

## Übersichtsarbeit

Baclofen zur Behandlung  
der Alkoholabhängigkeit

## Aktueller Stand

## Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence

Christian A. Müller, Katharina Volkmar, Jakob Hein und Andreas Heinz

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Zusammenfassung:** *Fragestellung:* Ziel dieser Arbeit ist die zusammenfassende Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit Baclofen unter Berücksichtigung präklinischer und klinischer Befunde. *Methodik:* Es wurde eine systematische Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Folgende Schlüsselbegriffe wurden dabei verwendet: baclofen, alcohol dependence, craving, treatment, pharmacotherapy, relapse prevention. *Ergebnisse:* Sowohl in präklinischen als auch in ersten klinischen Studien fanden sich Hinweise auf die Wirksamkeit des GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonisten Baclofen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Im Rahmen offener und einfach-verblindeter Studien konnte Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten die Symptomatik des Alkoholentzugssyndroms bei guter Verträglichkeit abmildern. Darüber hinaus zeigen die Befunde mehrerer offener sowie zweier randomisierter, kontrollierter Studien, dass die Anwendung von Baclofen als medikamentöse Rückfallprophylaxe effektiv und sicher ist. Zudem führte Baclofen zur Reduktion einer bestehenden Angstsymptomatik bei alkoholabhängigen Patienten. Allerdings konnten diese vorläufigen Ergebnisse in einer größeren kontrollierten Studie in den USA nicht bestätigt werden, sodass die Durchführung weiterer Studien dringend erforderlich ist. *Schlussfolgerungen:* Baclofen stellt eine vielversprechende Substanz zur Erweiterung der aktuell verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen bei alkoholabhängigen Patienten dar. Allerdings müssen den bislang vorliegenden Ergebnissen weitere Studien folgen, um wichtige Fragen bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit, der Dosierung mit dem günstigsten Nutzen-Risiko-Profil sowie des vorrangig respondierenden Patientensubtyps zu klären.

**Schlüsselwörter:** Alkoholabhängigkeit, Rückfallprophylaxe, Baclofen, Behandlung

**Abstract:** *Aims:* This review summarizes the current state of knowledge about baclofen as a treatment for alcohol dependence, taking into account preclinical and clinical findings. *Method:* A systematic literature search using the medical database PubMed was conducted. The following keywords were used: baclofen, alcohol dependence, craving, treatment, pharmacotherapy, relapse prevention. *Results:* Both in preclinical and clinical trials, there is first evidence for the efficacy of the GABA<sub>B</sub> receptor agonist baclofen in the treatment of alcohol dependence. Different open and single-blind studies reported that baclofen was able to reduce alcohol withdrawal symptoms with good tolerability. Furthermore, the findings of several open and two randomized controlled trials suggest that the use of baclofen for relapse prevention is effective and safe. In addition, baclofen led to a reduction of anxiety in alcohol-dependent patients. However, a larger controlled study in the United States did not confirm these results, so that further studies are urgently needed. *Conclusions:* Baclofen is a promising agent for the extension of the currently available pharmaceutical treatment options for alcohol-dependent patients. However, further studies are required to clarify important questions regarding efficacy and tolerability, and to define the dosage with the most favourable risk-benefit profile as well as responding patient subtypes.

**Keywords:** alcohol dependence, relapse prevention, baclofen, treatment

## Einführung

Alkoholbedingte Störungen stellen häufige und schwerwiegende Erkrankungen dar, welche in den meisten Fällen eine intensive medizinische Behandlung erfordern. Im Jahr 2008 waren psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol in

Deutschland die dritthäufigste Hauptdiagnose aller vollstationär behandelten Patienten (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2009). Im Hinblick auf die Akutbehandlung einer Alkoholabhängigkeit stellen qualifizierte ambulante oder stationäre Entgiftungen in der Regel die erste therapeutische Intervention in der Behandlungskette dar. Allerdings

können im Rahmen dieser Therapiemaßnahmen alleine noch keine zufriedenstellenden Abstinenzraten erreicht werden. Ca. 85 % der alkoholabhängigen Patienten erleiden auch nach Abklingen der körperlichen Entzugssymptomatik Rückfälle, sofern der Entzugsbehandlung keine weiteren therapeutischen Interventionen folgen (Boothby & Doering, 2005). Zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse können medizinische, psycho- und soziotherapeutische Ansätze kombiniert im Rahmen eines mehrdimensionalen Langzeit-Behandlungsplanes angewendet werden, sodass 1-Jahres-Abstinenzraten zwischen 32 % (Soyka & Horak, 2004) und 43 % (Zobel et al., 2005) erreicht werden können. Dennoch sind auch diese Abstinenzraten nach intensiver Behandlung nicht als zufriedenstellend anzusehen, sodass sich hieraus die Notwendigkeit ergibt, die bislang verfügbaren Behandlungsoptionen weiter zu optimieren (Mann, Hermann & Heinz, 2000).

Neben der Anwendung psycho- und soziotherapeutischer Maßnahmen zur Abstinenzhaltung im Rahmen eines multiprofessionellen Behandlungssettings sind gegenwärtig die Anti-Craving-Substanzen Naltrexon und Acamprosat sowie Disulfiram als Aversionstherapeutikum zur medikamentösen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit verfügbar; allerdings sind nur die beiden letztgenannten Substanzen in Deutschland unter den Handelsnamen Campral® und Antabus® in dieser Indikation zugelassen.

In Meta-Analysen konnten sowohl für den  $\mu$ -Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon als auch für den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Modulator Acamprosat eine Überlegenheit hinsichtlich der primären Endpunkte wie Abstinenzrate und Abstinenzdauer gegenüber einer Placebo-Behandlung gezeigt werden. Die Effektstärken der jeweiligen Behandlungen waren dabei mit einer Number Needed to Treat (NNT: Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um einen Rückfall bei einem Patienten zu verhindern) von 7 für Naltrexon (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005) und einer NNT von 7.5 für Acamprosat (Mann, Leherter & Morgan, 2004) allerdings nur moderat. Hinsichtlich der Anwendung des Aldehyddehydrogenase-Inhibitors Disulfiram liegen uneinheitliche Befunde vor. In Kombination mit täglichen ambulanten Kontakten konnte die Wirksamkeit von Disulfiram bei der Abstinenzhaltung auch schwer erkrankter Patienten gezeigt werden (Ehrenreich et al., 1997). Dagegen führte die Anwendung der Substanz in Kombination mit niederen Kontakten zu keiner signifikanten Erhöhung der Abstinenzrate oder der trinkfreien Tage (Fuller et al., 1986).

Im Hinblick auf neue pharmakologische Therapiestrategien der Alkoholabhängigkeit sind innerhalb der letzten Jahre vor dem Hintergrund neuer präklinischer und klinischer Befunde insbesondere GABAerge Substanzen wie das als Muskelrelaxans bekannte Medikament Baclofen in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gelangt (Adolorato et al., 2000; Colombo et al., 2000). Verstärkte öffentliche Aufmerksamkeit erfuhr Baclofen durch die Buchveröffentlichung eines französischen Kardiologen, der die erfolgreiche Behandlung seiner Alkoholabhängigkeit mit dieser Substanz im Rahmen eines Selbstversuches be-

schreibt (Ameisen, 2009). Seit Erscheinen dieses Fallberichtes sehen sich viele suchtspezifische Therapieeinrichtungen mit einer deutlich gestiegenen Nachfrage nach einer medikamentösen Behandlung mit Baclofen durch Patienten und deren Angehörige konfrontiert.

## Baclofen

Baclofen, ein selektiver GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonist, ist bereits seit Jahren zur Behandlung der Spastizität der Skelettmuskulatur zerebralen oder spinalen Ursprungs in Deutschland zugelassen. Die Substanz ist als Tablette in den Dosierungen 5, 10 und 25 mg sowie als Lösung zur intrathekalen Injektion erhältlich. Nach oraler Gabe wird Baclofen rasch resorbiert und nur zu ca. 15 % hepatisch metabolisiert. Der Großteil der Substanz wird unverändert renal ausgeschieden. Baclofen liegt im Plasma zu ca. 30 % proteingebunden vor und besitzt eine Plasmahalbwertszeit von 2–4 Stunden. Plasmahöchstkonzentrationen werden ca. 2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Baclofen passiert nur in geringem Umfang die Blut-Hirn-Schranke (Davidoff, 1985). Die Anwendung von Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten kann in Deutschland derzeit nur als Off-Label-Use erfolgen, weshalb nach sorgfältiger Abwägung aller Alternativen und ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung des Patienten dessen schriftliche Einwilligung vor der Verschreibung eingeholt werden muss.

## Wirkmechanismus von Baclofen bei Alkoholabhängigkeit

Nach heutigem Kenntnisstand sind zahlreiche Neurotransmittersysteme an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit beteiligt. Präklinische und klinische Befunde konnten wiederholt die zentrale Rolle der dopaminergen Transmission im sogenannten mesolimbischen Belohnungssystem aufzeigen (Heinz & Batra, 2003; Spanagel, 2009). Dopaminerge Neurone projizieren aus dem ventralen Tegmentum im Mittelhirn u. a. zum präfrontalen Kortex sowie zum Nucleus accumbens, einem Kerngebiet, das als Zentrum des Belohnungssystems angesehen wird. Alkohol erhöht die Aktivität dieser dopaminergen Neurone, sodass es zur verstärkten Freisetzung von Dopamin in den o. g. Arealen kommt (Heinz, 2002). Modulationen erfährt das mesolimbische dopaminerge System durch eine Vielzahl von Neurotransmittern, worunter sich neben Glutamat, Opioiden, Cannabinoiden, Serotonin, Adenosin, Neuropeptid Y, Noradrenalin und Acetylcholin auch GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) findet (Swift, 1999). GABA stellt den vorherrschenden inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn von Säugern dar und bindet sowohl an ionotrope GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>C</sub>- als auch an metabotrope G-Protein-gekoppelte GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren,

welche u. a. auch an Zellkörpern dopaminergener Neurone und Endigungen afferenter glutamaterger Neurone des oben beschriebenen Belohnungssystem lokalisiert sind (Bowery, Hudson & Price, 1987; Fadda, Scherma, Fresu, Vollu & Fratta, 2003; Xi & Stein, 1999). Es wird angenommen, dass GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren durch prä- und postsynaptische Mechanismen an der Modulation alkoholbedingter Belohnungs- und Verstärkungsmechanismen beteiligt sind (Ariwodola & Weiner, 2004; Misgeld, Bijak & Jarolimek, 1995). Die Aktivierung dieser Rezeptoren durch GABA<sub>B</sub>-Rezeptor Agonisten wie Baclofen führt zur direkten und indirekten Inhibition dopaminergener Neurone (Westerink, Kwint & de Vries, 1996; Yoshida, Yokoo, Tanaka, Emoto & Tanaka, 1994). In einer Mikrodialyse-Studie an Ratten konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Baclofen zu einer Unterdrückung der alkoholinduzierten Dopamin-Freisetzung in der Schalenregion des Nucleus accumbens führte (Colombo et al., 2004). Über diesen Mechanismus könnte Baclofen in der Lage sein, eine alkoholinduzierte Dopamin-Freisetzung und somit die Dopamin-vermittelte Verstärkung von Alkohol konsumierendem Verhalten zu unterdrücken. Es ist bislang unbekannt, ob so auch ein durch alkoholassozierte Reize (Bilder, Geräusche) auslösbares Rückfallrisiko vermindert werden könnte, welches ebenfalls mit Veränderungen der dopaminergen Transmission in Verbindung gebracht wurde (Heinz et al., 2004).

## Präklinische Daten

In mehreren präklinischen Studien wurden die Effekte von Baclofen auf verschiedene alkoholbezogene Verhaltensweisen bei Nagetieren untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Baclofen sowohl die Aneignung als auch die Aufrechterhaltung von Alkohol konsumierendem Verhalten bei Ratten unterdrücken konnte, welche kontinuierlich zwischen zwei Flaschen mit Alkohol oder Wasser auswählen konnten (Colombo et al., 2000, 2002, 2004; Daoust et al., 1987). Weiterhin war Baclofen in der Lage, die Erhöhung der konsumierten Alkoholmenge nach einer Alkoholabstinenzphase bei Ratten zu unterdrücken, welche ebenfalls zwischen Alkohol und Wasser auswählen konnten (Colombo, Serra, Vacca, Carai & Gessa, 2003, 2006). Mehrfach konnte für Baclofen gezeigt werden, dass dessen Anwendung die orale Selbstverabreichung von Alkohol bei Mäusen und Ratten, welche auf eine Hebelbetätigung zum Erhalt von Alkohol trainiert worden waren, unterdrückt (Anstrom, Cromwell, Markowski & Woodward, 2003; Besheer, Lepoutre & Hodge, 2004; Maccioni et al., 2005; Walker & Koob, 2007). Darüber hinaus konnte die Anwendung von Baclofen bei alkoholabhängigen Ratten die Intensität eines Alkoholentzugssyndroms mit Symptomen wie Angst, Tremor und epileptischen Anfällen abmildern (Colombo et al., 2000; File, Zharkovsky & Gulati, 1991).

Zusammenfassend zeigte Baclofen somit in verschiedenen präklinischen Studien an Nagetieren die Fähigkeit, al-

koholbezogene Verhaltensweisen zu unterdrücken und die Schwere eines Alkoholentzugssyndroms abzumildern.

## Klinische Daten

### Baclofen zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms

Die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung an 17 stationär behandelten alkoholabhängigen Patienten, bei denen nach ärztlicher Einschätzung das Risiko zur Entwicklung eines Alkoholentzugssyndroms bestand, zeigten, dass Baclofen mit einer Erfolgsrate von 86 % die Entwicklung dieses Syndroms verhindern konnte (Stallings & Schrader, 2007). Darüber hinaus wurde in einem Fallbericht die Wirksamkeit von Baclofen bei der Behandlung eines schwergradigen, komplizierten Alkoholentzugssyndroms mit Delirium tremens beschrieben (Addolorato et al., 2003). Dabei remittierten die Symptome des komplizierten Alkoholentzuges rasch unter der oralen Gabe von 25 mg Baclofen in 8-Stunden-Intervallen für die ersten 3 Tage mit anschließender Dosisreduktion auf 10 mg Baclofen in 8-Stunden-Intervallen. In einer Open-Label-Studie wurde die Wirksamkeit von Baclofen bei der ambulanten Behandlung des Alkoholentzugssyndroms untersucht (Addolorato et al., 2002b). Dabei wurden insgesamt 5 Patienten mit schwergradigem Entzugssyndrom, deren Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol revised (CIWA-Ar) Score über 20 lag, mit 10 mg oralem Baclofen in 8-Stunden-Intervallen über 30 Tage ambulant behandelt. Bei allen Patienten zeigte sich innerhalb von Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine deutliche Reduktion der psychovegetativen Entzugssymptomatik. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet worden. Drei Patienten berichteten von einer Sedierung, welche innerhalb der ersten Behandlungswoche jeweils ca. 30–60 Minuten nach der Medikamenteneinnahme aufgetreten sei.

Im Rahmen einer randomisierten, einfach-verblindeten Vergleichsstudie an 37 alkoholabhängigen Patienten wurde die Wirksamkeit von Baclofen und Diazepam in einem ambulanten Setting untersucht (Addolorato et al., 2006). Die Patienten zeigten zu Beginn der Behandlung ein mittel- bis schwergradiges Alkoholentzugssyndrom mit CIWA-Ar Scores von > 10 bzw. > 20. Nach Randomisierung wurde entweder Baclofen 30 mg/d für die Dauer von 10 Tagen oder Diazepam in der Dosierung 0.5–0.75 mg/kg/d für die Dauer von 6 Tagen mit anschließender Reduktion der Medikation um 25 % pro Tag von Tag 7 bis Tag 10 verabreicht. Es zeigte sich dabei in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall des CIWA-Ar Scores im Behandlungsverlauf ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Alle Patienten schlossen die medikamentöse Alkoholentzugsbehandlung regulär ab. Unerwünschte Nebenwirkungen der Medikation wurden von den Patienten in dieser Untersuchung nicht berichtet.

In einer bereits abgeschlossenen, randomisierten Doppelblindstudie wurde Baclofen als Zusatzmedikation zu einer Standard-Benzodiazepin-Therapie im Vergleich zu einer Placebo-Standard-Benzodiazepin-Therapie bei Patienten mit Delirium tremens untersucht (Studien-ID bei [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT00597701). Die Patienten erhielten dabei entweder 10 mg Baclofen in 8-Stunden-Intervallen für die ersten 72 Stunden zusätzlich zu einer Standard-Benzodiazepin-Therapie oder eine Kombinationsbehandlung bestehend aus Placebo und Standard-Benzodiazepin-Therapie. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie sind jedoch bislang noch nicht publiziert worden.

Insgesamt liegen somit erste Hinweise aus einzelnen Fallberichten und Studien mit niedrigen Fallzahlen vor, die auf eine Wirksamkeit von Baclofen in der Prophylaxe und der Behandlung auch schwergradiger, komplizierter Alkoholentzugssyndrome bei guter Verträglichkeit hindeuten.

### **Baclofen zur Reduktion des Cravings und als Rückfallprophylaxe**

In einer ersten offenen Pilotstudie mit 10 alkoholabhängigen Patienten konnte im Rahmen einer vierwöchigen Behandlung gezeigt werden, dass die orale Gabe von 30 mg Baclofen pro Tag zu einer signifikanten Reduktion des Alkoholkra-vings sowie zu einer Verminderung des Alkoholkonsums führte (Addolorato et al., 2000). Die Medikation war dabei insgesamt gut toleriert worden, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet. Nebenwirkungen traten u. a. in Form von Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit auf. Eine Folgestudie von Flannery und Kollegen untersuchte ebenfalls in einem Open-Label-Design die Sicherheit und Wirksamkeit von 30 mg Baclofen pro Tag über einen zwölfwöchigen Behandlungszeitraum an 12 alkoholabhängigen Patienten (Flannery et al., 2004). Dabei fand sich eine signifikante Reduktion der Anzahl der Drinks pro Trinktag sowie der Anzahl der schweren Trinktage. Weiterhin ließ sich neben einem Anstieg der Anzahl abstinenter Tage auch eine signifikante Abnahme des Alkoholkra-vings unter der Behandlung mit Baclofen zeigen. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Reduktion der Angstsymptomatik, welche mit Hilfe des Beck-Angst-Inventars erfasst wurde. Bis auf zwei nebenwirkungsbedingte Studienausschlüsse wegen leichter bis mäßiger Sedierung und Benommenheit wurde insgesamt eine gute Verträglichkeit berichtet. Allerdings war die Dropout-Rate mit 67 % in dieser Untersuchung sehr hoch.

Eine erste randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 39 alkoholabhängigen Patienten wurde mit einer Dosierung von 30 mg Baclofen pro Tag nach einer dreitägigen Titrationsphase mit 15 mg Baclofen pro Tag über einen Zeitraum von 4 Wochen durchgeführt (Addolorato et al., 2002a). Dabei fand sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten, welche über den Behandlungszeitraum abstinent waren in der Verum-Gruppe (70 % vs. 21.1 %). Weiterhin war die kumulative Abstinenzdauer in der Verum-Gruppe

signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Studienabbrüche war in der Baclofen-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (15 % vs. 42.1 %). Zudem ließ sich in der Verum-Gruppe eine signifikante Reduktion der Angstsymptomatik feststellen. Die Verträglichkeit der Baclofen-Medikation wurde von den Autoren als insgesamt gut beurteilt, Nebenwirkungen traten insbesondere in Form von Müdigkeit, Erschöpfung und Schwindel auf. Kein Patient der Baclofen-Gruppe musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Weder Euphorie oder andere subjektiv positive Effekte unter Baclofen-Medikation, noch Craving oder Entzugssymptome nach Absetzen der Baclofen-Medikation waren von den Studienteilnehmern berichtet worden. Nachfolgend wurde in einer weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Verträglichkeit und Wirksamkeit von 30 mg Baclofen pro Tag an 84 Patienten mit den Diagnosen Alkoholabhängigkeit und Leberzirrhose über 12 Wochen untersucht (Addolorato et al., 2007). In dieser Untersuchung erreichte und erhielt ein signifikant höherer Anteil der Patienten der Verum-Gruppe die Alkoholabstinenz im Vergleich zur Placebo-Gruppe (71.4 % vs. 28.6 %). Die kumulative Abstinenzdauer war in der mit Baclofen behandelten Gruppe etwa doppelt so hoch wie in der Placebo-Gruppe (62.8 vs. 30.8 Tage). Zudem fand sich eine signifikante Reduktion der Obsessive and Compulsive Drinking Scale Scores (OCDs) in der Baclofen-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie wurde in den USA mit 30 mg Baclofen pro Tag über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen an insgesamt 80 Patienten durchgeführt (Garbutt, Kampov-Polevoy, Flannery, Kalka-Suhl & Gallop, 2007). Alle Patienten erhielten neben der medikamentösen Behandlung 9 Sitzungen einer psychosozialen Beratung. In dieser Untersuchung fand sich für beide Behandlungsgruppen eine signifikante Reduktion des prozentualen Anteils schwerer Trinktage und ein signifikanter Anstieg der prozentualen Abstinenz ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich der erhobenen Craving- und Angst-Scores.

Zusammenfassend fanden sich somit in 2 offenen und 2 Placebo-kontrollierten Studien mit Behandlungszeiträumen von 4 bzw. 12 Wochen erste Hinweise auf eine Wirksamkeit von Baclofen in Dosen bis 30 mg pro Tag bei der Reduktion des Cravings und der Abstinenzhaltung. Darüber hinaus zeigten 2 dieser Studien eine Reduktion der Angstsymptomatik unter Baclofen-Behandlung. In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie in den USA konnten die beschriebenen Ergebnisse allerdings nicht reproduziert werden.

### **Sicherheit und Verträglichkeit von Baclofen bei Alkoholabhängigkeit**

Die Anwendung von Baclofen erfolgt bereits seit Jahren in neurologischen Fachbereichen zur Behandlung der Spasti-



zität der Skelettmuskulatur im Rahmen neurologischer Erkrankungen. Bekannte Nebenwirkungen der Substanz schließen leichte Sedierung, leichte Benommenheit und Konzentrationsstörungen sowie Kopfschmerzen und in Einzelfällen auch Krampfanfälle ein. Bei der Behandlung alkoholabhängiger Patienten in den oben beschriebenen klinischen Untersuchungen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet (Addolorato et al., 2000, 2002a, 2007; Flannery et al., 2004). Die Verträglichkeit von 30 mg Baclofen pro Tag wurde in diesen Studien insgesamt als gut eingeschätzt. Nebenwirkungen traten vorwiegend in Form von leichter Sedierung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit auf. Euphorische oder andere subjektiv positive Zustände waren ebenso wenig wie ein Verlangen nach weiterer Einnahme der Baclofen-Medikation von den Studienpatienten berichtet worden. Darüber hinaus wurden keine Entzugsscheinungen nach Absetzen der Medikation beobachtet. Im Gegensatz dazu existieren mehrere Fallberichte eines Baclofen-Entzugsdelirs, welches nach abruptem Absetzen der oralen Baclofen-Medikation in einem Dosisbereich zwischen 10 und 160 mg Baclofen pro Tag aufgetreten war (Leo & Baer, 2005). Zur Anwendung hoher Dosen von Baclofen bis zu 270 mg pro Tag bei alkoholabhängigen Patienten liegen bislang zwei Fallberichte vor, die eine gute Verträglichkeit der Substanz beschreiben (Ameisen, 2005; Bucknam, 2007). Der klinische Verlauf einer Baclofen-Intoxikation mit mehr als 2 g in suizidaler Absicht wird in einem Fallbericht einer 57-jährigen Patientin geschildert. Dabei zeigte die Patientin einen komatösen Zustand einschließlich Apnoe, Hypothermie, Areflexie, arterieller Hypotension und Bradykardie, der sich nach 5 Tagen intensivmedizinischer Behandlung ohne residuale Symptomatik zurückbildete (Gerkin, Curry, Vance, Sankowski & Meinhart, 1986).

Das Sicherheitsprofil von Baclofen wurde auch bei alkoholabhängigen Patienten mit bestehender Leberzirrhose in einer der oben bereits beschriebenen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien untersucht (Addolorato et al., 2007). Dabei wurden keine hepatischen Nebenwirkungen der Studienmedikation innerhalb des zwölfwöchigen Behandlungszeitraumes beobachtet.

Ein wesentlicher Sicherheitsaspekt einer medikamentösen Rückfallprophylaxe stellt das Interaktionsrisiko der Substanz mit Alkohol im Falle eines Rückfalls dar. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde die Sicherheit von bis zu 80 mg Baclofen pro Tag in Kombination mit hohen Alkoholdosen bei 18 starken sozialen Trinkern untersucht, welche keine Behandlung suchten und die Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit nicht erfüllten (Evans & Bisaga, 2009). Baclofen wurde dabei in einem doppelblinden Studiendesign in Dosierungen von 0, 40 und 80 mg 2.5 Stunden vor der Verabreichung von Alkohol (in Dosen von 1.5 g/l Körperwasser oder annähernd 0.75 g/kg Körpergewicht) oder Placebo verabreicht. Die Getränke wurden dabei in 4 Portionen à 150 ml unterteilt und in 20-minütigen Abständen von den Probanden eingenommen. Neben der

Erfassung der Vitalparameter und der subjektiven Effekte wurde die kognitive Leistungsfähigkeit in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit mithilfe des Digit Symbol Substitution Tests (DSST) (McLeod, Griffiths, Bigelow & Yingling, 1982), des Divided-Attention Tasks (DAT) (Miller, Taylor & Tinklenberg, 1988), des Digit Enter and Recalls (Roache & Griffiths, 1987) sowie einer Zeitschätzaufgabe im Verlauf untersucht. Baclofen alleine oder in Kombination mit Alkohol führte nur zu einem geringen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks; andere unerwünschte vegetative Nebenwirkungen waren nicht beobachtet worden. Die Einnahme von Baclofen alleine oder in Kombination mit Alkohol führte nicht zu einer Verstärkung subjektiv positiver Effekte (z. B. stimulierende Effekte), jedoch zu einer verstärkten Sedierung und einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit in den Bereichen psychomotorische Geschwindigkeit und geteilte Aufmerksamkeit. Die Kombination von Alkohol und Baclofen führte dabei allerdings nicht zu einer stärkeren Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit als die alleinige Einnahme einer der beiden Substanzen.

Insgesamt wurde die Verträglichkeit von Baclofen in Dosierungen bis 30 mg pro Tag bei alkoholabhängigen Patienten, dabei u. a. auch bei Patienten mit komorbid bestehender Leberzirrhose, in den genannten Studien als gut beschrieben. Nebenwirkungen der Behandlung traten vorwiegend in Form von leichter Sedierung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit auf. Zwei Fallberichte beschrieben eine gute Verträglichkeit hoher Baclofen-Dosen von bis zu 270 mg pro Tag bei alkoholabhängigen Patienten. Hinsichtlich des Interaktionsrisikos mit Alkohol zeigten sich in einer Untersuchung an starken sozialen Trinkern keine schwerwiegenden Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Einnahme von Baclofen in Dosierungen bis zu 80 mg und Alkohol.

## Dosierung

Eine der zentralen Fragen bei der Behandlung alkoholabhängiger Patienten mit Baclofen stellt die Höhe der Dosierung dar. In den oben beschriebenen klinischen Studien zur medikamentösen Rückfallprophylaxe kam Baclofen ausschließlich in einer Tagesdosis von 30 mg zur Anwendung. Hinsichtlich höherer Baclofen-Dosen liegen bislang zwei Fallberichte vor, in denen eine deutliche Abnahme des Cravings unter Tagesdosen von 140 mg bzw. 270 mg beschrieben wurden (Ameisen, 2005; Bucknam, 2007). Im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien bei Abhängigkeitserkrankungen wurden bislang Baclofen-Tagesdosen von 60 mg bei Kokainabhängigkeit und 80 mg bei Nikotinabhängigkeit untersucht (Franklin et al., 2009; Kahn et al., 2009; Shoptaw et al., 2003). In Deutschland liegt die zur Behandlung von Spastiken der Skelettmuskulatur zugelassene Tageshöchst-dosis bei 120 mg.

## Ausblick

Die bislang vorliegenden präklinischen und klinischen Befunde zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit Baclofen rechtfertigen die weitere Erforschung dieser Substanz im Rahmen klinischer Studien. Berücksichtigung sollte dabei vorrangig die Untersuchung folgender Aspekte finden:

- Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Baclofen-Hochdosis-Behandlung: In zwei der oben bereits erwähnten Fallberichte wurde eine Suppression des Cravings erst unter höheren Tagesdosen von 140 bzw. 270 mg bei guter Verträglichkeit beschrieben (Ameisen, 2005; Bucknam, 2007). Da Baclofen die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Umfang passiert und Studien im Niedrigdosisbereich inkonsistente Ergebnisse lieferten, erscheinen Studien zur Evaluation einer Hochdosistherapie möglicherweise gerechtfertigt.
- Subtypisierung alkoholabhängiger Patienten hinsichtlich einer bestehenden Angstsymptomatik: Mehrere Studien beschrieben neben einer signifikanten Reduktion des Cravings auch die Reduktion einer bestehenden Angstsymptomatik (Addolorato et al., 2002a; Flannery et al., 2004). Möglicherweise könnten insbesondere Patienten-Subgruppen mit komorbid bestehender Angstsymptomatik von der Anwendung von Baclofen profitieren.
- Kombination von Baclofen mit bereits verfügbaren Substanzen zur medikamentösen Rückfallprophylaxe: Erste Untersuchungen an Ratten deuten auf eine verstärkte Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung mit Baclofen und Naltrexon im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit der jeweiligen Substanz hin (Colombo et al., 2005; Stromberg, 2004). Eine Pilotstudie zur Kombinationsbehandlung von Baclofen und Naltrexon bei alkoholabhängigen Patienten wurde kürzlich abgeschlossen (Studien-ID bei [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT00614328). Die Ergebnisse dieser Studie sind bislang allerdings noch nicht publiziert worden.
- Neue Formulierungen von Baclofen: Im Rahmen einer Studie zur Behandlung neurogener Muskelspastiken wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier neuer Formulierungen von Baclofen (SR: Sustained Release und GRS: Gastric Retentive System) als tägliche Einnahme untersucht (Sampat et al., 2009). Dabei fand sich für beide Formulierungen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei gleicher Wirksamkeit im Vergleich zu Formulierungen mit unmittelbarer Wirkstofffreisetzung. Eine von dem Pharma-Unternehmen Alkermes durchgeführte Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Baclofen-Formulierungen mit unmittelbarer Freisetzung versus Formulierungen mit verzögerter Freisetzung wurde kürzlich abgeschlossen (Studien-ID bei [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT00802035). Bislang sind die entsprechenden Ergebnisse jedoch nicht verfügbar.

## Schlussfolgerungen für die Praxis

- Sowohl präklinische als auch erste klinische Befunde deuten auf eine Wirksamkeit von Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit hin. Die Durchführung weiterer randomisierter, kontrollierter Studien ist zur Bestätigung dieser Ergebnisse notwendig.
- Ein möglicher Wirkmechanismus stellt die GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-vermittelte Modulation der dopaminergen Transmission im mesolimbischen Belohnungssystem dar.
- Die Anwendung von Baclofen bei Alkoholabhängigkeit kann gegenwärtig nur als Off-Label-Use nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten erfolgen. Über die Höhe der Dosierung mit dem besten Nutzen-Risiko-Profil kann derzeit noch keine Aussage gemacht werden.

## Danksagung und Deklaration Interessenkonflikte

Weder die Publikation noch die zugrunde liegende Untersuchung wurden finanziell gefördert.

Es bestehen keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung dieser Publikation.

## Literatur

- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Colombo, G., Gessa, G.L. & Gassbarini, G. (2000). Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II – Preliminary clinical evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 67–71.
- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Domenicali, M., Bernardi, M., Janiri, L. . . Gasbarrini, G. (2002a). Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: A preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 504–508.
- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Janiri, L., Bernardi, M., Agabio, R. . . Gasbarrini, G. (2002b). Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *The American Journal of Medicine*, 112(3), 226–229.
- Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., Agabio, R., Caputo, F., Capristo, E. . . Gasbarrini, G. (2006). Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A comparative study vs diazepam. *The American Journal of Medicine*, 119(3), 276 e13–8.
- Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., DeLorenzi, G., Parente, A., Caputo, F. . . Gasbarrini, G. (2003). Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: A case report. *Clinical Neuropharmacology*, 26, 258–262.
- Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Vonghia, L., Mirijello, A. . . Gasbarrini, G. (2007). Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alco-

- hol-dependent patients with liver cirrhosis: Randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 370, 1915–1922.
- Ameisen, O. (2005). Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: A self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 147–150.
- Ameisen, O. (2009). *Das Ende meiner Sucht*. München: Verlag Antje Kunstmann.
- Anstrom, K. K., Cromwell, H. C., Markowski, T. & Woodward, D. J. (2003). Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 900–908.
- Ariwodola, O. J. & Weiner, J. L. (2004). Ethanol potentiation of GABAergic synaptic transmission may be self-limiting: Role of presynaptic GABA(B) receptors. *The Journal of Neuroscience*, 24, 10679–10686.
- Besheer, J., Lepoutre, V. & Hodge, C. W. (2004). GABA(B) receptor agonists reduce operant ethanol self-administration and enhance ethanol sedation in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 174, 358–366.
- Boothby, L. A. & Doering, P. L. (2005). Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clinical Therapeutics*, 27, 695–714.
- Bowery, N. G., Hudson, A. L. & Price, G. W. (1987). GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 20, 365–383.
- Bucknam, W. (2007). Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol and Alcoholism*, 42, 158–160.
- Colombo, G., Addolorato, G., Agabio, R., Carai, M. A. M., Pibiri, F., Serra, S. . . . Gessa, G. L. (2004). Role of GABA(B) receptor in alcohol dependence: Reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. *Neurotoxicity Research*, 6, 403–414.
- Colombo, G., Agabio, R., Carai, M. A. M., Lobina, C., Pani, M., Reali, R. . . . Gessa, G. L. (2000). Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I – Preclinical evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(1), 58–66.
- Colombo, G., Serra, S., Brunetti, G., Atzori, G., Pani, M., Vacca, G. . . . Gessa, G. L. (2002). The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 499–503.
- Colombo, G., Serra, S., Vacca, G., Carai, M. A. M. & Gessa, G. L. (2003). Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug and Alcohol Dependence* 70(1), 105–108.
- Colombo, G., Serra, S., Vacca, G., Carai, M. A. M. & Gessa, G. L. (2005). Effect of the combination of naltrexone and baclofen, on acquisition of alcohol drinking behavior in alcohol-preferring rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 77(1), 87–91.
- Colombo, G., Serra, S., Vacca, G., Carai, M. A. M. & Gessa, G. L. (2006). Baclofen-induced suppression of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats exposed to different alcohol concentrations. *European Journal of Pharmacology*, 550(1–3), 123–126.
- Daoust, M., Saligaut, C., Lhuinire, J. P., Moore, N., Flipo, J. L. & Boismare, F. (1987). GABA transmission, but not benzodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. *Alcohol*, 4, 469–472.
- Davidoff, R. A. (1985). Antispasticity drugs: Mechanisms of action. *Annals of Neurology*, 17, 107–116.
- Ehrenreich, H., Mangholz, A., Schmitt, M., Lieder, P., Völkel, W., Rüther, E. & Poser, W. (1997). OLITA: An alternative in the treatment of therapy-resistant chronic alcoholics. First evaluation of a new approach. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247(1), 51–54.
- Evans, S. M. & Bisaga, A. (2009). Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(1), 19–30.
- Fadda, P., Scherma, M., Fresu, A., Collu, M. & Fratta, W. (2003). Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Synapse*, 50(1), 1–6.
- File, S. E., Zharkovsky, A. & Gulati, G. (1990). Effects of baclofen and nitrendipine on ethanol withdrawal responses in the rat. *Neuropharmacology*, 30, 183–190.
- Flannery, B. A., Garbutt, J. C., Cody, M. W., Renn, W., Grace, K., Osborne, M. . . . Trivette, A. (2004). Baclofen for alcohol dependence: A preliminary open-label study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1517–1523.
- Franklin, T. R., Harper, D., Kampman, K., Kildea, S., Jens, W., Lynch, K. . . . Childress, A. R. (2009). The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug and Alcohol Dependence*, 103(1–2), 30–36.
- Fuller, R. K., Branchey, L., Brightwell, D. R., Derman, R. M., Emrick, C. D., Iber, F. L. . . . Lowenstamm, I. (1986). Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *Jama*, 256, 1449–1455.
- Garbutt, J. C., Kampov-Polevoy, A. B., Flannery, B., Kalka-Suhl, L. & Gallop, B. (2007). Placebo-controlled trial of baclofen in alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(Suppl. 2), 61A.
- Gerkin, R., Curry, S. C., Vance, M. V., Sankowski, P. W. & Meinhart, R. D. (1986). First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Annals of Emergency Medicine*, 15, 843–846.
- Heinz, A. (2002). Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia – psychopathological and behavioral correlates. *European Psychiatry*, 17(1), 9–16.
- Heinz, A. & Batra, A. (2003). *Neurobiologie der Alkohol- u. Nikotinabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grüsser-Sinopoli, S. M. . . . Bartenstein, P. (2004). Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1783–1789.
- Kahn, R., Biswas, K., Childress, A.-R., Shoptaw, S., Fudala, P. J., Gorgon, L. . . . Elkashef, A. (2009). Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 103(1–2), 59–64.
- Leo, R. J. & Baer, D. (2005). Delirium associated with baclofen withdrawal: A review of common presentations and management strategies. *Psychosomatics*, 46, 503–507.
- Maccioni, P., Serra, S., Vacca, C., Orrù, A., Pes, D., Agabio, R. . . . Colombo, G. (2005). Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. *Alcohol*, 36, 161–168.
- Mann, K., Hermann, D. & Heinz, A. (2000). One hundred years of alcoholism: The Twentieth Century. *Alcohol and Alcoholism*, 35(1), 10–15.
- Mann, K., Leher, P. & Morgan, M. Y. (2004). The efficacy of



- acamprosat in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: Results of a meta-analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(1), 51–63.
- McLeod, D., Griffiths, R. R., Bigelow, G. E. & Yingling, J. (1982). An automated version of the digit symbol substitution test (DSST). *Behavior Research Methods & Instrumentation*, 14, 463–466.
- Miller, T. P., Taylor, J. L. & Tinklenberg, J. R. (1988). A comparison of assessment techniques measuring the effects of methylphenidate, secobarbital, diazepam and diphenhydramine in abstinent alcoholics. *Neuropsychobiology*, 19(2), 90–96.
- Misgeld, U., Bijak, M. & Jarolimek, W. (1995). A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology* 46, 423–462.
- Roache, J. D. & Griffiths, R. R. (1987). Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: Behavioral effects and abuse liability. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 243, 978–988.
- Sampat, N. G., Kulkarni, R. V., Sase, N., Joshi, N. H., Vora, P. B., Battacharya, A. K. . . . Bhowmik, S. S. (2009). Once daily baclofen sustained release or gastro-retentive system are acceptable alternatives to thrice daily baclofen immediate release at same daily dosage in patients. *Neurology India*, 57, 295–299.
- Shoptaw, S., Yang, X., Rotheram-Fuller, E. J., Hsieh, Y.-C. M., Kintaudi, P. C., Charuvastra, V. C. & Ling, W. (2003). Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: Preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1440–1448.
- Soyka, M. & Horak, M. (2004). Outpatient alcohol detoxification: Implementation efficacy and outcome effectiveness of a model project. *European Addiction Research*, 10, 180–187.
- Spanagel, R. (2009). Alcoholism: A systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiological Reviews*, 89, 649–705.
- Srisurapanont, M. & Jarusuraisin, N. (2005). Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001867.
- Stallings, W. & Schrader, S. (2007). Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: A retrospective chart review. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 100, 354–360.
- Statistisches Bundesamt Deutschland. (2009). Die 20 häufigsten Diagnosen bei Krankenhauspatienten insgesamt. Verfügbar unter <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistik/Gesundheit/Krankenhauser/Tabellen/Content75/DiagnosenInsgesamt.templateId=ren derPrint.psml>
- Stromberg, M. F. (2004). The effect of baclofen alone and in combination with naltrexone on ethanol consumption in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78, 743–750.
- Swift, R. M. (1999). Drug therapy for alcohol dependence. *The New England Journal of Medicine*, 340, 1482–1490.
- Walker, B. M. & Koob, G. F. (2007). The gamma-aminobutyric acid-B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(1), 11–18.
- Westerink, B. H., Kwint, H. F. & de Vries, J. B. (1996). The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: A dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain. *The Journal of Neuroscience*, 16, 2605–2611.
- Xi, Z. X. & Stein, E. A. (1999). Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290, 1369–1374.
- Yoshida, M., Yokoo, H., Tanaka, T., Emoto, H. & Tanaka, M. (1994). Opposite changes in the mesolimbic dopamine metabolism in the nerve terminal and cell body sites induced by locally infused baclofen in the rat. *Brain Research*, 636(1), 111–114.
- Zobel, M., Missel, P., Bachmeier, R., Funke, W., Garbe, D., Kluger, H. . . . Wüst, G. (2005). Effektivität der stationären Suchtrehabilitation – FVS-Katamnese des Entlassjahrganges 2002 von Fachkliniken für Alkohol- und Medikamentenabhängige. *Sucht aktuell*, 12(1), 5–15.

Eingereicht: 23.03.2010

Angenommen: 11.06.2010

Dr. med. Christian A. Müller

Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie  
Charité Campus Mitte  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
D-10117 Berlin  
Tel. +49 30 450-617159  
Fax +49 30 450-517953  
E-Mail: [ch.mueller@charite.de](mailto:ch.mueller@charite.de)