

Nüchterne Überlegungen zur Behandlung mit Disulfiram

Teil 2: Kann Disulfiram als psychologische Behandlung betrachtet werden?¹

Gabriel Thorens, Rita Manghi, Riaz Khan, Alexandre Wullschleger, Yasser Khazaal, Daniele Fabio Zullino

Service d'addictologie, Département de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Quintessenz

- Man unterscheidet zwei Formen der Konditionierung, die *klassische* und die *operante Konditionierung*. Bei Disulfiram würden beide Arten der Konditionierung eine wiederholte Erfahrung mit der Alkohol-Antabus-Reaktion voraussetzen. In der Folge käme es zur Konditionierung, die den Patienten dazu bringen würde, auf weiteren Alkoholkonsum zu verzichten. Disulfiram wird aber nie in dieser Weise verordnet. Eine Konditionierung liegt also nicht vor.
- Hinter dem *Abschreckungsmodell* steht die Idee, dass Disulfiram durch psychologische Abschreckung wirkt. Es beruht in erster Linie auf der Annahme, dass sich die handelnden Personen durch Vernunft leiten lassen: Das Individuum, auf das die abschreckende Wirkung zielt, muss in der Lage sein, Kosten und Nutzen seiner Handlungsweisen abzuschätzen. Es gehört aber gerade zu den zentralen Elementen der Sucht, dass eine solche rationale Kosten-Nutzen-Abwägung nicht mehr möglich ist.
- Das Ritual der Disulfirameinnahme könnte Auslöser bewusster kognitiver Prozesse sein (Post-it-Effekt). Das «Ritual» selbst könnte somit eine therapeutische Funktion ausüben, indem es mithilft, Entscheidungen über Konsum oder Nichtkonsum «bewusst» zu machen. Das können aber auch andere Interventionen leisten, die nicht mit den Risiken und Problemen von Disulfiram behaftet sind.

Nachdem wir im ersten Beitrag festgestellt haben, dass es keine Argumente gibt, welche für eine direkte pharmakologische Wirkung von Disulfiram sprechen würden, wollen wir in diesem Beitrag untersuchen, wie weit sich die Verordnung von Disulfiram durch die verschiedenen von einem «psychologischen» Wirkungsmechanismus ausgehenden theoretischen Modelle rechtfertigen lässt.

Konditionierung

Als Begründung für die Verschreibung von Disulfiram wird oft auf dessen angeblichen Abschreckungseffekt hingewiesen. In diesem Zusammenhang muss die Theorie der Konditionierung näher betrachtet werden. Man unterscheidet zwei Hauptformen der Konditionierung: die *klassische Konditionierung* und die *operante Konditionierung*. Bei der klassischen Konditionierung handelt es sich beim Stimulus, der zur Konditionierung führen soll, um ein *äusseres Ereignis*, während es sich bei der operanten Konditionierung um eine *Aktion des Individuums selbst* geht.

Klassische Konditionierung

Es handelt sich um eine Art assoziativen Lernvorgang; dabei wird gelernt, dass ein bestimmter Vorgang jeweils auf einen anderen folgt. Er entsteht aufgrund der Assoziation zwischen Reizen und automatischen Reaktionen des Organismus darauf. Ein *unbedingter Reiz* ruft eine *unbedingte Reaktion* hervor, die sich automatisch in Form von Emotionen oder Reflexen äussert. Eine Assoziation zwischen einem unbedingten und einem neutralen Reiz entsteht, wenn diese wiederholt und kurz hintereinander präsentiert werden. Der unbedingte Reiz (z.B. Übelkeit und Erbrechen etc.) muss zeitlich sehr deutlich mit dem *bedingten* Reiz (z.B. Geschmack von Alkohol) korreliert sein.

Wenn die Konditionierung einmal besteht, wird die bedingte Reaktion allein schon durch den bedingten Reiz hervorgerufen. Der Proband *antizipiert* (nicht notwendigerweise bewusst) nun aufgrund des Bedingten das bevorstehende Auftreten des unbedingten Reizes (Beispiel: pawlowscher Hund).

Klassische Konditionierung und Disulfiram

Schaut man eine Disulfirambehandlung gemäss dem Konzept der klassischen Konditionierung an, dann spielt Disulfiram die Rolle eines unbedingten Reizes. Die therapeutische Intervention bestünde darin, die Alkohol-Antabus-Reaktion (Nausea etc.) mit Alkohol allein in Zusammenhang zu bringen, und dies immer wieder. Das Ziel wäre es also, durch Konditionierung Nausea mit Alkohol allein in Zusammenhang zu bringen, so dass sie schliesslich allein schon durch die Wahrnehmung von Alkohol (auch ohne Disulfiram) ausgelöst würde. Der unbedingte Reiz (Nausea, Erbrechen etc.) muss somit mit dem bedingten Reiz (Alkoholkonsum) korreliert werden. Diese bedingte Reaktion müsste dann den Patienten dazu bringen, Alkoholkonsum zu meiden.

Nun wird aber Disulfiram nicht so verschrieben. Die Behandlungsprotokolle verlangen totale Abstinenz während der gesamten Behandlungsdauer mit Disulfiram. Somit kann keine Konditionierung stattfinden. Wir schliessen, dass Disulfiram nicht nach diesem Lernmuster funktionieren kann. Es ist etwa, wie wenn man dem pawlowschen Hund nach dem Glockenton nie etwas zu Fressen hinstellen würde und trotzdem erwartete, dass bei ihm auf den Glockenton hin der Speichel zu fliessen beginne.

¹ Der 1. Teil ist im Heft 34 erschienen.

Operante Konditionierung

Bei der operanten Konditionierung wird *eine Handlung des Probanden mit einem unbedingten Reiz assoziiert*. Die Handlung des Subjekts ruft den unbedingten Reiz hervor, und dieser dient als Verstärker. Die wiederholte Erfahrung, dass «eine bestimmte Aktion regelmässig vom selben Ereignis gefolgt wird», beeinflusst in der Folge bei vergleichbaren Bedingungen die Häufigkeit dieser Aktion.

Der Lernprozess durch operante Konditionierung kann auf Belohnung oder Bestrafung beruhen. Nach diesem Modell wird eine Belohnung in Zukunft die Häufigkeit des Verhaltens steigern, eine Bestrafung vermindern. In diesem Fall kann man auch von *Aversion* sprechen, also Abneigung, Wunsch, sich von etwas fernzuhalten, es zu vermeiden.

Belohnung oder Bestrafung können positiv durch Hinzufügen oder negativ durch Entzug eines Reizes auf den Organismus sein (siehe Tab. 1 ↻).

Der Hauptunterschied zwischen klassischer und operanter Konditionierung besteht somit in der erwarteten Antwort. Bei der klassischen Konditionierung besteht diese in einem Reflex, bei der operanten Konditionierung in einem Verhalten.

Bei der klassischen Konditionierung hängt es vom Versuchsleiter ab, ob der Reiz präsentiert wird, bei der operanten von der Reaktion der Versuchsperson. Mit anderen Worten, die Reaktion bei der klassischen Konditionierung wird von vorangehenden Ereignissen gesteuert, bei der operanten Konditionierung dagegen durch deren Konsequenzen.

Durch klassische Konditionierung erlernte Verhaltensänderungen werden die Versuchsperson nicht dazu bringen, ihre Umwelt zu verändern (wenn man nach Alkoholgenuss Übelkeit empfindet, bringt dies keine Änderung der Umwelt mit sich). Durch operante Konditionierung erlernte Verhaltensweisen können dem Probanden eine bessere Einsicht in die ursächlichen Verhältnisse der beobachteten Ereignisse und dadurch die Möglichkeit, darauf Einfluss zu nehmen, vermitteln. Durch diese Art der Konditionierung können Verhaltensformen entstehen, die eine Veränderung der Umwelt des Probanden zur Folge haben.

Verstärkungen können je nach Situation oder gewünschtem Verhalten sehr unterschiedlich sein. Verstärkungen lassen sich je nach Anzahl der Reaktionen des Organismus oder der Zeitdauer zwischen den Reaktionen einteilen. Eine kontinuierliche Verstärkung, d.h. ein Vorgehen, bei dem die Reaktion jedes Mal verstärkt wird, ist im Allgemeinen am wirksamsten beim Erlernen eines neuen Verhaltens.

Umgekehrt kommt bei intermittierender Verstärkung, d.h. einem Vorgehen, bei dem ein bestimmtes Verhalten nicht jedes Mal belohnt oder bestraft wird, der Lernprozess zwar möglicherweise langsamer voran als bei kontinuierlicher Verstärkung, dafür ist die Gefahr geringer, dass der Effekt sich nach Abbruch der Verstärkung wieder verliert.

Operante Konditionierung und Disulfiram

Unter den vier möglichen Formen operanter Konditionierung (siehe Tab. 1) könnte die Anwendung von Disulfiram einer positiven Bestrafung entsprechen. Genau dies wird im Schweizerischen Arzneimittelkompendium als Wirkungsmechanismus angeführt: «Die Reaktion setzt meistens innert 5–10 Minuten nach Alkoholeinnahme ein und dauert, bis das Acetaldehyd ausgeschieden ist (bis zu mehreren Stunden). Die Aussicht auf einen solchen Zustand hält den Patienten davon ab, wieder Alkohol zu konsumieren (aversive Wirkung).»

Bei dieser «Aversions- oder Vergällungstherapie» würde der Patient sich demnach wie sonst Alkohol aussetzen, obwohl er nun dabei eine ganz neue, unangenehme Erfahrung macht. Das Ziel der Behandlung bestünde dann darin, dass der Patient dieses unangenehme Erlebnis mit dem Alkoholkonsum assoziiert.

Für einen optimalen Lerneffekt durch operante Konditionierung wären theoretisch wiederholte Erfahrungen mit der Alkohol-Antabus-Reaktion, möglichst über einen längeren Zeitraum hinweg, notwendig. Um den Lerneffekt aufrechtzuerhalten, müsste die Reaktion auch später intermittierend hervorgerufen werden.

Eine Zeitlang war es geläufige Praxis, am Anfang der Disulfirambehandlung einen Probetrunke in einem medizinischen Setting zu verabfolgen (weil dabei manchmal schwere Nebenwirkungen beobachtet wurden, wird diese Technik heute nicht mehr angewandt). Der Patient wurde nach der Einnahme von Disulfiram aufgefordert, Alkohol zu trinken. Zwar lag dieser Praxis in erster Linie das Modell der Abschreckung zugrunde (siehe hierzu folgenden Abschnitt), man könnte aber auch – zumindest theoretisch – postulieren, dass damit eine aversive Konditionierung erreicht würde. Jedoch wird diese Methode, wie gesagt, nicht mehr angewendet.

Die Verwendung von Disulfiram lässt sich somit logischerweise nicht durch ein Modell der operanten Konditionierung begründen.

Werden Menschen weniger gut geschützt als Hunde?

Artikel 76 der eidgenössischen Tierschutzverordnung (TSchV) verbietet bei Hunden jede Verwendung von Hilfsmitteln in einer Weise, die dem Tier Verletzungen oder erhebliche Schmerzen zufügen oder es stark reizen oder in Angst versetzen könnte. Als Beispiel wird auf das Stachelhalsband hingewiesen. Absatz 2 verbietet überdies die Verwendung von Geräten, die elektrifizieren, für den Hund sehr unangenehme akustische Signale aussenden oder mittels chemischer Stoffe wirken. Dies gilt sowohl für die private Hundehaltung, die Dressur, die Erziehung als auch für die Behandlung von Verhaltensstörungen. Kantonale Behörden können

Tabelle 1. Vierfelder-Kontingenztafel zur operanten Konditionierung.

	Reiz	
	Tritt ein	Bleibt aus
↑ Häufigkeit des Verhaltens	Positive Verstärkung	Negative Verstärkung
↓ Häufigkeit des Verhaltens	Positive Bestrafung	Negative Bestrafung

die Verwendung solcher Geräte zu therapeutischen Zwecken ausnahmsweise genehmigen, wobei aber der Benutzer jede Verwendung dokumentieren muss.

Die Verwendung chemischer Mittel zur Aversion ist somit bei der Hundedressur (also der operanten Konditionierung) gesetzlich verboten. Beim Menschen hingegen nicht!

Abschreckung

Wie wir im Abschnitt über die Konditionierung mittels Aversion gesehen haben, scheint es wenig wahrscheinlich, dass eine Alkohol-Antabus-Reaktion zu einer wirksamen Konditionierung im Sinn abstinenter Verhaltens führt. Die Idee beim *Abschreckungsmodell* ist es, dass Disulfiram durch psychologische Abschreckung wirkt. Da der Patient weiss, dass nach Alkoholenuss sich ein unangenehmer Zustand einstellen würde, zieht er es vor, das Trinken bleiben zu lassen.

So ist in *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition* der *American Psychiatric Association* [1] zu lesen: «The purpose of disulfiram is not to make the patient ill but to prevent the patient from drinking impulsively because he or she knows the symptoms that will result from drinking while taking disulfiram.» Und in *Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders* der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* steht: «The rationale for using the medication is to deter the patient from drinking alcohol again.»

Das Prinzip der Abschreckung besteht darin, den potentiellen Täter davon zu überzeugen, dass die Kosten einer bestimmten Tätigkeit deren Nutzen übersteigen, und die Tat dadurch zu verhindern. Die Kosten können direkt (Abschreckung mittels Verbot, «tu das nicht!») oder indirekt (Abschreckung durch Vergeltung, «wenn du das tust, wirst du die Konsequenzen zu tragen haben!») sein. Im Fall von Disulfiram würde es sich demnach um eine Form von Abschreckung durch Vergeltung handeln.

Faktoren, welche die Abschreckungswirkung beeinflussen

Man geht davon aus, dass die Abschreckungswirkung von drei Faktoren abhängt: der Zuverlässigkeit, der Schnelligkeit und der Schwere der Konsequenz.

Schnelligkeit bedeutet in diesem Zusammenhang, wie rasch resp. mit welcher Verzögerung die Strafe eintritt. Gemäss diesem Konzept sollte die Strafe so bald als möglich nach der Alkoholeinnahme eintreten. Eine Alkohol-Antabus-Reaktion kann sich in der Tat bereits 5 Minuten nach der Alkoholeinnahme einstellen. Diesbezüglich wäre Disulfiram somit ein ausgezeichnetes Abschreckungsmittel. Auch was die Schwere der Konsequenz anbelangt, sind die unangenehmen Folgen nach Alkoholeinnahme genügend intensiv für eine gute Abschreckungswirkung. Der wichtigste Faktor ist aber die Zuverlässigkeit, mit der die Konsequenz eintritt. Dies wurde im Übrigen anhand von disziplinarischen Abschreckungsmassnahmen bei Trunkenheit bei Ju-

gendlichen überprüft [2]. Zuverlässigkeit heisst hier, wie sicher ein Proband nach der Alkoholeinnahme mit der negativen Konsequenz zu rechnen hat. Bei Disulfiram ist die Zuverlässigkeit, mit der die Alkohol-Antabus-Reaktion eintritt, ungenügend. Bei einer Dosis von 200 bis 300 mg/Tag (im Kompendium werden 200 mg empfohlen!) tritt lediglich bei der Hälfte der Patienten eine deutliche Reaktion ein [3, 4]. In Tierversuchen fand man überdies heraus, dass sich bei wiederholter Alkoholeinnahme eine Toleranz gegen die Alkohol-Antabus-Reaktion entwickeln kann [5]!

Süchtige Patienten, die vernünftig wählen?

Eine Abschreckungswirkung (also auch Abschreckung durch Disulfiram) beruht hauptsächlich und in erster Linie auf der Erwartung, dass die handelnden Personen sich durch Vernunft leiten lassen, genauer, nach der *Theorie rationaler Entscheidungen*. Dies setzt voraus, dass die Person, auf die die Abschreckung wirken sollte, in der Lage ist, Kosten und Nutzen ihrer Handlungen abzuwägen, und versucht, den besten Nutzen zu erreichen.

Alkoholabhängige Patienten müssten demnach Kosten und Nutzen des Alkoholkonsums kühl abwägen und angesichts der negativen Konsequenzen ihr Konsumverhalten bewusst ändern können.

Das Unvermögen, derart rational aufgrund einer nüchternen Kosten-Nutzen-Abwägung handeln zu können, ist jedoch gerade das zentrale Element einer Abhängigkeit. Wäre der Patient in der Lage, vernünftige Entscheidungen bezüglich Alkoholkonsums zu treffen, müsste er sein Verhalten von sich aus ändern, sobald das Kosten-Nutzen-Verhältnis nachteilig ausfällt. Wenn er das schaffen würde, dann wäre er aber definitionsgemäss nicht abhängig! Ein Abschreckungseffekt wäre demnach nur bei Personen möglich, die bereits in der Lage sind, aufgrund einer persönlichen Bewertung aller Konsequenzen zu handeln. Diejenigen, die theoretisch Disulfiram benötigten, wären nicht in der Lage, darauf zu reagieren. Diejenigen, die theoretisch fähig wären, darauf zu reagieren, brauchen es nicht!

Im Widerspruch zu den heutigen Psychotherapien?

In der Suchttherapie nachweislich wirksame Behandlungen, wie das Motivationsgespräch [6], wurden gerade aus der Einsicht heraus entwickelt, dass eine Behandlung, die auf Konfrontation beruht, bei abhängigen Patienten nicht funktioniert. Das Motivationsgespräch beispielsweise legt grosses Gewicht auf die ambivalenten Gefühle der Patienten, ihre Abneigung gegen Veränderungen und die Komplexität des Entscheidungsprozesses bei süchtigem Verhalten, wo die Gedanken des Patienten ständig zwischen Ideal und Realität hin und her schwanken. Der Ansatz des Motivationsgesprächs steht somit im Widerspruch zu den oben ausgeführten vereinfachenden Ideen einer Abschreckung durch Disulfiram.

Anstoss zur Bewusstseinsbildung

Das Ritual der Disulfirameinnahme kann als Anstoss («trigger») zur Bewusstseinsbildung angesehen wer-

den. Ein wenig wie ein Anschlag auf der Kühlschranktür (z.B. Was ist dein Zielgewicht?). Bei der Einnahme der Disulfiramtablette würde der Patient bewusst entscheiden: «Heute will ich nicht trinken, also nehme ich mein Disulfiram», oder «Heute will ich (möglicherweise) trinken, also nehme ich kein Disulfiram». Wenn schon die Aussicht «auf unangenehme Auswirkungen» keinen therapeutischen Effekt von Disulfiram begründen kann (siehe obige drei Abschnitte), so könnte doch das «Ritual» an sich eine therapeutische Funktion haben, indem es die Entscheidungen über Trinken oder Nichttrinken «bewusst» macht.

Es stellt sich nun allerdings die Frage, ob man dafür eine toxische Substanz einnehmen muss (wie gering diese Toxizität auch sein mag). Es gibt umfangreiche wissenschaftliche Literatur, welche zugunsten eines «Behavioral Contracting» genannten Modells spricht, das heisst des Abschlusses von Verträgen über Verhaltensweisen. *Behavioral Contracting* besteht darin, dass ein Vertrag zwischen Patient und Therapeut ausgearbeitet und unterschrieben wird, welcher in erster Linie auch festlegt, wie die erwünschte Verhaltensänderung laufend überprüft werden soll. Diese laufende Beobachtung soll die Aufmerksamkeit (und möglichst auch die Gedanken) auf das zu verändernde Verhalten lenken. Dies soll, zusammen mit «sozialem Druck» und «sozialer Unterstützung» durch den Kontrakt Verhaltensänderungen begünstigen. *Behavioral Contracting* hat sich in der Behandlung von Suchtkranken weitherum als interessanter Ansatz erwiesen [7–9].

Wir können daraus schliessen, dass zwar die «Erinnerungswirkung» der Disulfirameinnahme tatsächlich einen therapeutischen Effekt haben könnte. Es gibt aber andere Möglichkeiten, dies zu erreichen, ohne dass die Risiken und Probleme von Disulfiram in Kauf genommen werden müssen.

Schlussfolgerungen

Wenn auch Disulfiram nach wie vor durch Swissmedic zugelassen ist und als Therapieoption in zahlreichen Guidelines weiterhin erwähnt wird, muss man doch

feststellen, dass diese Behandlung mit den gängigen Modellen zur Erklärung eines therapeutischen Effekts nicht in Übereinklang zu bringen ist. Angesichts der ungünstigen wissenschaftlichen Daten und des Fehlens einer stichhaltigen Argumentation für dessen Anwendung muss man stark bezweifeln, ob Disulfiram heute noch auf dem Markt zugelassen würde. Müssten wir uns da nicht alle, Verschreibende und Entscheidungsträger, ernsthaft die Frage stellen, ob die weitere Verwendung dieser Substanz noch gerechtfertigt ist?

Korrespondenz:

Dr Daniele Zullino, CC
Service d'addictologie
Département de Psychiatrie
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue verte 2
CH-1205 Genève
daniele.zullino@hcuge.ch

Literatur

- 1 American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition; 2006.
- 2 Grosvenor D, Toomey TL, Wagenaar AC. Deterrence and the Adolescent Drinking Driver. *Journal of Safety Research*. 1999;30: 187–91.
- 3 Brewer C. How effective is the standard dose of disulfiram? A review of the alcohol-disulfiram reaction in practice. *Br J Psychiatry*. 1984; 144:200–2.
- 4 Christensen JK, Moller IW, Ronsted P, Angelo HR, Johansson B. Dose-effect relationship of disulfiram in human volunteers. I: Clinical studies. *Pharmacol Toxicol*. 1991;68(3):163–5.
- 5 Lutske T, María Elena Q, Yedy I. Tolerance to Disulfiram Induced by Chronic Alcohol Intake in the Rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008;32(6):937–41.
- 6 Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005; 55(513):305–12.
- 7 Singh J, Howden-Chapman P. Evaluation of effectiveness of aftercare in alcoholism treatment. *N Z Med J*. 1987;100(832):596–8.
- 8 Higgins ST, Budney AJ, Hughes JR, Bickel WK, Lynn M, Mortensen A. Influence of cocaine use on cigarette smoking. *JAMA*. 1994;272(22): 1724.
- 9 Calsyn DA, Wells EA, Saxon AJ, Jackson TR, Wrede AF, Stanton V, et al. Contingency management of urinalysis results and intensity of counseling services have an interactive impact on methadone maintenance treatment outcome. *J Addict Dis*. 1994;13(3):47–63.