

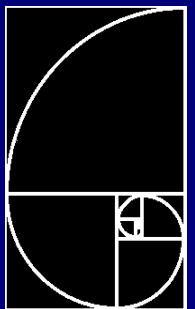
Entstehung von Abhängigkeit: Neue Erkenntnisse aus Medizin und Pharmakologie im Überblick

Prof. Dr. F.X. VOLLENWEIDER

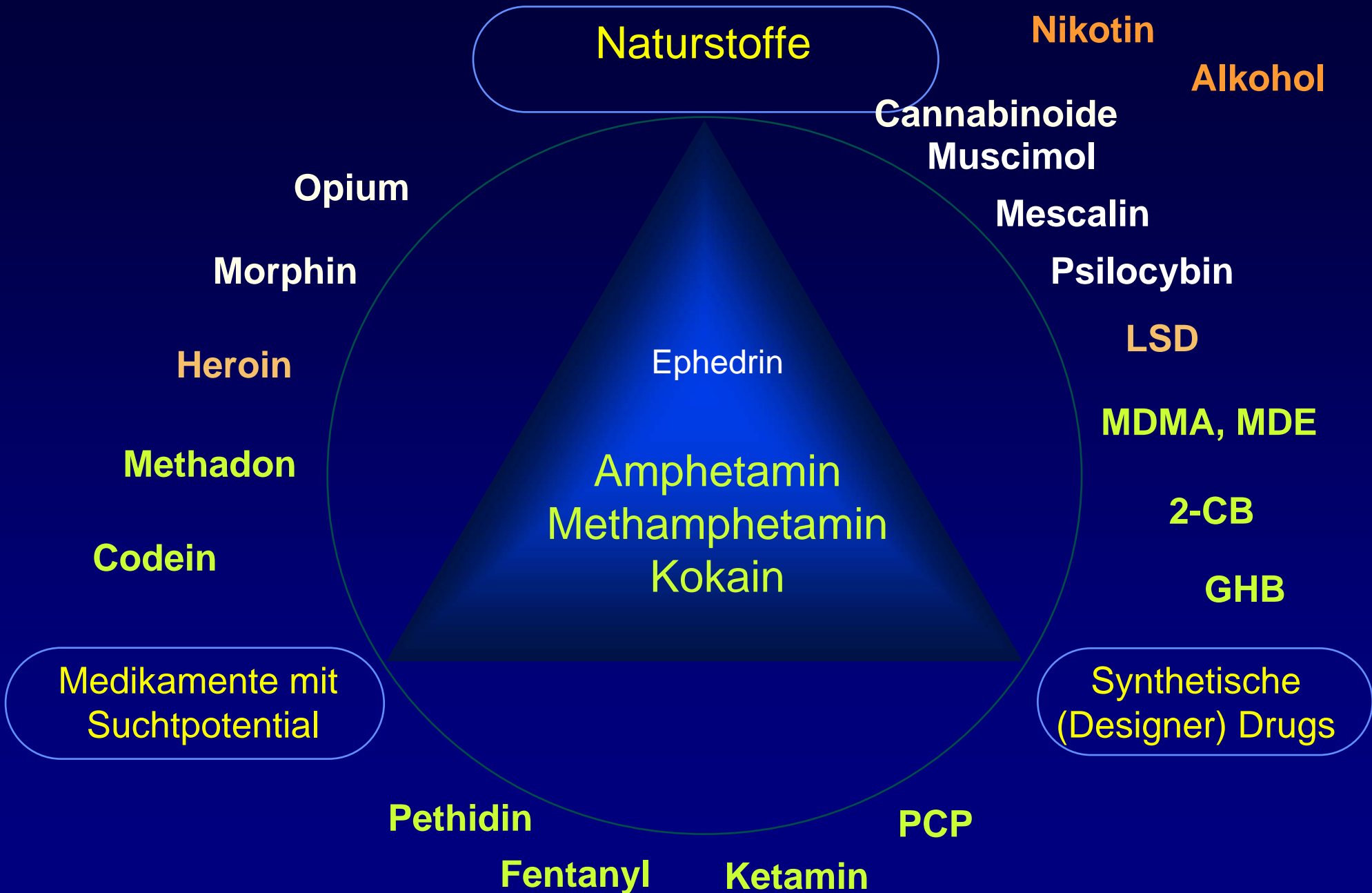
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich (PUK)
Behavioral Pharmacology and Brain Imaging Research Unit
and Hefter Research Center Zürich, Switzerland

Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich ()

vollen@bli.uzh.ch



HRC Zürich



Drogen-Abhängigkeit

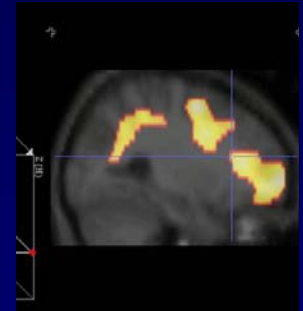
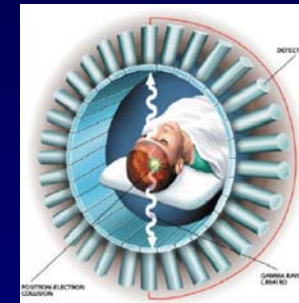
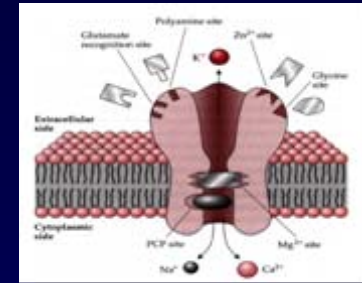
Def: erworbene chronische somato-psychische Erkrankung

Neurobiologische Konzepte/Modelle der Abhängigkeit:

- ◆ Drogen führen zu einer „falschen“ Konditionierung (Umweltreize > Motivation)
- ◆ Veränderung/Verstärkung von Belohnungsreaktionen (reward) und Impulsivität:
> hedonistische Dysregulation (Euphorie)
- ◆ Maladaptation und Toleranz, veränderte Homöostase (zellulär, systemisch)
> Stress, drug-craving
- ◆ **Veränderung/Abschwächung kognitiver Kontrollfunktionen:**
beeinträchtigte Entscheidungsfällung (decision-making)
- ◆ **Veränderung/Hemmung operanter Lernprozesse** (auf positiven/ negativen reward)
- ◆ langanhaltende **Veränderungen im Langzeitgedächtnis** (Plastizität)

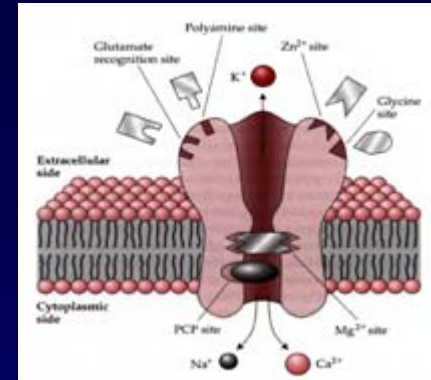
Forschungsansätze/Konzepte

- ◆ pharmakologische Mechanismen
 - ◆ Rezeptormechanismen, sek. Messengers
- ◆ Systemische Veränderungen:
 - ◆ kognitive Kontrolle
 - ◆ Lernmechanismen („falsches lernen“)
 - ◆ Gedächtnis
- ◆ Soziale Faktoren (Umwelt)
- ◆ Genetische Faktoren (Vulnerabilität)



Drogen-Neurorezeptor Interaktion

◆ Spezifische Rezeptoren



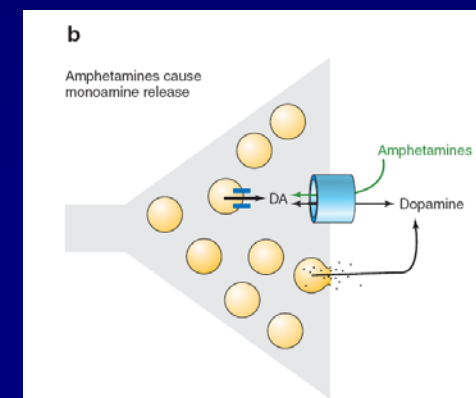
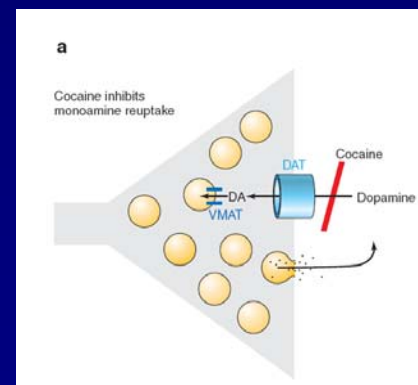
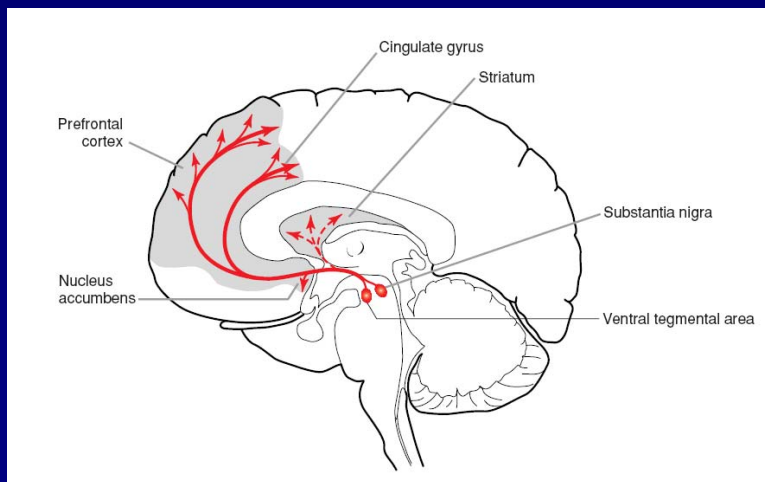
Drug	Neurotransmitter mimicked	Drug receptor
Opiates	Endorphins	μ and δ opioid (agonist)
Psychostimulants (cocaine, amphetamine)	Dopamine	Dopamine transporter (antagonist-cocaine; reverse transport-amphetamine)
Nicotine	Acetylcholine	$\alpha_2 \beta_4$ nAChR (agonist)
Alcohol	GABA Glutamate	GABA _A (agonist) NMDA (antagonist)
Marijuana	Anandamide	CB ₁ (agonist)

◆ Therapeutische Möglichkeiten: Blockade der Andockstellen

Gemeinsamer downstream Mechanismus auf das Belohnungssystem (reward)

- ◆ Erhöhung der Dopamin-Ausschüttung im Reward-System
Nc. Accumbens etc > **drug-wanting, gesteigerter Antrieb**
- ◆ Verstärkung von Konditionierungsprozessen
(stärkere Reaktion auf Droge als auf natürliche Stimuli wie Hunger, Sex etc.)

Mechanismus reicht nicht aus, um Abhängigkeit aufrechtzuerhalten



Th: Blockade von D2 Rezeptoren

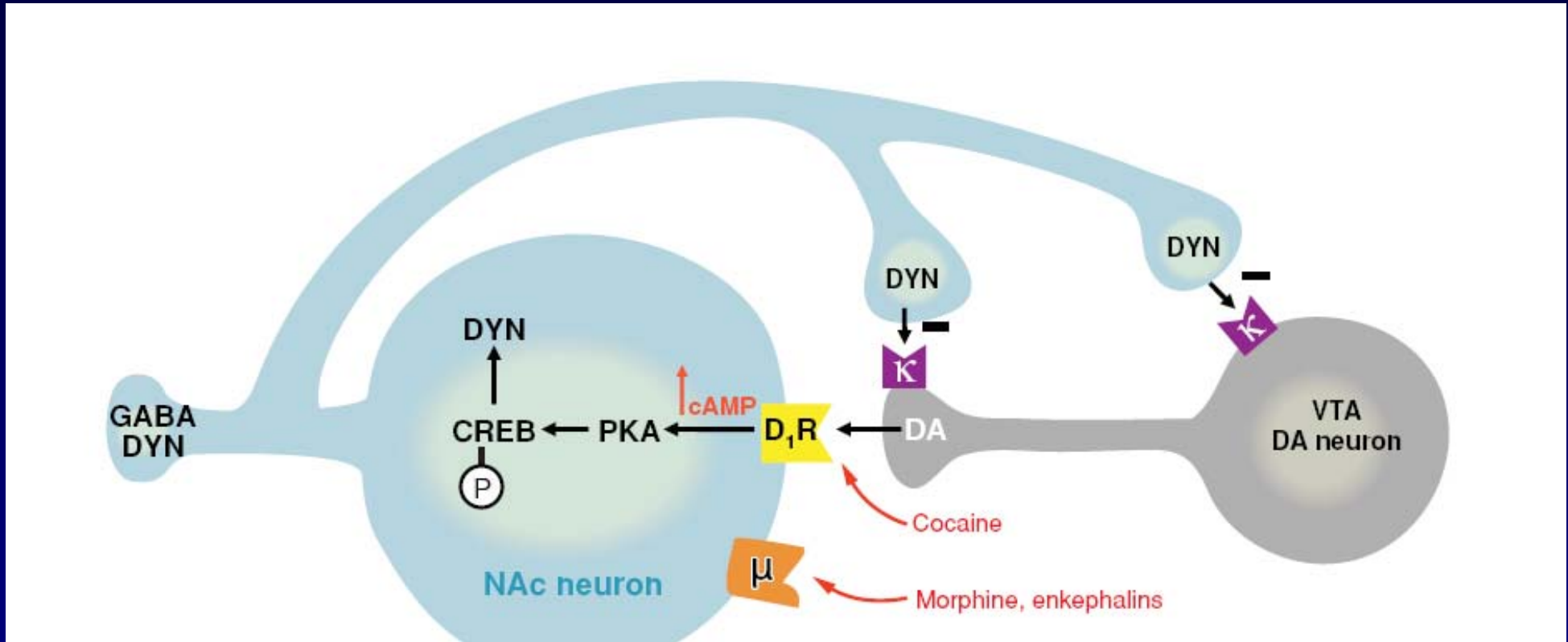
Herabsetzung der Reizschwelle des Belohnungssystems

Drug Effects on Thresholds for Rewarding Brain Stimulation

Drug class	Acute administration	Withdrawal from chronic treatment
Psychostimulants (cocaine, amphetamine)	↓	↑
Opiates (morphine, heroin)	↓	↑
Nicotine	↓	↑
Sedative-hypnotic drugs (ethanol)	↓	↑
THC	↓	↑

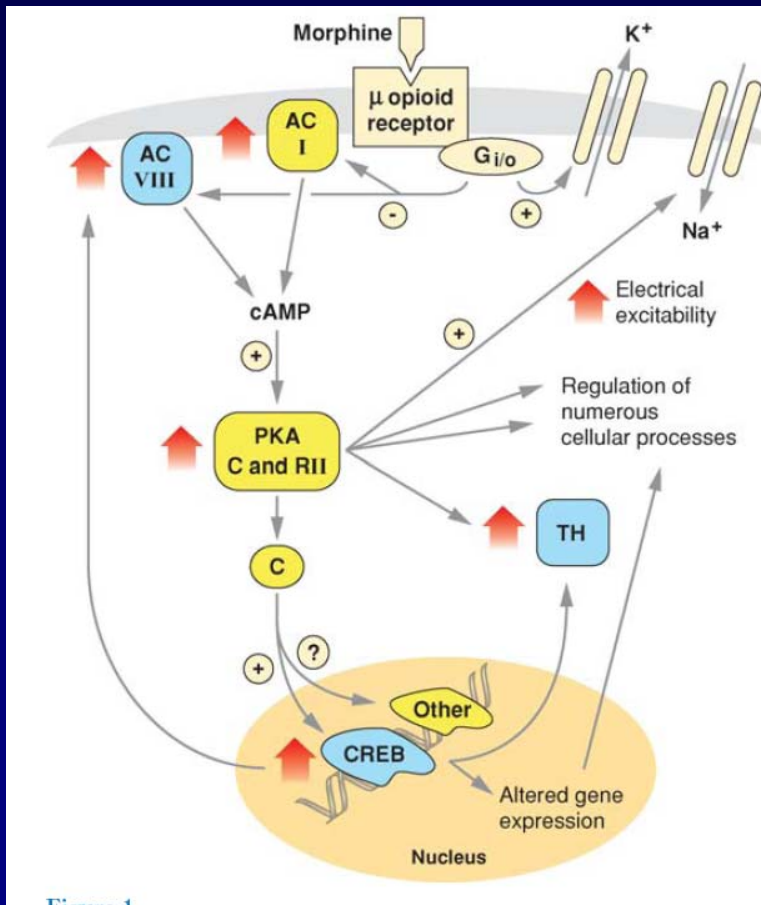
- ◆ **Sensibilisierung**: erhöhte DA-Ausschüttung führt langfristig zu einer DA-Rezeptor up/down-Modulation (cAMP up-Regulation) und **Toleranz** > Entzugssymptome

Verstärkung des endogenen Opioid-Ausschüttung



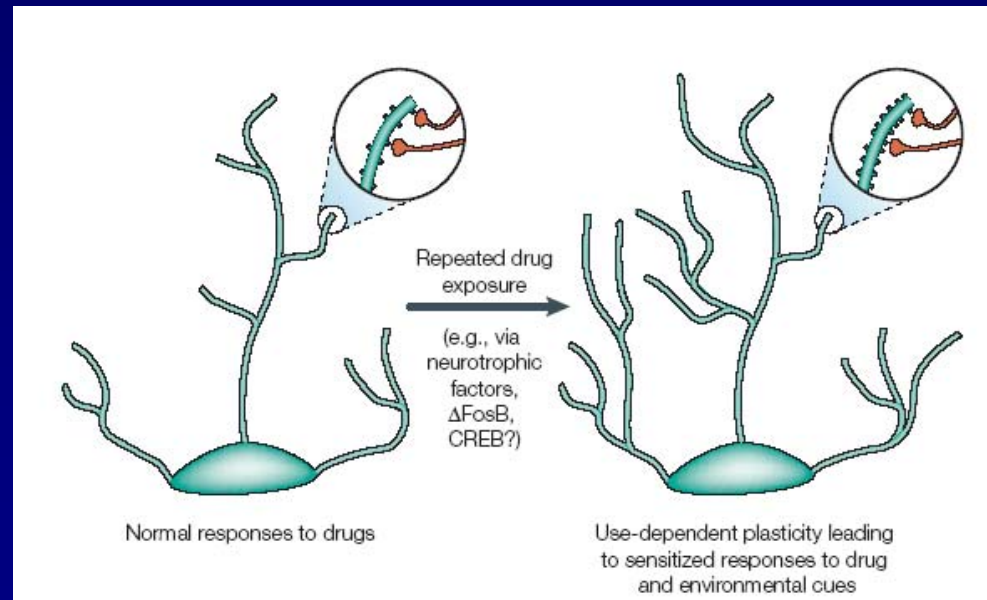
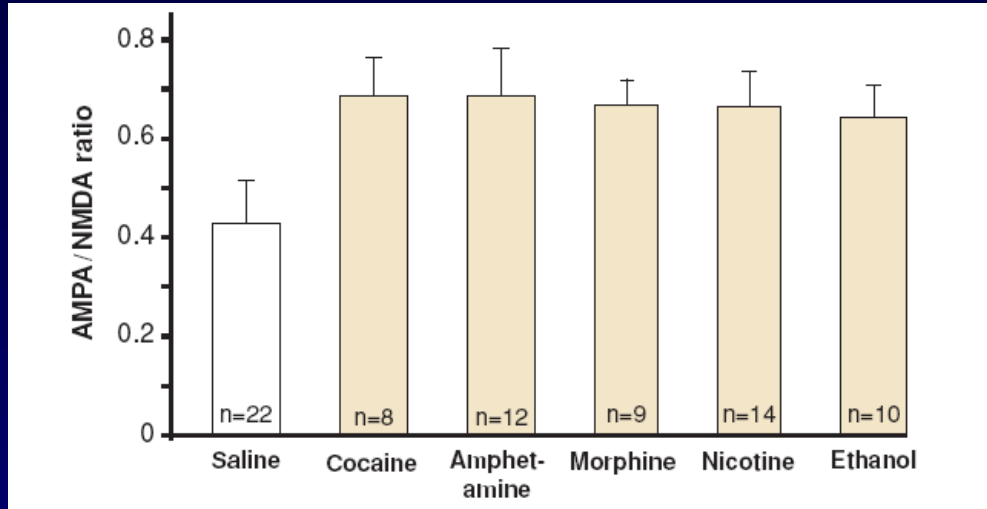
- ◆ DA > Opioide > Verstärkung motivationalere und emotionaler Prozesse: relevant für „drug-seeking“ bei Entzug
- ◆ Th: Opioid-Blocker (?)

Wiederholte Drogenzufuhr: Suchtgedächtnis



- ◆ Verstärkung der Genexpression:
early genes wie CREB, cFOS
- dies ist ein Charakteristikum hoch integrierter neuronaler Systeme, plastische Reaktion auf Umgebungsreiz
- ◆ LTP-Bildung erleichtert

Mechanismen der Engrammbildung



- ◆ LTP (Langzeitpotenzierung)-
wird erleichtert
- Glutamaterge Mechanismen
(NMDA, AMPA, mGluRs)

„Gedächtniskorrelate“:

vermehrte Spinbildung

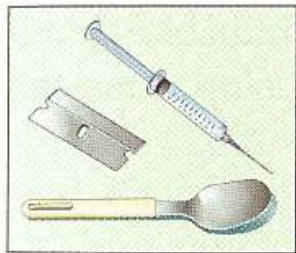
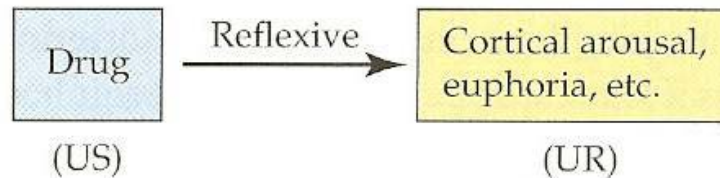
➤ Sucht-Engramme

neue Therapien:

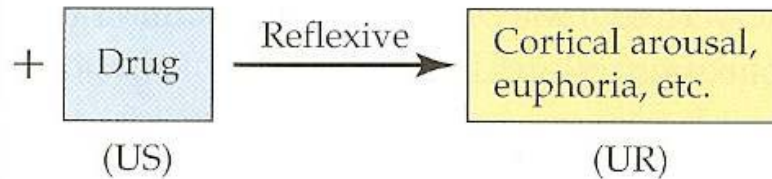
➤ Modulation der Glutamat-
Transmission

Systemische Konzepte

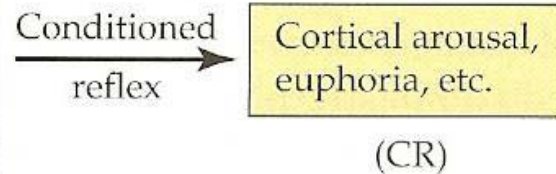
Konditionierung (und Relevanz der Umgebung)



Drug paraphernalia
(neutral stimulus)

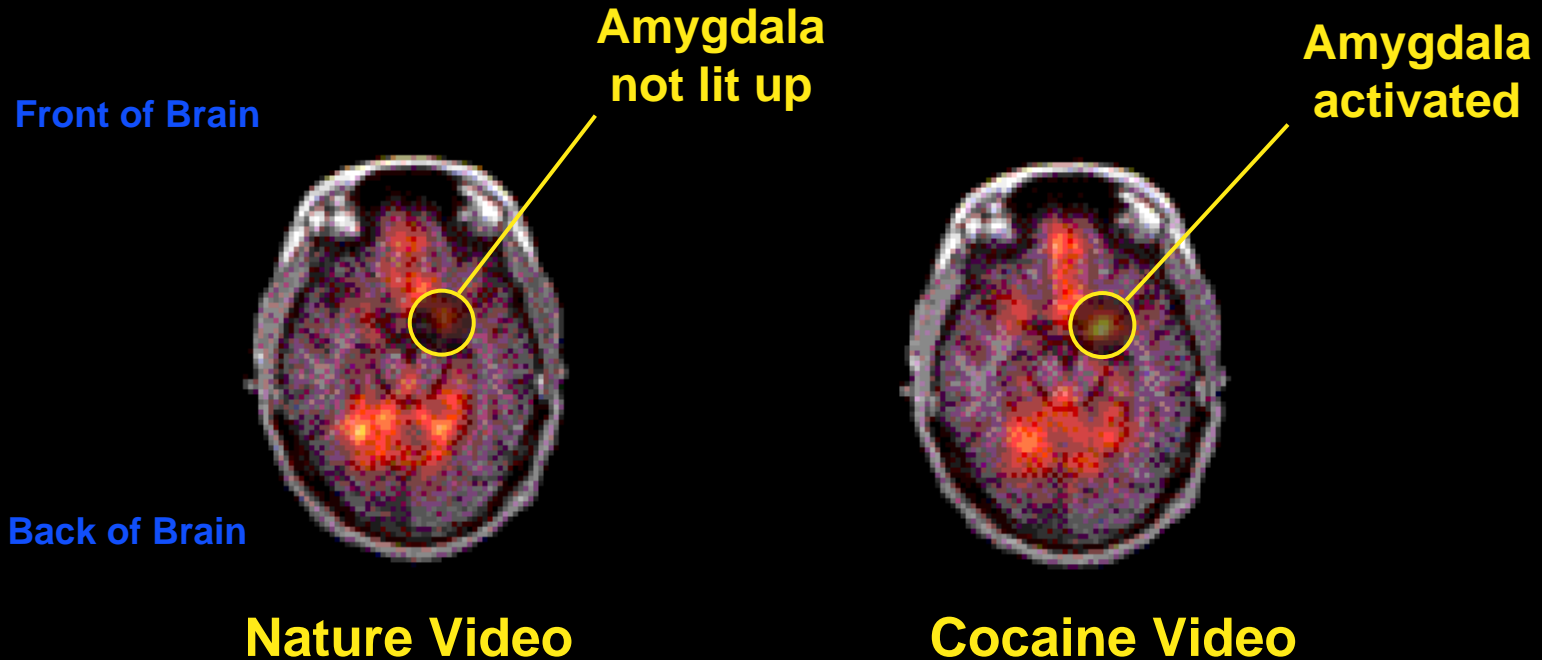


Drug paraphernalia
(CS)



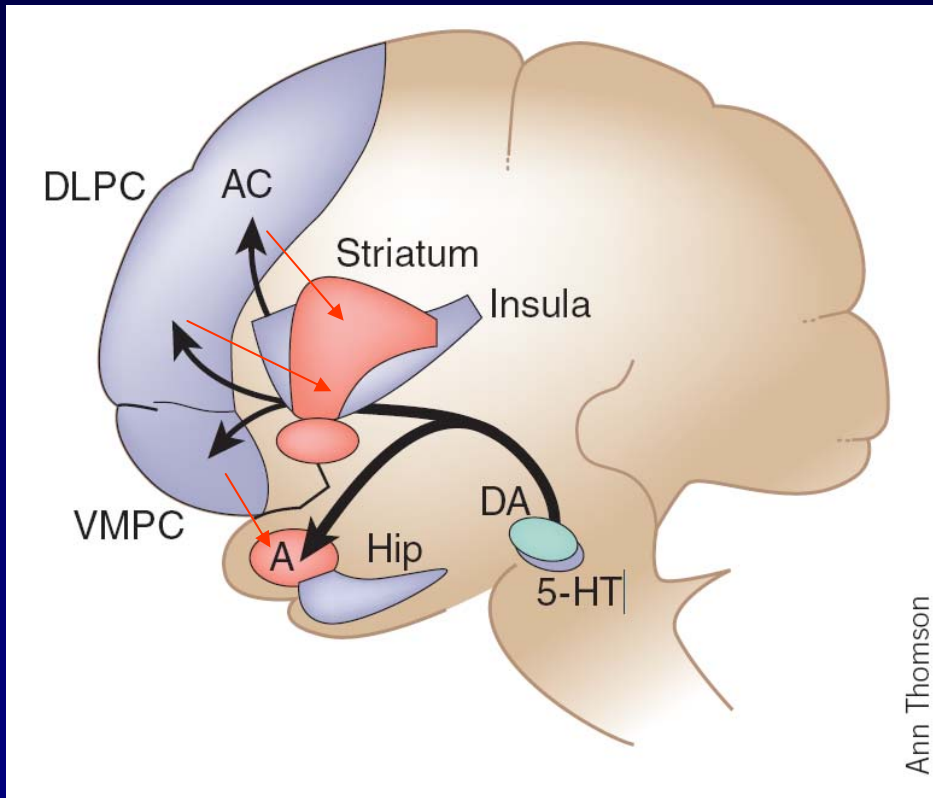
◆ durch DA-Ausschüttung
(z.B. Kokain) verstärkt

Beispiel: „Kokain-Video“



◆ Amygdala-Aktivierung > erhöhte emotionale Reaktion

Kognitive Kontrolle, Impulsivität und operantes Lernen bei Sucht



rot: frontale top-down Kontrolle
(glutamaterg, eingeschränkt)

Aufrechterhaltung des Relaps:

- ◆ Erhöhte Impulsivität
- ◆ Dysbalance in der Körperhomöostase
- ◆ Verminderte kortikale top-down Kontrolle reflektiver Systeme (z.B. in Entscheidungs- und inhibitorischen Aufgaben)
- ◆ eingeschränktes operantes Lernen mit verminderter Antwort auf Belohnung (auf ein fernes Ziel zu)

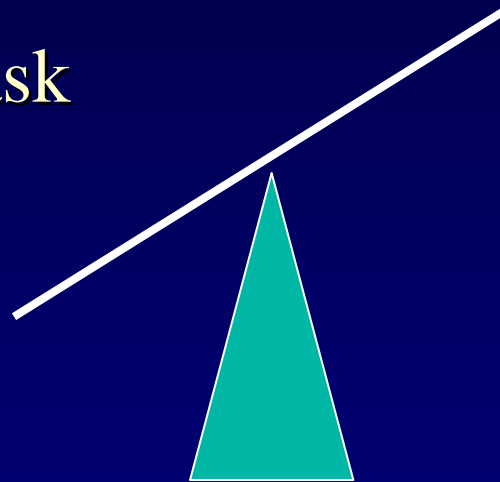
Dysbalance zw. kognitive Kontrolle und Affektlage

Beispiel:

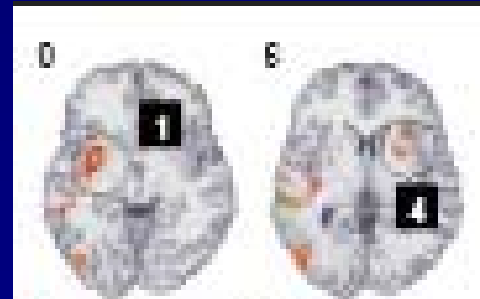
Metamphetamin-User

Decision-making Task

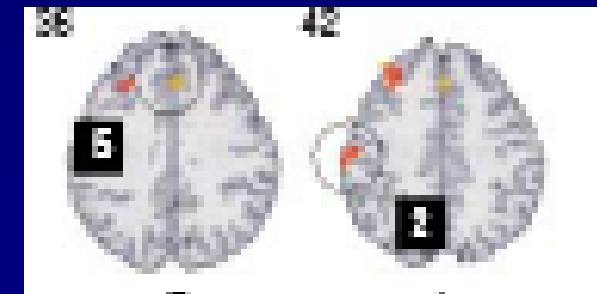
- ◆ eingeschränkte Leistung in Entscheidungstasks
- ◆ verminderte Reaktion auf non-drug Stimuli
- ◆ abnorme Reaktion auf pos. oder negativen Reward in operanten Lernaufgaben
- ◆ Glutamat



- ◆ gelockerte Impulskontrolle
- ◆ gesteigerte autonome Reaktionen
- ◆ übertriebene Reaktion auf finanz. Anreize in Spieltests (IOWA)
- ◆ DA, 5-HAT, GABA, Ach



Ins: gesteigert



Fro Cx: erniedrigt

Zusammenfassung

Abhängigkeit basiert auf „falschem“ Lernen und langfristigen Gedächtnisspuren

Relaps:

- ◆ Eingeschränkte kognitive Kontrolle
- ◆ Lernmechanismen für neues Verhalten (Substanzspezifisch?)
- ◆ gestörte Homöostase

Neue therapeutische Ansätze:

Glutamat-Modulatoren, CB1-Modulatoren ? plus Verhaltenstherapie

Outlook: Genetische Vulnerabilität (substanzspezifisch ?)

Literatur

- ◆ Bechara A (2005) Decision making, impulse control and loss of will power to resist drugs: a neurocognitive Perspective, *Nature Neurosci*, 8, 1458-1463
- ◆ Everitt BJ and Robbins T (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion, *Nature Neurosci*, 8, 1481-1489
- ◆ Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006) Neuronal mechanism of addiction: the role of reward-related learning and memory, *Ann Rev Neurosci*, 29, 565-98
- ◆ Vollenweider FX (2001) Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens, *Dialogues Clin Neurosci*, 3, 265-279