

Stress und Stressreaktivität bei der Opioidabhängigkeit – ein Überblick

Hana Gerber^{a, b}, Stefan J. Borgwardt^a, Urs Gerhard^a, Anita Riecher-Rössler^a, Gerhard A. Wiesbeck^a, Marc Walter^a

^a Universitäre Psychiatrische Kliniken, Bereich Abhängigkeitserkrankungen, Basel, Schweiz

^b Fakultät für Psychologie, Universität Basel, Basel, Schweiz

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Stress and stress reactivity in opioid dependence

Opioid dependence is a chronic relapsing disorder characterised by a compulsive search for the substance and its consumption despite the negative consequences. Moreover, opioid dependence is marked by modified functioning of the stress regulating endocrine system (i.e., hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis).

Specific neurobiological changes underlie the aetiopathogenesis and clinical course of opioid dependence. These adaptations result from the brain's ability to change its function and structure permanently and adapt to the requirements of the environment. Stress plays a key role in this process.

Stress factors are among the decisive determinants within the multi-dimensional bio-psycho-social approach. They frequently trigger craving (an irresistible desire for heroin) and hence maintain the disorder and the risk of relapse. According to empirical findings, maintenance treatment with methadone, and also with other opioid agonists (e.g. pharmaceutical heroin, diacetylmorphine, DAM), has a stress-lowering effect as shown by normalised release of the stress hormones adrenocorticotropin (ACTH) and cortisol, as well as reduced craving, and hence seems to guard against relapses with severe health problems and negative social consequences. The heroin-assisted treatment constitutes an effective alternative for those chronic heroin-dependent patients who initially do not profit sufficiently from abstinence-oriented treatments and methadone maintenance treatment.

For patients, continuous opioid administration may serve as a protective factor in stress situations with which they could not cope sufficiently otherwise. At large, the opioid maintenance treatment can be understood as a kind of stress protection, being a precondition for a psychosocial treatment with the goal of improving the patient's long term medical and psychosocial situation.

Key words: opioid dependence; hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis; craving; diacetylmorphine (DAM); heroin-assisted treatment; stress

Die Substanzabhängigkeit ist eine chronische, rezidivierende Störung des Gehirns, die durch eine zwanghafte Suche nach der Substanz und deren Konsum trotz negativer Konsequenzen charakterisiert ist [1]. Das «Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen» (DSM-IV) und die «Internationale Klassifikation psychischer Störungen» (ICD-10, Kapitel V [F]) beschreiben diese Erkrankung als ein unangepasstes Muster von Substanzkonsum, das Beeinträchtigungen oder Leiden der betroffenen Person verursacht und durch eine Toleranzentwicklung (Dosissteigerung, um einen erwünschten Effekt herbeizuführen), Entzugssymptome (unangenehme körperliche und psychische Phä-

nomene nach Absetzen der Substanz) sowie Verlust der Kontrolle über den Konsum gekennzeichnet ist [2, 3]. Typischerweise wird viel Zeit in die konsumgebundenen Aktivitäten investiert (beschaffen und konsumieren der Substanz, sich erholen von deren Wirkungen), während andere, wichtige Aktivitäten im privaten und beruflichen Bereich stark eingeschränkt oder ganz aufgegeben werden. Obwohl die/der Abhängige die negativen gesundheitlichen und psychosozialen Konsequenzen des Substanzkonsums erkennt, wird dieser fortgesetzt. Das übermächtige Verlangen bzw. der Wunsch, die Substanz zu konsumieren (*Craving*), ist charakteristisch für die Abhängigkeitserkrankungen und kann durch konditionierte Drogenreize, Stressfaktoren oder negative Stimmung ausgelöst werden [4–7].

Opioidabhängigkeit und Heroinabhängigkeit werden mit Opiatabhängigkeit häufig synonym verwendet. Während jedoch *Opiate* die im Opium natürlich vorkommenden Stoffe sind, die aus dem Saft der Schlafmohnpflanze (*Papaver somniferum*) gewonnen werden – und nicht alle von ihnen an Opioidrezeptoren binden –, umfasst der Oberbegriff *Opioide* eine heterogene Gruppe natürlicher, halbsynthetischer und synthetischer Substanzen. Diese werden zum Teil auch endogen produziert (Endorphine), weisen morphinartige Eigenschaften auf und wirken am Opioidrezeptor. Heroin stellt dabei das am häufigsten gebrauchte Opioid bei den abhängigen Substanzkonsumenten dar [8, 9].

Methodische Unterschiede zwischen Studien hinsichtlich der untersuchten Population, der Konsumart oder der diagnostischen Einschlusskriterien (schädlicher Gebrauch vs. Abhängigkeit) machen die Prävalenzschätzung schwierig. Zudem ist die Heroinabhängigkeit aufgrund der engen Verbindung mit Kriminalität und Stigmatisierung durch eine Dunkelziffer gekennzeichnet, was die Erfassung von Prävalenzraten weiter erschwert. Für Drogenabhängigkeit allgemein beträgt die Lebenszeitprävalenz 3% [10], wobei die Angaben für Heroinabhängigkeit zwischen 0,1 und 1,6% schwanken [11]. Die 12-Monats-Prävalenzrate der Opioidabhängigkeit wird auf 0,1–0,5% geschätzt [12].

Korrespondenz:
Hana Gerber, lic. phil.
Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK)
Abhängigkeitserkrankungen
Wilhelm Klein-Strasse 27
CH-4012 Basel
Switzerland
hana.gerber@upkbs.ch

Auf dem Gebiet von Stress und Abhängigkeitserkrankungen gibt es eine lange Forschungstradition. Die zahlreichen Untersuchungen stellten deren Zusammenhang wiederholt fest und die Relevanz von Stressfaktoren bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen gilt somit inzwischen als belegt [13–17]. In der Forschung zur Opioidabhängigkeit etablierte sich bereits in den 1970er Jahren ein Fokus auf die Stressreaktivität heroinabhängiger Patienten [18–22]. Während diese Forschungsarbeiten aufschlussreiche Erkenntnisse zur Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse der mit Methadon substituierten, heroinabhängigen Personen brachten, können empirisch belegte Aussagen über die unmittelbaren Wirkungen von Heroin auf die endokrine und emotionale Stressantwort nur begrenzt gemacht werden. Im Folgenden werden bisherige Befunde zur Stressreaktivität bei der Opioidabhängigkeit auf der neurobiologischen und psychologischen Ebene resümiert und ihre klinische Relevanz diskutiert.

Stress und Stresssysteme

Die Konzeption von *Stress* geht auf die Forschungsarbeiten des Mediziners Hans Selye zurück. Er definierte den Stresszustand als ein spezifisches Syndrom, das durch unspezifische körperliche Reaktionen auf Anforderungen charakterisiert ist. Dieses generalisierte Anpassungssyndrom (GAS) besteht aus der Alarm-, Widerstands- und der Erschöpfungsphase und ist durch die Ausschüttung von Glukokortikoiden gekennzeichnet [23, 24]. Selye schrieb Stress eine wichtige Rolle in der Genese von Krankheiten zu, wobei ein und derselbe Stressor – je nach individueller physiologischer Veranlagung – die Entwicklung verschiedener Erkrankungen beeinflussen kann [25]. Das Potential psychologischer Faktoren, die Ausschüttung von Stresshormonen zu erhöhen oder zu reduzieren, zeigte später John W. Mason auf. Er betonte den relevanten Einfluss psychologischer Stimuli auf die Aktivität der HPA-Achse und somit die Verbindung zwischen emotionalen Reaktionen mit der Hormonsekretion, wobei vor allem neue und unvorhersehbare Situationen mit erhöhten Stresshormonkonzentrationen assoziiert sind [26–28]. Einen Bewertungsprozess zwischen dem wahrgenommenen Stressor und der darauffolgenden Reaktion postulierten Lazarus und Folkman [29]. Ihr transaktionales Stressmodell geht davon aus, dass nicht die objektiven Eigenschaften des Stressreizes oder der -situation ausschlaggebend für die Reaktion sind, sondern deren subjektive Bewertung sowie die Einschätzung der eigenen Möglichkeiten, diese zu bewältigen (*Coping*). Werden die eigenen Copingstrategien als ungenügend für einen adäquaten Umgang mit einer Bedrohung eingestuft, entsteht eine Stressreaktion. Die Stressforschung der letzten zwei Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts untermauerte die Einbindung der kognitiven Prozesse in die neuroendokrinen Stressreaktionen, wobei im Gegensatz zu den initialen Überlegungen nicht jede Art vom Stressor dasselbe Muster neuroendokriner Aktivität auslöst [23, 24], sondern vielmehr dessen subjektive Wahrnehmung determinierend für die hormonelle Reaktion ist. Somit ist eine interaktive Betrachtungsweise

der physiologischen und psychologischen Mechanismen der Stressreaktion indiziert [30, 31].

Unter den zahlreichen Mechanismen zur Stressregulation – wie z.B. die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-(HPG-), -Schilddrüsen-(HPT-) oder -Wachstumshormon-(HPGH-)Achse sowie das Immunsystem – stellt die HPA-Achse eines der wichtigsten physiologischen Stresssysteme dar. Als die Hauptregulations- und -kontrollinstanz des Organismus verbindet sie das zentralnervöse mit dem hormonellen System, ist unabdingbar bei der Unterstützung vegetativer Körperfunktionen und führt eine Schlüsselfunktion bei der Stressregulation aus. Während für die kurzfristigen (Abwehr-)Stressreaktionen die Sympathisch-Adrenerg-Medulläre (SAM)-Achse verantwortlich ist, die durch die Katecholaminsekretion für eine schnelle Energiemobilisierung in Stresssituationen sorgt, wird die HPA-Achse bei der längerfristigen Regulation von Stressreaktionen beansprucht. Unter einer Stressexposition werden neuronale Signale zum Hypothalamus ausgesendet, der die Sekretion des «Corticotropin Releasing Factors» (CRF) veranlasst. CRF stimuliert wiederum die Hypophyse, die ihrerseits die Ausschüttung des Adrenocorticotropins (ACTH) auslöst. Die Einwirkung von ACTH auf die Nebennierenrinde resultiert schliesslich in der Freisetzung von Glukokortikoiden. Das wichtigste Glukokortikoid beim Menschen ist das Cortisol. Es beeinflusst diverse physiologische Prozesse bei der Bewältigung der Stresssituation (z.B. den Energiehaushalt und die Funktion des Immunsystems) und unterdrückt auf der zentralnervösen Ebene den stressinduzierten Noradrenalinanstieg. Die HPA-Achse wird von zahlreichen negativen Rückkoppelungsmechanismen kontrolliert, insbesondere von den Hirnstammstrukturen wie dem Locus coeruleus sowie dem Hippocampus und der Amygdala. Die Stressreaktion wird somit durch die beiden miteinander in Verbindung stehenden Hormonsysteme, die HPA- und die SAM-Achse, reguliert [32–35]. Für das Verständnis von Abhängigkeitserkrankungen ist die längerfristige Steuerung der Stressantwort durch die HPA-Achse von besonderer Bedeutung.

HPA-Achsen-Aktivität

Abhängigkeitserkrankungen sind mit einer veränderten Funktion der HPA-Achse verbunden [36–45]. Bei der Opioidabhängigkeit manifestiert sich diese in reduzierten ACTH- und Cortisolkonzentrationen beim aktiven Konsum, während der Opioidentzug durch eine erhöhte Freisetzung von Stresshormonen gekennzeichnet ist [14, 38, 39].

Erste Befunde zu der unterdrückten adrenocortikalen Funktion bei der Opiatabhängigkeit wurden in den 1950er und 1960er Jahren von Eisenman und ihren Kollegen in Lexington, Kentucky berichtet. Im Vergleich zur Nichtabhängigkeit stellten sie während einer Phase der Abhängigkeit reduzierte Spiegel von 17-Ketosteroiden im Urin und von 17-Hydroxykortikosteroiden im Plasma fest. Beim Absetzen des Morphins beobachteten sie einen Anstieg der Werte, die nach dem akuten Entzug in den Normalbereich zurückkehrten [46, 47]. Auch spätere Untersuchungen der Stresshormonausschüttung während chirurgischer Eingriffe zeigten eine supprimierende Wirkung von Opiaten auf die

HPA-Achse [48, 49]. Zudem konnten niedrigere Plasmaswerte von ACTH und Cortisol bei Heroinabhängigen im Vergleich zu gesunden Personen aufgezeigt werden, was die unterdrückte Funktion der HPA-Achse bei aktiver Opioidabhängigkeit erneut untermauerte [48, 50, 51].

Eine Reihe von Studien mit heroinabhängigen Patienten, die sich in einer Substitutionsbehandlung mit Methadon befanden, führte die Forschungsgruppe von M. J. Kreek an der Rockefeller University in New York durch. Kreek und ihre Kollegen stellten in mehreren Untersuchungen fest, dass die neuroendokrinen Abnormitäten (Suppression der HPA-Achse beim aktiven Opioidkonsum, ihre Aktivierung beim Entzug sowie eine Störung des circadianen Rhythmus in der Hormonausschüttung) durch eine stabile, mittlere bis hohe (60–120 mg/Tag) Methadonsubstitution wieder normalisiert werden können. Plasmakonzentrationen von β -Endorphin (körpereigenes Opioid, das aus der Hypophyse freigesetzt wird), Cortisol und ACTH zeigten demnach bei heroinabhängigen, längerfristig mit Methadon substituierten Patienten normale Niveaus und einen normalen, mit gesunden Personen vergleichbaren circadianen Verlauf auf [14, 18–22, 38, 39, 52]. Die normale Aktivität der HPA-Achse bei stabiler und längerfristiger Methadonsubstitution wurde mit Metyrapon-Tests festgestellt. Metyrapon blockiert vorübergehend die Cortisolsynthese, womit die negative Feedbackschleife unterbrochen wird und in einem zwei- bis vierfachen Anstieg von β -Endorphin und ACTH resultiert. Metyrapon wird somit – neben seiner Funktion als Medikament bei der Behandlung von Hypercortisolismus [53] – zur Untersuchung der Stressreaktivität der HPA-Achse eingesetzt. Anhand dieser Tests wurde während der aktiven Heroinabhängigkeit und in den ersten Monaten der Substitutionsbehandlung eine Hyporesponsivität der HPA-Achse beobachtet (reduzierte hypothalamisch-hypophysäre Reserve), bei einer langfristigen, adäquaten Methadonbehandlung normalisierte sich jedoch die adrenale Funktion, da eine erwartete Erhöhung des β -Endorphins und ACTH-Plasmalevels zu beobachten waren. Eine Hyperresponsivität auf den metyraponinduzierten Stress zeigten hingegen früher heroinabhängige, gegenwärtig abstinent und nicht opioid-substituierte Personen [14, 38, 39, 54] sowie Methadonpatienten mit gleichzeitigem Kokainkonsum [55]. Während also Opioidagonisten (Substanzen, die an Opioidrezeptoren binden und diese – vergleichbar mit den Opioiden selbst – aktivieren, z.B. Methadon [8]) eine Reduktion der Ausschüttung von Stresshormonen bewirken [21, 56, 57], ist der Opioidentzug von einer Aktivierung der HPA-Achse begleitet [58]. Opioidantagonisten (Substanzen, die Opioidrezeptoren besetzen, so dass Opiode nicht andocken können, ohne jedoch einen Effekt auszulösen, z.B. Naloxon [8]), führen dementsprechend zu einem Anstieg der Stresshormonkonzentrationen [59, 60].

Opioidabhängigkeit ist den zahlreichen Befunden zufolge mit einer Dysfunktion der HPA-Achse assoziiert. Die neuroendokrinen Abnormitäten können durch eine langfristige Methadonsubstitution teilweise wieder normalisiert werden, indem das Hormonniveau in den Normalbereich zurückkehrt. Diese Normalisierung scheint jedoch nicht vollständig zu sein. So zeigten opioid-substituierte Patienten mit einem zusätzlichen Kokainkonsum weiterhin eine ge-

steigerte Reaktion auf die Metyrapon-Provokation, während die Reaktivität der Stressachse bei stabilisierten Methadonpatienten ohne einen Beikonsum von Kokain im Normalbereich war [55]. Ebenfalls konnten CRF- und Yohimbin-Tests lediglich eine teilweise Normalisierung der HPA-Achse bei einer längerfristigen Methadonsubstitution feststellen [41, 61]. Opioidabhängige Patienten scheinen deshalb – trotz der klinischen Stabilisierung in einer Methadonsubstitutionsbehandlung – sensibler auf eine noradrenerge Stimulation als gesunde Personen zu reagieren, womit einige Abnormitäten infolge des Heroinkonsums (oder möglicherweise schon vorher bestehende) veränderungsresistent sein dürften [41, 55, 61, 62].

Ein supprimierender Effekt von Opioiden auf die Funktion der HPA-Achse heroinabhängiger Patienten wurde auch von unserer Arbeitsgruppe nachgewiesen [57, 63]. In einer experimentell induzierten Stresssituation zeigten heroinabhängige, mit Diacetylmorphin (DAM, pharmazeutisch hergestelltes Heroin) substituierte Patienten nach ihrer täglichen DAM-Dosis eine signifikante Reduktion in der Freisetzung von Cortisol im Vergleich zu Cortisolkonzentrationen gesunder Kontrollpersonen [63]. Vergleichbare Abnahme der Stresshormonausschüttung bewirkte auch die Gabe von Methadon [57]. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse eine partielle Normalisierung der Funktion der HPA-Achse bei stabiler Substitutionsbehandlung, wobei die regelmässige Verabreichung des Substitutionsmedikaments von entscheidender Bedeutung zu sein scheint.

Belohnungssystem, Allostase und neuronale Plastizität

Wesentliche Merkmale der Abhängigkeit als eine chronische rezidivierende Erkrankung sind einerseits eine Art Zwang, die Substanz zu erreichen und zu konsumieren, und andererseits der Verlust der Kontrolle über einen begrenzten Konsum mit der Neigung zu exzessivem Konsumverhalten. Die Verhinderung des Zugangs zu der Droge ist dabei von negativen emotionalen Zuständen (Angst, Reizbarkeit, Dysphorie) begleitet. Die Substanzabhängigkeit besitzt somit sowohl Eigenschaften des impulsiven (schnelle, ungeplante Handlungen ohne Rücksicht auf deren Konsequenzen), als auch die des zwanghaften Verhaltens (wiederholte Handlungen trotz deren negativer Folgen), und die Krankheitsentwicklung kann als ein fortschreitender Prozess von der Impulsivität zur Zwanghaftigkeit verstanden werden [4, 16, 64–68]. Der initiale, impulsive Drogenkonsum ist dabei durch die positive Verstärkung motiviert, da die Substanzeinnahme mit angenehmen Effekten verbunden ist. Mit dem wiederholten Gebrauch wird jedoch zur Motivation zu einem erneuten Konsum nicht mehr das Herbeiführen der positiven Substanzwirkungen, sondern die Beseitigung der unangenehmen Entzugsphänomene. In dieser Phase hat sich ein Teufelskreis der Abhängigkeit etabliert, der auf dem Prinzip der negativen Verstärkung basiert und die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Substanzkonsums erhöht.

Trotz Unterschieden in den Effekten und pharmakologischen Eigenschaften verschiedener Substanzen geht deren Konsum immer mit Veränderungen in der dopaminergen

Aktivität einher. Dopamin ist der wichtigste Neurotransmitter des neuronalen Netzwerks im Gehirn, das die belohnenden Informationen sowohl über Effekte der natürlichen Verstärker (Essen, Trinken, Sex) als auch derjenigen von Drogen vermittelt. Die mesolimbisch-mesokortikalen Dopamin-Bahnen umfassen Projektionen von der ventralen tegmentalen Area (VTA) zu limbischen (Amygdala, ventrales Pallidum, Hippocampus und Nucleus Accumbens, NAcc) und kortikalen (präfrontaler, orbitofrontaler und cingulärer Cortex) Strukturen [8, 69]. Positive Effekte des Substanzkonsums sind mit einem schnellen Dopaminanstieg verbunden, chronische Abhängigkeit und Entzug gehen hingegen mit einer reduzierten dopaminergen Aktivität einher. Diese Veränderungen bilden eine verminderte Ansprechbarkeit auf natürliche Verstärker und das Hervortreten (Saliens) der Substanz ab, die aus der wiederholten Substanzeinnahme resultieren [70–73].

Die verschiedenen, parallel arbeitenden neuronalen Netzwerke scheinen unterschiedliche Funktionen in der Abhängigkeit zu erfüllen. Auf der Grundlage bildgebender Untersuchungen werden demzufolge Modelle vorgeschlagen, die neben dem Belohnungssystem auch weitere, für Motivation, Gedächtnis, Lernen und kognitive Kontrolle verantwortliche Schaltkreise postulieren [70]. Ebenfalls scheinen die neuronalen Korrelate der Abhängigkeitserkrankungen nicht nur die für positive Verstärkung zuständige Neurotransmittersysteme zu beinhalten, sondern auch solche in die negative Verstärkung involvierten neuronalen Substrate (*extended amygdala*) [15, 16, 65].

Das Gehirn besitzt die Fähigkeit, anhand von Erfahrungen die Funktion seiner neuronalen Netzwerke zu verändern und sich somit neuen Umweltgegebenheiten anzupassen (neuronalen Plastizität). Die anfänglichen, vorübergehenden Veränderungen in der neuronalen Funktion bei einem moderaten Substanzgebrauch führen jedoch bei wiederholtem Konsum zu dauerhaften – und z.T. irreversiblen – strukturellen Veränderungen in den Synapsen, die Lernprozesse und die Bildung von Erinnerungen darstellen (Langzeitpotenzierung, LTP) [74, 75]. Diese pathologischen Veränderungen in den neuronalen Strukturen liegen der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen mit der anhaltenden Vulnerabilität zum compulsiven Substanzkonsum und Rückfall zugrunde [70–72, 75, 76]. Sie spiegeln den Versuch des Gehirns wider, den wiederholten Anforderungen (Substanzkonsum) und der Abweichung von dem natürlichen Gleichgewicht (Homöostase) gerecht zu werden, und eine neue Stabilität durch eine Veränderung herzustellen (*Allostase*). Die chronische Abweichung von dem normalen Funktionsniveau (*allostatischer Zustand*) infolge wiederholter Stressexposition und negativer Emotionen gewährleistet zwar eine neue Stabilität, sie bringt allerdings gleichzeitig auch Einbussen für den Organismus in Form von Beeinträchtigungen und Erkrankungen mit sich [4, 16, 65, 68, 77, 78]. Die dopaminerge Aktivität und die stressresponsive HPA-Achse sind in den Anpassungsprozess der Allostase involviert, und die Dysregulation dieser Systeme spielt bei der Abhängigkeit eine entscheidende Rolle [4, 16, 64–68].

Stress, Angst und Craving

Der Einfluss von Stressfaktoren auf die physiologische Funktionsweise des Organismus hängt mit dem subjektiven emotionalen Befinden eng zusammen. Die Rolle von psychologischem Stress in der Entwicklung von affektiven und Angststörungen ist gut belegt [79, 80], und auch die Ätiopathogenese von Abhängigkeitserkrankungen und der Rückfall sind mit der emotionalen Reaktion auf Stressfaktoren assoziiert [17, 81, 82].

Stress verstärkt bei gesunden Menschen die Ängstlichkeit – ein durch die sympathische noradrenerge Aktivität und möglicherweise auch durch Glukokortikoide vermittelter Effekt [79]. Bei substanzabhängigen Personen führt er zu einem vergleichbaren Anstieg des subjektiven Angstempfindens, der ACTH- und Cortisolsekretion und des physiologischen Arousals (Herz- und Pulsrate, Blutdruck, noradrenerge Aktivität), wie dies auch Drogenreize bewirken [81, 83, 84]. Grösseres stressinduziertes Craving scheint allerdings – im Gegensatz zum drogenreizinduzierten Craving – mit einem schnelleren Rückfall verbunden zu sein [82]. Zudem erwiesen sich stressinduzierte endokrine Antworten prädiktiv für die Menge der folglich konsumierten Substanz [82]. Auch in Tierexperimenten konnte das durch Stress induzierte Konsumverhalten (Drogensuche und -selbstverabreichung) nach einer Abstinenzphase aufgezeigt werden [85, 86]. Dieses scheint mit der extrahypothalamischen CRF-Distribution einherzugehen, und dementsprechend die Aktivierung des Stresssystems (*extended amygdala*) beim Menschen und den damit verbundenen compulsiven Substanzkonsum und Kontrollverlust über diesen abzubilden [16, 64–68].

Das Heroin-Craving kann zudem durch negative emotionale Zustände wie Traurigkeit und Ärger ausgelöst werden [6, 7]. Heroinabhängige scheinen eine emotionale Dysregulation aufzuweisen, indem sie im Vergleich zu gesunden Personen eine gesteigerte Reaktion auf unangenehme Stimuli und eine reduzierte Reaktion auf angenehme Stimuli zeigen [87]. Das Heroin-Craving kann durch Opiode vermindert werden [57], so dass der Heroinkonsum möglicherweise einen Versuch darstellt, den Stress und die negativen Emotionen im Sinne einer Selbstmedikation zu bewältigen [88]. Diese Befunde tragen zur Erklärung der hohen Komorbiditätsraten der Opioidabhängigkeit mit affektiven Störungen bei [89] und implizieren die therapeutische Berücksichtigung emotionaler Verarbeitungsprozesse bei der Behandlung von Opioidabhängigkeit und der Rückfallprävention.

Klinische Relevanz für die Behandlung der Opioidabhängigkeit

Eine Therapie der Wahl bei der Opioidabhängigkeit ist die Methadonsubstitution [90–92]. Methadon wurde in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts angesichts des Medikamentenengpasses im Zweiten Weltkrieg als ein Analgetikum entwickelt und erstmals in den 1960er Jahren von Dole und Nyswander an der Rockefeller University in New York erfolgreich zur Behandlung der Opiatabhängigkeit eingesetzt

[93]. Bis heute werden rund 90% der opioidabhängigen Substitutionspatienten in der Schweiz mit Methadon behandelt [92].

Es gibt jedoch Patienten, die von der Methadonsubstitution nicht profitieren und eine andere Art der Behandlung benötigen [94, 95]. Angesichts dieser Beobachtung und der Notwendigkeit, eine alternative Therapieform für methadonresistente Patienten anbieten zu können, etablierte sich in den 1990er Jahren die heroingestützte Behandlung (HeGeBe). HeGeBe – die Verschreibung von pharmazeutischem Heroin (Diacetylmorphin, DAM) – wurde inzwischen zu einem gut untersuchten Bestandteil des Therapiespektrums der Opioidabhängigkeit in der Schweiz und den Niederlanden [96]. Obwohl sie sich in vielen anderen Ländern noch in der Forschungs- bzw. Einführungsphase befindet [96], gilt ihre Wirksamkeit bei chronisch heroïnabhängigen Personen als empirisch gut belegt: Patienten zeigen signifikante Verbesserungen der körperlichen und psychischen Gesundheit, und auch in der drogenassoziierten Kriminalität wurde ein bedeutsamer Rückgang verzeichnet [94–101]. Die intravenöse DAM-Applikation ist zwar mit Risiken wie z.B. Atemdepression oder epileptischen Anfällen verbunden [98, 100, 102], diese dürften allerdings durch eine adäquate medizinische Betreuung eliminiert werden, so dass die Sicherheit und Effektivität der Behandlung gewährleistet ist. Zudem steht die Möglichkeit einer oralen Medikation als eine alternative Behandlungsform zur Wahl [103].

Zusätzlich zu der Substitutionsbehandlung kann eine begleitende Psychotherapie sinnvoll sein, die v.a. bei Vorliegen komorbider psychischer Störungen indiziert und ähnlich wie bei nichtopioidabhängigen Patienten zu gestalten ist [9, 104]. Spezifisch für die psychotherapeutische Behandlung der Opioidabhängigkeit ergeben sich aus den oben dargestellten Forschungsergebnissen kognitive und behaviorale Interventionen für die Stärkung der präfrontalen Kontrolle, die Entwicklung neuer belohnender Verhaltensstrategien, die Erhöhung der Sensitivität für natürliche Verstärker bei gleichzeitiger Senkung des belohnenden Charakters der Substanz sowie die Schwächung der positiven Assoziation zwischen den Drogenreizen und der Substanz [70].

Weiterhin können durch psychotherapeutische Techniken die negativen Affekte, die häufig aus der Impulsivität bei vorliegenden antisozialen und emotional instabilen Persönlichkeitszügen entstehen [105] und die Gegenübertragung zum Teil massiv beeinträchtigen, angegangen werden. Eine adäquate Substitutionsbehandlung durch Methadon oder DAM kann dazu beitragen, dass bei einem deutlichen stressreduzierenden Effekt der Substitution ein interpersoneller Zugang erst möglich wird. Die Behandlung mit Opioiden schützt damit schwerkranke opioidabhängige Patienten vor Stresserleben und Traumatisierungen und schafft einen Raum, in dem ein Gespräch und eine psychotherapeutische Behandlung stattfinden können. Dabei sollte immer das Autonomiestreben der Patienten respektiert werden, d.h. Psychotherapie im eigentlichen Sinne sollte nicht verordnet, sondern im Bedarfsfall angeboten werden. Da sich viele Patienten auch in einem narzisstischen Rückzug befinden [106], sollte in den Beziehungsaufbau mit dem Patienten viel Zeit investiert werden. Aufkommende negative Affekte, Aggressionen und Entwertungen sowie andere unreife Ab-

wehrformen, die bei schweren Persönlichkeitsstörungen in der Regel auftreten [107, 108], können dann bearbeitet werden, wobei insbesondere störungsspezifische Therapieverfahren als Grundlage dieser Behandlungen herangezogen werden sollten [109, 110].

Schlussfolgerung und Ausblick

Die Opioidabhängigkeit ist eine schwere Erkrankung mit mehrdimensionalen bio-psycho-sozialen Determinanten [9, 111]. Ihr Langzeitcharakter und die erhöhten Komorbiditätsraten v.a. mit Störungen aufgrund des Konsums weiterer Substanzen [112] sowie mit anderen psychischen Störungen [89] und somatischen Folgeschäden [113] müssen bei der Behandlung berücksichtigt werden.

Die Anzahl der Neuerkrankungen in der Schweiz ist rückläufig – eine erfreuliche Tendenz, die den erleichterten Zugang zu der Substitutionsbehandlung der letzten Jahre widerspiegelt [92, 114]. Trotz der führenden Position der Methadonsubstitution unter den substitutionsgestützten Behandlungen, ist die Substitution mit DAM eine zusätzliche Option, da sie bei denjenigen Patienten, die auf abstinenzorientierte Therapien und auf die Behandlung mit Methadon nicht ansprechen, eine wirksame Behandlungsalternative darstellt. Unterstützt wird die HeGeBe durch inzwischen zahlreiche empirische Befunde, die deren Effektivität in den Bereichen der psychischen und körperlichen Gesundheit und des psychosozialen Funktionsniveaus bei chronisch heroïnabhängigen Menschen belegen [94–101].

Die supprimierenden Effekte von Opioiden auf die Aktivität der HPA-Achse sowie die Reduktion des subjektiven, mit der Aufrechterhaltung der Erkrankung und mit Rückfall assoziierten Verlangens nach Heroin durch die Opioidsubstitution dürften insbesondere für stressensitive Patienten von grosser Bedeutung sein. Eine regelmässige Opioid-Medikation scheint hier als ein protektiver Faktor bei der Bewältigung von Stresssituationen zu dienen, was mit einem reduzierten Rückfallrisiko in eine instabile, dekompensierte Abhängigkeit mit illegalem Konsum und schwerwiegenden gesundheitlichen und psychosozialen Folgen einhergehen könnte. Zudem könnte es den Patienten dadurch möglich sein, genügend Kapazität und Ressourcen für eine begleitende Psychotherapie bereitzustellen.

Zusätzlich zu der direkten Wirkung der Opioidmedikation selbst bietet die Behandlung weitere stressreduzierende Faktoren. Die psychosoziale und medizinische Betreuung durch ein interdisziplinäres Team, die Sicherheit bezüglich des Zugangs zum Methadon bzw. DAM und somit die Reduktion der Beschaffungskriminalität und des Infektionsrisikos sowie der Anschluss und die Struktur, die die Patienten in einem Substitutionsprogramm finden, dürften zur Compliance und zum positiven Therapieverlauf massgeblich beitragen. Die stressreduzierende Wirkung der Opioidbehandlung ermöglicht somit schwerkranken, strukturell beeinträchtigten Patienten eine gute Lebensqualität, einen interpersonellen Austausch und schafft die Voraussetzungen für psychosoziale und psychotherapeutische Behandlungsmassnahmen, um sich in der Zukunft eventuell auch von der Opioidsubstitution zu lösen, wenn die Zeit dafür gekom-

men ist. Weitere Forschung – u.a. mit bildgebenden Untersuchungsmethoden [115, 116] – ist notwendig, um die neurobiologischen Grundlagen der Opioidabhängigkeit und die stressmildernden Effekte der Substitutionsbehandlung besser zu verstehen, und somit das Behandlungsangebot anhand empirischer Befunde weiter optimieren zu können.

Literatur

- Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 1997; 278(5335):45–7.
- Sass H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV-TR. Textrevision. Übersetzt nach der Textrevision der 4. Auflage des «Diagnostic and statistical manual of mental disorders» der American Psychiatric Association. Göttingen: Hogrefe; 2003.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, editors. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Weltgesundheitsorganisation. 4., durchges. und erg. Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber; 2000.
- Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(6-7):377–93.
- McKay JR, Alterman AI, Mulvaney FD, Koppenhaver JM. Predicting proximal factors in cocaine relapse and near miss episodes: clinical and theoretical implications. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56(1):67–78.
- Epstein DH, Willner-Reid J, Vahabzadeh M, Mezghanni M, Lin J-L, Preston KL. Real-time electronic-diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):88–94.
- Childress AR, Ehrman R, McLellan AT, MacRae J, Natale M, O'Brien CP. Can induced moods trigger drug related responses in opiate abuse patients? *J Subst Abuse Treat*. 1994;11(1):17–23.
- Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber; 1998.
- Vogel M, Petitjean S, Borgwardt S, Wiesbeck GA, Walter M. Therapie der Opioidabhängigkeit. *Schweizer Arch Neurol*. 2010;161(1):5–13.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602.
- Crum RM. Epidemiology of opioid use, abuse, and dependence. In: Strain EC, Stitzer ML, editors. *The treatment of opioid dependence*. Baltimore: John Hopkins University Press; 2006. p. 43–55.
- McBride O, Teesson M, Slade T, Hasin D, Degenhardt L, Baillie A. Further evidence of differences in substance use and dependence between Australia and the United States. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 100(3):258–64.
- Piazza PV, Le Moal M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(2):67–74.
- Kreek MJ, Koob GF. Drug Dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend*. 1998;51(1-2):23–47.
- Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*. 2008; 59(1):11–34.
- Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res*. 2009;1293:61–75.
- Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology*. 2001;158(4):343–59.
- Kreek MJ. Medical safety, side effects and toxicity of methadone. *Proceeding of the Fourth National Conference on Methadone Treatment*; 1972. p. 171–74.
- Kreek MJ. Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. *JAMA*. 1973;223(6):665–8.
- Kreek MJ. Medical complications in methadone patients. *Ann NY Acad Sci*. 1978;311:110–34.
- Cushman Jr P, Kreek MJ. Some endocrinological observations in narcotic addicts. In Zimmerman E, George R, editors. *Narcotics and Hypothalamus*. New York: Raven Press; 1974. p. 161–73.
- Stimmel B, Kreek MJ. Dependence, tolerance and withdrawal. In Stimmel B, editor. *Heroin Dependency: Medical, Economic and Social Aspect*. New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corp; 1975. p. 88–97.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138(32).
- Selye H. Studies on adaptation. *Endocrinology*. 1937;21(2):169–88.
- Selye H. Stress and the General Adaptation Syndrome. *Br Med J*. 1950; 17(4667):1383–92.
- Mason JW. A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom Med*. 1968;30(5):576–607.
- Mason JW. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom Med*. 1968;30(5):631–53.
- Mason JW. A re-evaluation of the concept of 'non-specificity' in stress theory. *J Psychiatr Res*. 1971;8(3-4):323–33.
- Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer; 1984.
- Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: The last two decades of research. *Psychother Psychosom*. 1999;68(3):114–150.
- Henry JP. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci*. 1992;27(1):66–83.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Biological base of the stress response. In: Al'Absi M, editor. *Stress and addiction. Biological and psychological mechanisms*. Burlington MA: Elsevier Academic Press; 2007. p. 3–19.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*. 2005;69(1):113–32.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1351–62.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):477–501.
- Brown TT, Wisniewski AB, Dobs, AS. Gonadal and adrenal abnormalities in drug users: cause or consequence of drug use behavior and poor health outcomes. *Am J Infect Dis*. 2006;2(3):130–5.
- Kling MA, Carson RE, Borg L, Zemetkin A, Matochik JA, Schluger J, et al. Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [¹⁸F] Cyclofoxy in long term, methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(3):1070–6.
- Kreek MJ. Opiates, opioids and addiction. *Mol Psychiatry*. 1996;1: 232–54.
- Kreek MJ. Opioid receptors: some perspectives from early studies of their role in normal physiology, stress responsivity, and in specific addictive diseases. *Neurochem Res*. 1996;21(11):1469–88.
- Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(9):710–26.
- Schluger JH, Bart G, Green M, Ho A, Kreek MJ. Corticotropin-releasing factor testing reveals a dose-dependent difference in methadone maintained vs control subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5): 985–94.
- Kiefer F, Wiedemann K. Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addict Biol*. 2004;9(3-4):205–12.
- Heesch CM, Negus BH, Keffer JH, Snyder RW, Risser RC, Eichhorn EJ. Effect of cocaine on cortisol secretion in humans. *Am J Med Sci*. 1995; 310(2):61–4.
- Walter M, Dammann G, Wiesbeck GA, Klapp BF. Psychosozialer Stress und Alkoholkonsum: Wechselwirkungen, Krankheitsprozess und Interventionsmöglichkeiten. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(09):517–25.
- Walter M, Gerhard U, Gerlach M, Weijers H-G, Boening J, Wiesbeck GA. Cortisol concentrations, stress-coping styles after withdrawal, and long-term abstinence in alcohol dependence. *Addict Biol*. 2006;11(2):157–62.
- Eisenman AJ, Fraser HF, Sloan J, Isbell H. Urinary 17-ketosteroids during a cycle of addiction to morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1958;124(4): 305–11.
- Eisenman AJ, Fraser HF, Brooks JW. Urinary excretion and plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids during a cycle of addiction to morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961;132(2):226–31.
- Facchinetti F, Volpe A, Farci G, Petraglia F, Porro CA, Barbieri G, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1985;15(4):361–6.
- George JM, Reier CE, Lanese RR, Rower JM. Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38(5):736–41.
- Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Parrini D, Volpe A, Genazzani AR. Impaired circadian rhythmicity of β -lipotrophin, β -endorphin, and ACTH in heroin addicts. *Acta Endocrinol*. 1984;105:149–55.
- Ho WKK, Wen HL, Fung KP, Ng YH, Au KK, Ma L. Comparison of plasma hormonal levels between heroin-addicted and normal subject. *Clin Chim Acta*. 1977;75(3):415–9.
- Kreek MJ, Wardlaw SL, Hartmann N, Raghunath J, Friedmann J, Schneider B et al. Circadian rhythms and levels of beta-endorphin, ACTH, and cortisol during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Life Sci*. 1983;33(Suppl 1):409–11.
- Reinke M, Allolio B, Jaurisch-Hancke C, Kaulen D, Winkelmann W. Adrenostatische Therapie mit Metyrapon und Aminoglutethimid beim ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom. *DMW*. 1987;112(40):1532–5.
- Kreek MJ, Raghunath J, Plevy S, Hamer D, Schneider B, Hartmann N. ACTH, cortisol and β -endorphin response to metyrapone testing during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Neuropeptides*. 1984;5(1-3):277–8.
- Schluger JH, Borg L, Ho A, Kreek MJ. Altered HPA axis responsivity to metyrapone testing in methadone maintained former heroin addicts with ongoing cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(5): 568–75.
- Kreek MJ, Hartman N. Chronic use of opioids and antipsychotic drugs: side effects on endogenous opioids, and toxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;398:151–72.
- Walter M, Wiesbeck GA, Bloch N, Aeschbach S, Olbrich HM, Seifritz E, et al. Psychological responses to drug cues before and after metha-

- done intake in heroin dependent patients: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(5):390–3.
- 58 Camí J, Gilabert M, San L, De La Torre R. Hypercortisolism after opioid discontinuation in rapid detoxification of heroin addicts. *Brit J Addict.* 1992;87:1145–51.
- 59 Culpepper-Morgan JA, Kreek MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypersensitivity to naloxone in opioid dependence: a case of naloxone-induced withdrawal. *Metabolism.* 1997;46(2):130–4.
- 60 Volavka J, Cho D, Mallya A, Baumann J. Naloxone increases ACTH and Cortisol levels in man. *N Engl J Med.* 1979;300(18):1056–7.
- 61 Stine SM, Grillon CG, Morgan CA, Kosten TR, Charney DS, Krystal JH. Methadone patients exhibit increased startle and cortisol response after intravenous yohimbine. *Psychopharmacology.* 2001;154(3):274–81.
- 62 Aouzerate B, Ho A, Schlüger JH, Perret G, Borg L, Le Moal M, et al. Glucocorticoid negative feedback in methadone-maintained former heroin addicts with ongoing cocaine dependence: dose-response to dexamethasone suppression. *Addict Biol.* 2006;11(1):84–96.
- 63 Walter M, Wiesbeck GA, Degen B, Albrich J, Oppel M, Schulz A, et al. Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients. *Addict Biol.* 2011;16(1):145–51.
- 64 Koob GF, Le Moal M. *Neurobiology of Addiction.* Elsevier: London; 2006.
- 65 Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:29–53.
- 66 Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology Rev.* 2010;35:217–38.
- 67 Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1442–4.
- 68 Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(2):97–129.
- 69 Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Brit J Pharmacol.* 2008;154(2):261–74.
- 70 Volkow ND, Fowler, JS, Wang G-J. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest.* 2003;111(10):1444–51.
- 71 Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1403–13.
- 72 Volkow ND. What do we know about drug addiction? *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1401–2.
- 73 Volkow ND, Fowler, JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):318–25.
- 74 Citri A, Malenka RC. Synaptic Plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):18–41.
- 75 Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):166–80.
- 76 Kalivas P, Husseini KM. Neuroplasticity: a new window on therapeutics in neuropsychiatric disease. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):2.
- 77 Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In Fisher S, Reason J, editors. *Handbook of life stress, cognition and health.* Chichester: John Wiley; 1988. p. 629–49.
- 78 Sterling P, Eyer J. Biological basis of stress related mortality. *Social Sci Med Part E: Med Psychol.* 1981;15(1):3–42.
- 79 Grillon C, Duncko R, Coivington MF, Kopperman L, Kling MA. Acute stress potentiates anxiety in humans. *Biol Psychiatry.* 2007;62(10):1183–6.
- 80 Young EA, Abelson JL, Curtis GC, Nesse RM. Childhood adversity and vulnerability to mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 1997;5(2):66–72.
- 81 Sinha R, Talih M, Malison R, Cooney N, Anderson GM, Kreek MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology.* 2003;170(1):62–72.
- 82 Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):324–31.
- 83 Sinha R, Fuse T, Aubin L-R, O'Malley SS. Psychological stress, drug related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology.* 2000;152(2):140–8.
- 84 Fox HC, Talih M, Malison R, Anderson GM, Kreek MJ, Sinha R. Frequency of recent cocaine and alcohol use affects drug craving and associated responses to stress and drug-related cues. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(9):880–91.
- 85 Shaham Y, Shalev U, Lu L, de Wit H, Stewart J. The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology.* 2003;168(1–2):3–20.
- 86 Shalev U, Highfield D, Yap J, Shaham Y. Stress and relapse to drug seeking in rats: studies on generality of the effect. *Psychopharmacology.* 2000;150(3):337–46.
- 87 Aguilar de Arcos F, Verdejo-García A, Ceverino A, Montañez-Pareja M, López-Juárez E, Sánchez-Barrera M, et al. Dysregulation of emotional response in current and abstinent heroin users: negative heightening and positive blunting. *Psychopharmacology.* 2008;198(2):159–66.
- 88 Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry.* 1997;4(5):231–44.
- 89 King VL, Peirce J, Brooner RK. Comorbid psychiatric disorders. In: Strain EC, Stitzer ML, editors. *The treatment of opioid dependence.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006. p. 421–51.
- 90 Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, et al. Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81(3):231–2399.
- 91 Kreek MJ. Clinical Update of opioid agonist and partial agonist medications for the maintenance treatment of opioid Addiction. *Semin Neurosci.* 1997;9(3-4):140–57.
- 92 Die Heroingestützte Behandlung/Behandlung mit Diacetylmorphin (HeGeBe) im Jahre 2008. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Bern; 2009.
- 93 Stoller KB, Bigelow GE. Introduction and historical overview. In: Strain EC, Stitzer ML, editors. *The treatment of opioid dependence.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006. p. 3–17.
- 94 Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med.* 2009;361(8):777–86.
- 95 Uchtenhagen A. Heroin-assisted treatment in Switzerland: a case study in policy change. *Addiction.* 2010;105(1):29–37.
- 96 Uchtenhagen A. Heroingestützte Behandlung. In: Beubler E, Haltmayer H, Springer A, editors. *Opiatabhängigkeit: interdisziplinäre Aspekte für die Praxis.* 2. Auflage. Wien, New York: Springer-Verlag; 2007. p. 205–12.
- 97 Blanken P, Hendriks VM, Koeter MVJ, van Ree JM, van den Brink W. Matching of treatment resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction.* 2005;100(1):89–95.
- 98 Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence. Randomized controlled trial. *Brit J Psychiatry.* 2007;191(1):55–62.
- 99 Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet.* 2001;358(9291):1417–20.
- 100 van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MWJ, van Zwieteren BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;327(310).
- 101 Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T, et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction.* 2008;103(6):960–6.
- 102 Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, Seifritz E, Hug I, Sattler-Mayr J, et al. Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend.* 1999;57(1):23–8.
- 103 Frick U, Rehm J, Zullino D, Fernando M, Wiesbeck G, Amman J, et al. Long-term follow-up of orally administered diacetylmorphine substitution treatment. *Eur Addict Res.* 2010;16(3):131–8.
- 104 Meili D, Broers B, Bruggmann P, Fink A, Hämmig R. Medizinische Empfehlungen für substanzgestützte Behandlung (SGB) bei Opioid-abhängigkeit. SSAM. Bern; 2007.
- 105 Walter M, Gunderson JG, Zanarini MC, Sanislow C, Grilo CM, McGlashan TH, et al. New Onsets of Substance Use Disorders in Borderline Personality Disorder Over Seven Years of Follow-ups: Findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Addiction.* 2009;204(1):97–103.
- 106 Steiner J. *Orte des seelischen Rückzuges.* 3. Auflage. Stuttgart: Klett-Cotta; 2006.
- 107 Kernberg OF. *Schwere Persönlichkeitsstörungen: Theorie, Diagnose, Behandlungsstrategien.* 7. Auflage. Stuttgart: Klett-Cotta; 2006.
- 108 Kernberg OF. *Wut und Hass.* 3. Auflage. Stuttgart: Klett-Cotta; 2000.
- 109 Dammann G, Janssen PL. *Psychotherapie der Borderline-Störungen.* 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2007.
- 110 Solberger D, Walter M. Psychotherapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung: Gemeinsamkeiten und Differenzen evidenzbasierter störungsspezifischer Behandlungen. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010;78(12):698–708.
- 111 Möller H-J, Laux G, Deister A, Braun-Scharm H. *Psychiatrie und Psychotherapie.* 3. überarb. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2005.
- 112 Stitzer ML, Sigmon SC. Other substance use disorders: prevalence, consequences, detection, and management. In: Strain EC, Stitzer ML, editors. *The treatment of opioid dependence.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006. p. 365–97.
- 113 Fingerhoo MI. Comorbid medical disorders. In: Strain EC, Stitzer ML, editors. *The treatment of opioid dependence.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006. p. 398–420.
- 114 Nordt C, Stohler R. Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet.* 2006;367(9525):1830–4.
- 115 Langleben DD, Ruparel K, Elman I, Busch-Winokur S, Pratiwadi R, Loughhead J, et al. Acute effect of methadone maintenance dose on brain fMRI response to heroin-related cues. *Am J Psychiatry.* 2008;165(3):390–4.
- 116 Walter M, Wiesbeck GA, Riecher-Rössler A, Borgwardt SJ. Neural effects of heroin – relation to anxiety and stress. *Progr Neuro Psychoph.* 2010;34(5):816–7.