. K., McGlashan, T., & Moe, L. C. (1996). First-episode schizophrenia: early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 241-256.
- Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., et al. (2006). Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophrenia Research*, *88*, 55-62.
- Lebow, J. L. (1983). Client satisfaction with mental health treatment: methodological considerations in assessment. *Evaluation Review*, *7*, 729-752.
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschal, E., & Engal, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, *79*, 231-238.
- Leweke, F. M., Gerth, C. W., & Klosterkötter, J. (2004). Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs*, *18*, 895-910.
- Lewis, S., Tarrier, N., & Haddock, G. (2002). Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *British Journal of Psychiatry Supplement*, *43*, 91-97.

- Ley, A., Jeffery, D., & Ruiz, J. (2002). Underdetection of comorbid drug use at acute psychiatric admission. *Psychiatric Bulletin*, 26, 248-251.
- Ley, A., Jeffery, D. P., McLaren, S., & Siegfried, N. (2000). Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2).
- Liberman, R. P., Mueser, K. T., Wallace, C. J., Jacobs, H. E., Eckman, T., & Massel, H. K. (1986). Training skills in the psychiatrically disabled: learning coping and competence. *Schizophrenia Bulletin*, 12, 631-647.
- Lieb, R., Isensee, B., v. Sydow, K., & Wittchen, H. U. (2000). The Early Developmental Stages of Psychopathology Study (EDSP): a methodological update. *European Addiction Research*, 6, 170-182.
- Lieberman, J. A., Kinon, B. J., & Loebel, A. D. (1990). Dopaminergic Mechanisms in Idiopathic and Drug-Induced Psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 97-110.
- Linszen, D. H., Dingemans, P. M., & Lenior, M. E. (1994). Cannabis use and the course of recent onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- Linszen, D. H., Dingemans, P. M., & Nugter, M. A. (1997). Patient attributes and expressed emotion as risk factors for psychotic relapse. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 119-130.
- Linszen, D. H., Lenior, M., de Haan, L., Dingemans, P., & Gersons, B. (1998). Early intervention, untreated psychosis and the course of early schizophrenia. *British Journal of Psychiatry Supplement*, 172, 84-89.
- Luborsky, L., Rosenthal, R., Diguier, L., Andrusyna, T. P., Berman, J. S., Levitt, J. T., et al. (2002). The dodo bird verdict is alive and well-mostly. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9, 2-12.
- Lukoff, D., Nuechterlein, K. H., & Ventura, J. (1986). Manual for expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Schizophrenia Bulletin*, 12, 594-602.
- Maier-Riehle, B., & Zwingmann, C. (2000). Effekstärkevarianten beim Eingruppen-Prä-Post-Design: Eine kritische Betrachtung. *Rehabilitation*, 39, 189-199.
- Malla, A. K. (2006). Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychological Medicine*, 36, 1-10.
- Margolese, H. C., Malchy, L., Negrete, J. C., Tempier, R., & Gill, K. (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophrenia Research*, 67, 157-166.
- Margolese, H. C., Negrete, J. C., Tempier, R., & Gill, K. (2006). A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophrenia Research*, 83, 65-75.
- Marshall, M., Lewis, S. W., Lockwood, A., Drake, R. J., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 62, 975-983.
- Marshall, M., & Lockwood, A. (1998). Assertive community treatment for people with severe mental disorders (review). *Cochrane Database Syst Rev*.
- Martin, C. S., & Winters, K. C. (1998). Diagnosis and assessment of alcohol use disorders among adolescents. *Alcohol Health and Research World*, 22, 95-105.

- Martino, S. (2007). Contemplating the use of motivational interviewing with patients who have schizophrenia and substance use disorders. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 14, 58-63.
- Martino, S., Carroll, K., Kostas, D., Perkins, J., & Rounsaville, B. (2002). Dual diagnosis motivational interviewing: a modification of motivational interviewing for substance-abusing patients with psychotic disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 23, 297-308.
- Martino, S., Carroll, K. M., Nich, C., & Rounsaville, B. J. (2006). A randomized controlled pilot study of motivational interviewing for patients with psychotic and drug use disorders. *Addiction*, 101, 1479-1492.
- Martino, S., Carroll, K. M., O'Malley, S. S., & Rounsaville, B. J. (2000). Motivational interviewing with psychiatrically ill substance abusing patients. *American Journal on Addictions*, 9, 88-91.
- Mauri, M., Volonteri, L., De Gaspari, I., Colasanti, A., Brambilla, M., & Cerruti, L. (2006). Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 23, 2-4.
- McConaughy, E. A., Prochaska, J. O., & Velicer, F. (1983). Stages of change in psychotherapy: measurement and sample profiles. *Psychotherapy*, 20, 368-375.
- McGlashan, T. (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry*, 46, 899-907.
- McHugo, G. J., Drake, R. E., Brunette, M. F., Xie, H., Essock, S. M., & Green, A. I. (2006). Enhancing validity in co-occurring disorders treatment research. *Schizophrenia Bulletin* 32, 655-665.
- McHugo, G. J., Drake, R. E., Burton, H. L., & Ackerson, T. H. (1995). A scale for assessing the stage of substance abuse treatment in persons with severe mental illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 183, 762-767.
- McHugo, G. J., Drake, R. E., Teague, G. B., & Xie, H. (1999). Fidelity to assertive community treatment and client outcomes in the New Hampshire dual disorders study. *Psychiatric Services*, 50, 818-824.
- McLellan, A. T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., et al. (1992). The fifth edition of the Addiction Severity Index. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9, 199-213.
- Meister, K. (2007). *Einfluss der Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) auf Aufnahmestatus und Verlauf ersterkrankter psychotischer Patienten*. Universität Hamburg, Hamburg.
- Meister, K., Burlon, M., Rietschel, L., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Lambert, M. (2010). Psychose und Sucht bei Jugendlichen und Jungerwachsenen - Teil 2: Verlauf und Behandlung. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 78, 90-100.
- Meister, K., Rietschel, L., Burlon, M., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Lambert, M. (2010). Psychose und Sucht bei Jugendlichen und Jungerwachsenen - Teil 1: Prävalenz und Erklärungsmodelle. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 78, 81-89.
- Meltzer, H. Y. (1999). Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 47-50.

- Menezes, N. M. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 1-14.
- Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., & Robinson, D. (2009). A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 113, 138-144.
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (2002). *Motivational interviewing: preparing people for change* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Miner, C. R., Rosenthal, M. D., Hellerstein, D. J., & Muenz, L. R. (1997). Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54, 706-712.
- Moher, D., Pham, B., Jones, A., Cook, D. J., Jadad, A. R., Moher, M., et al. (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 352, 609-613.
- Mojtabai, R., Malaspina, D., & Susser, E. (2003). The concept of population prevention: application to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 791-801.
- Moore, T., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T., Jones, P., Burke, M., et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370, 319-328.
- Mueser, K. T., Crocker, A. G., Frisman, L. B., Drake, R. E., Covell, N. H., & Essock, S. M. (2006). Conduct disorder and antisocial personality disorder in persons with severe psychiatric and substance use disorders. *Schizophrenia Bulletin* 32, 626–636.
- Mueser, K. T., Drake, R., Sigmon, S., & Brunette, M. F. (2005). Psychosocial interventions for adults with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders: a review of specific interventions. *Journal of Dual Diagnosis*, 1, 57–82.
- Mueser, K. T., Drake, R. E., Clark, R. E., McHugo, G. J., Mercer-McFadden, C., & Ackerson, T. H. (1995). *Evaluating substance abuse in persons with severe mental illness*. Cambridge: Human Services Research Institute.
- Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23, 717-734.
- Mueser, K. T., Yarnold, P. R., & Rosenberg, S. D. (2000). Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 179-192.
- Müller, M. J. (2002). Overlap between emotional blunting, depression, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57, 307-309.
- Müller, M. J., Marx-Dannigkeitb, P., Schlössera, R., Wetzela, H., Addington, D., & Benkert, O. (1999). The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: development and interrater reliability of a german version (CDSS-G). *Journal of Psychiatric Research*, 33, 433-443.
- Murray, D. M., Varnell, S. P., & Blitstein, J. L. (2004). Design and analysis of group-randomized trials: a review of recent methodological developments. *American Journal of Public Health*, 94, 423-432.
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life,

- compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 133-138.
- Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., Pajonk, F. G., Holzbach, R., Mass, R., et al. (2001). Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*, 50, 79-88.
- Naeem, F., Kingdon, D., & Turkington, D. (2005). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia in patients with mild to moderate substance misuse problems. *Cognitive Behaviour Therapy*, 34, 207-215.
- Nguyen, T. D., Attkisson, C. C., & Stegner, B. L. (1983). Assessment of patient satisfaction: development and refinement of a service evaluation questionnaire. *Evaluation and Program Planning*, 6, 299-314.
- Norman, R. (2001). Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept. *Psychological Medicine*, 31, 381-400.
- Norman, R., & Malla, A. K. (2002). Examining adherence to medication and substance use as possible confounds of duration of untreated psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 331-334.
- O'Daly, O. G., Guillin, O., Tsapakis, E., Martinez, D., Shergill, S. S., & Murray, R. M. (2005). Schizophrenia and substance abuse comorbidity: a role for dopamine sensitization? *Journal of Dual Diagnosis*, 1, 11-40.
- Osher, F. C., & Drake, R. E. (1996). Reversing a history of unmet needs: approaches to care for persons with co-occurring addictive and mental disorders. *American Journal of Orthopsychiatry*, 66, 4-11.
- Osher, F. C., & Kofoed, L. L. (1989). Treatment of patients with psychiatric and psychoactive substance use disorders. *Hospital and Community Psychiatry*, 40, 1025-1030.
- Pekkala, E., & Merinder, L. (2006). Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Pencer, A., & Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28, 48-54.
- Pencer, A., & Addington, J. (2008). Reasons for using substances in adolescents with and without psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 2, 42-44.
- Penk, W. E., Flannery, R. B., Irvin, E., Geller, J., Fisher, W., & Hanson, M. A. (2000). Characteristics of substance-abusing persons with schizophrenia: the paradox of the dually diagnosed. *Journal of Addictive Diseases*, 19, 23-30.
- Perkins, D., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1785-1804.
- Perkins, D., Leserman, J., Jarskog, L., Graham, K., Kazmer, J., & Lieberman, J. (2000). Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophrenia Research*, 44, 1-10.
- Perkonig, A., Lieb, R., Höfler, M., Schuster, P., Sonntag, H., & Wittchen, H. U. (1999). Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time: incidence, progression and stability in a sample of 1228 adolescents. *Addiction*, 94, 1663-1678.
- Pfeiffer-Gerschel, T., Kipke, I., Lang, P., Spahlinger, P., & Bartsch, G. (2008). *Bericht 2008 des nationalen REITOX-Knotenpunkts an die EBDD*.

- Deutschland: Neue Entwicklungen, Trends und Hintergrundinformationen zu Schwerpunktthemen. Drogensituation 2007/2008.* München: DBDD.
- Phillips, P., & Johnson, S. (2001). How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *36*, 269-276.
- Pistis, M., Perra, S., Pillolla, G., Melis, M., Muntoni, A. L., & Gessa, G. L. (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biological Psychiatry*, *56*, 86-94.
- Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J., & Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *100*, 242-251.
- Potvin, S., Saphery, A. A., & Stip, E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine*, *36*, 431-440.
- Prochaska, J. O., DiClemente, C. C., & Norcross, J. (1992). In search of how people change. *American Psychologist*, *47*, 1101-1114.
- Puschner, B., Vauth, R., Jacobi, F., & Becker, T. (2006). Bedeutung von Psychotherapie in der Versorgung von Menschen mit schizophrenen Störungen in Deutschland: Wie evidenzbasiert ist die Praxis? *Nervenarzt*, *11*, 1301-1309.
- Putkonen, A., Kotilainen, I., Joyal, C. C., & Tiihonen, J. (2004). Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders: a structured clinical study on dual and triple diagnoses. *Schizophrenia Bulletin*, *30*, 59-72.
- Rabinowitz, J., Bromet, E. J., Lavelle, J., Carlson, G., Kovacs, B., & Schwartz, J. E. (1998). Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychological Medicine*, *28*, 1411-1419.
- Rabinowitz, J., Levine, S. Z., & Häfner, H. (2006). A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *88*, 96-101.
- Raistrick, D., Bradshaw, J., Tober, G., Weiner, J., Allison, J., & Healey, C. (1994). Development of the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ): a questionnaire to measure alcohol and opiate dependence in the context of a treatment evaluation package. *Addiction*, *89*, 563-572.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, *264*, 2511-2518.
- Ridgely, M. S. (1991). Creating integrated programs for severely mentally ill persons with substance disorders. *New Directions for Mental Health Services*, *50*, 29-41.
- Ridgely, M. S., Goldman, H. H., & Willenbring, M. (1990). Barriers to the care of persons with dual diagnoses: organisational and financing issues. *Schizophrenia Bulletin*, *16*, 123-132.
- Ritsner, M., Kurs, R., Gibel, A., Ratner, Y., & Endicott, J. (2005). Validity of an abbreviated quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients. *Quality of Life Research*, *14*, 1693-1703.

- Roberts, C., & Roberts, S. A. (2005). Design and analysis of clinical trials with clustering effects due to treatment. *Clinical Trials*, 2, 152-162.
- Röder-Wanner, U. U., & Priebe, S. (1998). Objective and subjective quality of life of first-admitted women and men with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 250-258.
- Rogers, C. R. (1951). *Client-centered therapy: its current practice, implications, and theory*. Boston (MA): Houghton Mifflin.
- Rollins, A. L., O'Neill, S. J., & Davis, K. E. (2005). Substance abuse relapse and factors associated with relapse in an inner-city sample of patients with dual diagnoses. *Psychiatric Services*, 56, 1274-1281.
- Rollnick, S., Heather, N., Gold, R., & Hall, W. (1992). Development of a short "readiness to change" questionnaire for use in brief, opportunistic interventions among excessive drinkers. *British Journal of Addiction*, 87, 743-754.
- Rosa, A., Henquet, C., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananas, L., Drukker, M., et al. (2006). Experimental study of COMT Val58Met moderation of cannabis-induced effects on psychosis and cognition. *Schizophrenia Research*, 81, 222.
- Rounsaville, B. J. (2007). DSM-V research agenda: substance abuse/psychosis comorbidity. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 947-952.
- Sacks, S., Chandler, R., & Gonzales, J. (2008). Responding to the challenge of co-occurring disorders: suggestions for future research. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34, 139-146.
- Salyers, M., Becker, D. R., & Drake, R. E. (2004). A ten-year follow-up of supported employment. *Psychiatric Services*, 55, 302-308.
- Santa Ana, E. J., Wulfert, E., & Nietert, P. J. (2007). Efficacy of group motivational interviewing (GMI) for psychiatric inpatients with chemical dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75, 816-822.
- Sarró, S., Dueñas, R. M., Ramírez, N., Arranz, B., Martínez, R., Sánchez, J. M., et al. (2004). Cross-cultural adaptation and validation of the spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 349-356.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. *Addiction*, 88, 791-804.
- Schimmelmann, B., Conus, P., Edwards, J., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2005). Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1239-1246.
- Schmitz, J. M., Averill, P., Sayre, S., McCleary, P., Moeller, F. G., & Swann, A. (2002). Cognitive-behavioral treatment of bipolar disorder and substance abuse: a preliminary randomized study. *Addictive Disorders & their Treatment*, 1, 17-24.
- Schneier, F. R., & Siris, S. G. (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 641-652.
- Schnell, T., Koethe, D., Daumann, J., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2009). The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 205, 45-52.

- Schwartz, J. E., Fennig, S., & Tanenberg-Karant, M. (2000). Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 593-600.
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, *19*, 187-194.
- Sevy, S., Robinson, D. G., & Holloway, S. (2001). Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *104*, 367-374.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., & Weiller, E. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*, 22-33.
- Solowij, N., & Michie, P. T. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *32*, 30-52.
- Sonntag, D., Bauer, C., & Hellwich, A. K. (2006). Deutsche Suchthilfestatistik 2005 für ambulante Suchteinrichtungen. *Sucht*, *52*, 7-43.
- Sorbara, F., Liraud, F., Assens, F., Abalan, F., & Verdoux, H. (2003). Substance use and the course of early psychosis: a 2-year follow-up of first-admitted subjects. *European Psychiatry*, *18*, 133-136.
- Soyka, M. (2000). Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *British Journal of Psychiatry*, *176*, 345-350.
- Soyka, M., Albus, M., & Kathmann, N. (1993). Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *242*, 362-372.
- Spencer, C., Castle, D., & Michie, P. T. (2002). Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *28*, 233-247.
- Stahler, G. J., Mennis, J., Cotlar, R., & Baron, D. A. (2009). The influence of neighborhood environment on treatment continuity and rehospitalization in dually diagnosed patients discharged from acute inpatient care. *American Journal of Psychiatry*, *166*, 1258-1268.
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N., & van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, *99*, 1333-1341.
- Stewart, T., Goulding, S. M., Pringle, M., Esterberg, M. L., & Compton, M. T. (2010). A descriptive study of nicotine, alcohol, and cannabis use in urban, socially disadvantaged, predominantly african-american patients with first-episode nonaffective psychosis. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, *3*, 217-225.
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R., & White, C. (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophrenia Research*, *75*, 135-137.
- Sugranyes, G., Parellada, E., Baeza, I., Goti, J., Fernandez-Egea, E., & Bernardo, M. (2009). Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *European Psychiatry*, *24*, 282-286.
- Swanson, A. J., Pantalon, M. V., & Cohen, K. R. (1999). Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually

- diagnosed patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 630-635.
- Swofford, C. D., Kasckow, J. W., & Scheller-Gilkey, G. (1996). Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20, 145-151.
- Sytema, S., Wunderink, L., & Bloemers, W. (2007). Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 105-112.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2006). *Using multivariate statistics* (5th ed.). Boston: Pearson.
- Tait, L., & Birchwood, M. (2003). Predicting engagement with services for psychosis: insight, symptoms and recovery style. *British Journal of Psychiatry*, 182, 123-128.
- Tait, L., Birchwood, M., & Trower, P. (2002). A new scale (SES) to measure engagement with community mental health services. *Journal of Mental Health*, 11, 191-198.
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 86, 251-255.
- Tarrier, N. (2005). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia – a review of development, evidence and implementation. *Psychotherapy and Psychosomatics* 74, 136-144.
- Täschner, K. L. (2007). Cannabiskonsum und assoziierte psychische Störungen. Behandlungsstrategien. *Nervenheilkunde*, 6, 481-484.
- Thomasius, R., Weymann, N., Stolle, M., & Petersen, K. U. (2009). Cannabiskonsum und -missbrauch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen: Auswirkungen, Komorbidität und therapeutische Hilfen. *Psychotherapeut*, 54, 170-178.
- Thornicroft, G., Meadows, G., & Politi, P. (1992). Is “cannabis psychosis” a distinct category? *European Psychiatry*, 7, 277-282.
- Tiet, Q. Q., Finney, J. W., & Moos, R. H. (2008). Screening psychiatric patients for illicit drug use disorders and problems. *Clinical Psychology Review*, 28, 578-591.
- Tiet, Q. Q., & Mausbach, B. (2007). Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 513-536.
- Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C. M., Baldessarini, R. J., Strakowski, S. M., Stoll, A. L., et al. (2000). Two-Year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 157, 220-228.
- Töppich, J. (2005). Cannabiskonsum von Jugendlichen. In *Jugendkult Cannabis – Risiken und Hilfen* (pp. 15-19). Berlin: Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung.
- Tsuang, J., Fong, T. W., & Lesser, I. L. (2006). Psychosocial treatment of patients with schizophrenia and substance abuse disorders. *Addictive Disorders & their Treatment*, 5, 53-66.
- Tsuang, M. T., Simpson, J. C., & Kronfol, Z. (1982). Subtypes of drug abuse with psychosis. Demographic characteristics, clinical features, and family history. *Archives of General Psychiatry*, 38, 141-147.
- Turner, M., Smith-Hamel, C., & Mulder, R. (2007). Early intervention in the real world: prediction of twelve-month service disengagement from an early

- intervention in psychosis service. *Early Intervention in Psychiatry*, 1, 276-281.
- van Horn, D. H., & Bux, D. A. (2001). A pilot test of motivational interviewing groups for dually diagnosed inpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 20, 191-195.
- van Mastrigt, S., Addington, J., & Addington, D. (2004). Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 69-72.
- van Nimwegen, L., de Haan, L., van Beveren, N., van den Brink, W., & Linszen, D. (2005). Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 11, 1-9.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319-327.
- van Os, J., Rutten, B. P., & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1066-1082.
- van Winkel, R., de Hert, M., de Vriendt, N., Peuskens, J., Henquet, C., Myin-Germeys, I., et al. (2008). No confirmation of gene-environment interaction between COMT VAL158MET and adolescent-onset cannabis use in large sample of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 98, 78-79.
- van Winkel, R., Henquet, C., Rosa, A., & Papiol, L. (2008). Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147, 10-17.
- van Winkel, R., Stefanis, N. C., & Myin-Germeys, I. (2008). Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1095-1105.
- vanNimwegen, L., de Haan, L., van Beveren, N., van den Brink, W., & Linszen, D. (2005). Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatr Scand*, 11(427), 1-9.
- Veen, N. D., Selten, P. J., van der Tweel, I., Feller, W. G., Koek, H. W., & Kahn, R. S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 501-506.
- Verdoux, H., Liraud, P., Gonzales, B., Assens, F., Abalan, F., & van Os, J. (1999). Suicidality and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 389-395.
- von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Höfler, M., Sonntag, H., & Wittchen, H. U. (2001). The natural course of cannabis use, abuse and dependence over 4 years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 64, 347-361.
- Wade, D., Harrigan, S., Edwards, J., Burgess, P., Whelan, G., & McGorry, P. D. (2006a). Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 189, 229-234.
- Wade, D., Harrigan, S., Edwards, J., Burgess, P. M., Whelan, G., & McGorry, P. D. (2006b). Course of substance misuse and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 81, 145-150.
- Wade, D., Harrigan, S., McGorry, P. D., Burgess, P. M., & Whelan, G. (2007). Impact of severity of substance use disorder on symptomatic and

- functional outcome in young individuals with first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 767-774.
- Ware, J. E., & Davies, A. R. (1983). Behavioural consequences of consumer dissatisfaction with medical care. *Journal of Evaluation and Program Planning*, 6, 291-298.
- Warren, J. I., Stein, J. A., & Grella, C. E. (2007). Role of social support and self-efficacy in treatment outcomes among clients with co-occurring disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 89, 267-274.
- Webb, E., Ashton, C. H., Kelly, P., & Kamali, F. (1996). Alcohol and drug use in UK university students. *Lancet*, 348, 922-925.
- Weiser, M., & Noy, S. (2005). Interpreting the association between cannabis use and increased risk for schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7, 81-85.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Kolodziej, M. E., Greenfield, S. F., Najavits, L. M., Daley, D. C., et al. (2007). A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for bipolar disorder and substance dependence. *American Journal of Psychiatry*, 164, 100-107.
- Weltgesundheitsorganisation. (2000). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien* (H. Dilling, W. Mombour & M. H. Schmidt, Trans. 4th ed. ed.). Bern: Huber.
- Weltgesundheitsorganisation. (2007). Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization [Electronic Version], from [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/who\\_lexicon/en/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/)
- Westermeyer, J. (2006). Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *American Journal on Addictions*, 15, 345-355.
- Westermeyer, J., & Schneekloth, T. (1999). Course of substance abuse in patients with and without schizophrenia. *American Journal on Addictions*, 8, 54-63.
- WHO. (2004). *Prevention of Mental Disorders. Effective Interventions and Policy Options. Summary Report. World Health Organization 2004*. Retrieved from [www.who.int/mental\\_health/evidence/en/Prevention\\_of\\_Mental\\_Disorders.pdf](http://www.who.int/mental_health/evidence/en/Prevention_of_Mental_Disorders.pdf).
- Williams, H. J., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 33, 635-641.
- Williams, R., & Chang, S. (2000). A comprehensive and comparative review of adolescent substance abuse treatment outcome. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 7, 138-166.
- Wing, J. K., Babor, T., & Brugha, T. (1990). SCAN. Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 47, 589-593.
- Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Wobrock, T., Pajonk, F. G., D'Amelio, R., & Falkai, P. (2005). Schizophrenie und Sucht. *psychoneuro*, 31, 433-440.
- Xie, H., McHugo, G. J., Helmstetter, B. S., & Drake, R. E. (2005). Three-year recovery outcomes for long-term patients with co-occurring schizophrenic and substance use disorders. *Schizophrenia Research*, 75, 337-348.

- Xie, H., McHugo, G. M., & Fox, M. B. (2005). Substance abuse relapse in a ten-year prospective follow-up of clients with co-occurring severe mental and substance use disorders. *Psychiatric Services, 56*, 1282-1287.
- Yalom, I. D. (1995). *The theory and practice of group psychotherapy* (4th ed. ed.). New York: Basic Books.
- Young, J. L., Zonana, H. V., & Shepler, L. (1986). Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update. *Canadian Journal of Psychiatry, 14*, 105-122.
- Yung, A. R., Killackey, E., Hetrick, S. E., Parker, A. G., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., et al. (2007). The prevention of schizophrenia. *International Review of Psychiatry, 19*, 633-646.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Francey, S., Harrigan, S., et al. (1998). Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, Suppl. 172*, 14-20.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal, 325*, 1199-1203.
- Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., Norton, N., Williams, N., O'Donovan, M. C., et al. (2007). Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *British Journal of Psychiatry, 191*, 402-407.
- Zanis, D. A., McLellan, A. T., & Corse, S. J. (1997). Is the Addiction Severity Index a reliable and valid assessment instrument among clients with severe and persistent mental illness and substance abuse disorders? *Community Mental Health Journal, 33*, 213-227.
- Ziedonis, D. M., Smelson, D., Rosenthal, R. N., Batki, S. L., Green, A. I., & Henry, R. J. (2005). Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *Journal of Psychiatric Practice, 11*, 315-339.
- Ziedonis, D. M., & Trudeau, K. (1997). Motivation to quit using substances among individual with schizophrenia: implications for a motivation-based treatment model. *Schizophrenia Bulletin, 23*, 229-238.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability - a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 86*, 103-123.



## VII. Anhang

### Anhang 1. Hierarchie der Evidenzkriterien und Empfehlungsgrade (nach Agency for Health-Care Research and Policy, AHCPR, 1992)

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Informationsbasis
A	Ia	Metaanalyse von mindestens 3 RCTs
A	Ib	Mindestens 1 RCT oder Metaanalyse von weniger als 3 RCTs
B	IIa	Mindestens 1 kontrollierte nicht-randomisierte Studie mit methodisch hochwertigem Design
B	IIb	Mindestens 1 quasi-experimentelle Studie mit methodisch hochwertigem Design
B	III	Mindestens 1 nicht-experimentelle deskriptive Studie
C	IV	Berichte/ Empfehlungen von Expertenkomitees, klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten
Good clinical practice (GCP)		Standard in der Behandlung, der im Konsens erreicht wurde und bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt wird

Angewendet u.a. bei Cochrane-Analysen, der S3 Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Gaebel & Falkai, 2006), dem britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE). Empfehlungsgrade werden aus dem Evidenzlevel abgeleitet.

**Anhang 2: Thematische Übersicht der Module der motivational-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie MOVE**

Modul, Thema	Inhalt, Arbeitsmaterialien	Take home messages
1. Kennen lernen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorstellung</li> <li>▪ Gruppenregeln</li> <li>▪ Gruppendynamik fördern</li> <li>▪ Drogenquiz und Psychosequiz</li> <li>▪ Arbeitsheft MOVE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Ich kann mich in der Gruppe frei äußern. Die Teilnehmer und Leiter verstehen etwas von Sucht und Psychose.“</li> <li>▪ „Ich kann hier meine Gefühle und Gedanken äußern.“</li> <li>▪ „Ich habe keinen Druck und keine Sanktionen meines Verhalten zu befürchten.“</li> </ul>
2. Was ist Veränderung? Was ist Motivation?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Was brauche ich, um mich zu verändern?</li> <li>▪ Motivationskarussell nach Prochaska &amp; DiClemente</li> <li>▪ Selbsteinschätzung der Motivationsstufe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Veränderungen passieren schrittweise.“</li> <li>▪ „Motivation ist ein wesentlicher Bestandteil einer Veränderung.“</li> <li>▪ „Ich bin für mein Leben verantwortlich. Über Veränderungen entscheide ich.“</li> </ul>
3. Soll ich mich verändern?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vier Felder Tafel</li> <li>▪ Vor- und Nachteile darstellen</li> <li>▪ Kosten-Nutzen-Analyse</li> <li>▪ Bildung von Diskrepanzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Für meinen Konsum spricht ..., dagegen spricht ...“</li> </ul>
4. Welche Ziele habe ich?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meine Ziele, Zielsicherheit</li> <li>▪ Konkrete und realistische Ziel formulieren lernen</li> <li>▪ Weg vom Problem zur Lösung</li> <li>▪ Erfolg messbar machen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Ich kann Probleme konkret formulieren, dann kann ich sie besser fassen und anpacken.“</li> </ul>
5. Wie ist der Zusammenhang zwischen Psychose und Sucht?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psychoedukation zu dem Zusammenhang zwischen Drogen und den Auswirkungen auf das Gehirn</li> <li>▪ Animation „drugs and the brain“ (<a href="http://www.suchthh.de/drugbrain/">www.suchthh.de/drugbrain/</a>)</li> <li>▪ Persönliche Erfahrungen über den Zusammenhang austauschen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Drogen haben folgenden Einfluss auf meine Psychose.“</li> <li>▪ „Ich weiß, wie Drogen und Medikamente wirken.“</li> </ul>
6. Mein persönlicher Suchtteufelskreis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Situationsanalyse des letzten Konsums</li> <li>▪ Erkennen von Risikosituationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Meine Risikosituationen sind mir bekannt.“</li> <li>▪ Ich kann an folgender Stelle den Suchtteufelskreislauf unterbrechen“</li> </ul>
7. Wo liegen meine Grenzen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vulnerabilitäts-Stress-Modell</li> <li>▪ Psychosenentwicklung verdeutlichen</li> <li>▪ Stressanalyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Runter vom Stress“</li> <li>▪ „Suchtmittel sind ein Stressfaktor und beeinflussen den Ausbruch und Verlauf psychotischer Symptome“</li> <li>▪ „Menschen reagieren unterschiedlich auf Stress – welche Bewältigungsmöglichkeiten habe ich, wo brauche ich Hilfe?“</li> </ul>
8. Was kann ich gut?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Selbstwirksamkeit fördern durch Ressourcenarbeit</li> <li>▪ Individuelle, familiäre, soziale Ressourcen</li> <li>▪ Den Blick schärfen für bereits Gelerntes im Leben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Mir haben mal andere Dinge Spaß gemacht außer zu kiffen!“</li> <li>▪ „Ich hatte mal den Traum, Fußballer zu werden!“</li> <li>▪ „Mein Leben ist mit Drogen einseitig!“</li> </ul>
9. Was ist eine Psychose?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frühwarnzeichen</li> <li>▪ Psychosezeichen</li> <li>▪ Anthropologische Aspekte</li> <li>▪ Notfallkoffer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Ich kann hier über meine Psychose reden, ohne dass gelacht wird.“</li> <li>▪ „Wenn ich mehr über meine Psychose weiß, kann ich besser damit umgehen.“</li> </ul>
10. Ich hatte einen Rückfall?	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analyse des letzten Konsums</li> <li>▪ Motivation herausarbeiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Ich kann Einfluss auf den Ablauf meines Rückfalls nehmen!“</li> <li>▪ „Auch wenn es zum Rückfall kommt. Ich bin frei zu entscheiden, wann ich ihn beende!“</li> <li>▪ „Ein verständener Rückfall ist ein guter Rückfall“</li> </ul>
11. Offener Termin für Anliegen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suchtdruck</li> <li>▪ Bin ich abhängig?</li> <li>▪ Frühwarnzeichen Psychose</li> </ul>	
12. Abschluss	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verlauf in der Gruppe anhand des Motivationskarussells</li> <li>▪ Nachsorgebehandlungen</li> </ul>	

**Anhang 3:** Schätzung des Intraklassenkoeffizienten (*ICC*) für psychometrische Skalen zur Baseline (t0)

Variablen	$\sigma^2_{bc}$	$\sigma^2_{wc}$	ICC <sup>a</sup>	P
Alter	1.84	20.30	.08	.497
Jahre Schulbesuch	.42	2.28	.15	.319
Positivsymptomatik (PANSS)	21.80			
Negativsymptomatik (PANSS)	2.30	19.30	.10	.424
Gesamtscore (PANSS)	9.52	216.02	.04	.718
Schweregrad Erkrankung (CGI)	.01	.55	<.00	.807
Depression (CDSS)	1.93	21.27	.08	.526
Service disengagement (SES)	17.48	59.58	.22	.156
Funktionsniveau (GAF)	5.63	54.59	.09	.460
Prämorbid funktionelles Niveau (GAF)	5.14	32.05	.13	.339
Subjektive Befindlichkeit (SWN)	29.10	194.92	.12	.360
Lebensqualität (Q-LES-Q-18)	.02	.28	.06	.516
Behandlungszufriedenheit (CSQ-8)	.04	.32	.11	.316

<sup>a</sup> Der *ICC* wurde berechnet aus den Schätzungen der Kovarianzmatrix-Parameter nach:  $ICC = \sigma^2_{bc} / (\sigma^2_{bc} + \sigma^2_{wc})$ , wobei  $\sigma^2_{bc}$  für die Varianzkomponente zwischen den Clustern (between cluster) und  $\sigma^2_{wc}$  für die Varianzkomponente innerhalb der Cluster (within Cluster) steht. Zusätzlich ist das Signifikanzniveau aus dem Wald-Test angegeben. Leerstehende Zelle bedeutet, dass der Kovarianzparameter überflüssig war und die Teststatistik nicht berechnet werden konnte.

**Anhang 4:** Schätzung des Intraklassenkoeffizienten (ICC) für klinische Parameter bei Therapieende (t1) zum Follow-up nach 6 Monaten (t2)

Variablen	$\sigma^2_{bc}$	$\sigma^2_{wc}$	ICC <sup>a</sup>	P
<b>T1</b>				
PANSS Positivssymptome	3.41	13.85	0.19	.207
PANSS Negativssymptome	1.39	8.88	0.13	.300
PANSS Summenscore	2.85	10.00	0.22	.193
CDSS	21.66	101.17	0.17	.257
<b>T2</b>				
PANSS Positivssymptome	2.71			
PANSS Negativssymptome	1.83	12.90	.17	.241
PANSS Summenscore	12.93	16.53	.09	.468
CGI	0.03	174.34	.06	.597
CDSS		0.55	.05	.642
ASI-CS- PSY	2.71	12.97		

<sup>a</sup> Der ICC wurde berechnet aus den Schätzungen der Kovarianzmatrix-Parameter nach:  $ICC = \sigma^2_{bc} / (\sigma^2_{bc} + \sigma^2_{wc})$ , wobei  $\sigma^2_{bc}$  für die Varianzkomponente zwischen den Clustern (between cluster) und  $\sigma^2_{wc}$  für die Varianzkomponente innerhalb der Cluster (within Cluster) steht. Zusätzlich ist das Signifikanzniveau aus dem Wald-Test angegeben. Leerstehende Zellen bedeutet, dass der Kovarianzparameter überflüssig war und die Teststatistik nicht berechnet werden konnte.

**Anhang 5.** Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer Remission des Substanzkonsums zu t2 (N=65)

Prädiktoren	B (SE)	Wald- $\chi^2$	P	OR (exp b)	95% KI
Alter	-.07 (.09)	.65	.417	0.93	0.78 - 1.10
DUI	-.01 (.007)	4.49	.034*	0.98	0.97 - 0.99
Dauer der Sucht	.001 (.002)	.071	.791	1.00	0.99 - 1.00
Keine familiäre Suchterkrankung	-1.74 (.72)	5.76	.016*	0.17	0.04 - 0.72
Kokainmissbrauch/-abhängigkeit	-3.12 (1.38)	5.09	.044*	0.04	0.03 - 0.66
Keine Diagnose einer Schizophrenie	-1.26 (.76)	2.74	.098*	0.28	0.06 - 1.26
Freizeit mit drogen- oder alkoholkonsumierenden Personen	-1.63 (.78)	4.31	.049*	0.19	0.04 - 1.86

Anmerkungen.  $R^2 = 45.3$  (Nagelkerke). Modell:  $\chi^2(7) = 26.00$ ,  $p = .001$ . OR: Adjustierte Odds ratio, KI: Konfidenzintervall, DUI: Dauer der unbehandelten Erkrankung.  
 $p < .05$ , \*  $p < .1$ .

## **Erklärung**

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Komorbidität Psychose und Sucht. Epidemiologie, Erklärungsmodelle und Evaluation einer motivational-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie“ selbstständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen benutzt habe. Die Stellen, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall durch Angabe der Quelle, auch der benutzten Sekundärliteratur, als Entlehnung kenntlich gemacht.

Hamburg, den 24.06.2010

Klara Meister